

· 论 著 ·

万古霉素相关肾毒性的主动监测研究*

孙春琼, 晏梅红

(沐阳南关医院检验科, 江苏宿迁 223600)

摘要:目的 探讨万古霉素相关肾毒性主动监测的可行性和关键性。方法 选取 2010 年 7 月至 2013 年 7 月经静脉注射万古霉素的住院患者 139 例, 采取相关药品不良事件主动监测和评估警示体系, 对提示有万古霉素阳性事件患者进行评价。结果 139 例患者中共有 9 例出现肾损害, 肾功能不全代偿期、肾功能不全失代偿期、肾衰竭期、肾衰竭终末期的发生率分别是 44.44%、22.22%、22.22%、11.11%。且血清肌酐在 133 $\mu\text{mol/L}$ 以上、血清肌酐较基线增加 50%、血肌酐较基线增加 44 $\mu\text{mol/L}$ 的阳性预警率分别为 55.56%、22.22%、22.22%, 其在人工关联性评价结果中分别为 19.18%、19.18%、56.54%。结论 应根据患者病情等进行个体化万古霉素使用设置。

关键词: 万古霉素; 肾毒性; 主动监测

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.18.015

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)18-2652-02

Study on active monitoring of vancomycin-related nephrotoxicity*

Sun Chunqiong, Yan Hongmei

(Department of Clinical Laboratory, Shuyang Nanguan Hospital, Suqian, Jiangsu 223600, China)

Abstract: **Objective** To explore the feasibility and importance of active monitoring of vancomycin-related nephrotoxicity. **Methods** During July 2010 to July 2013, a total of 139 cases of inpatients received vancomycin through intravenous injection were enrolled in this study. The adverse drug reaction active monitoring and early warning system were utilized to evaluate patients with vancomycin positive events. **Results** Among the 139 cases of patients, there was 9 cases of patients with renal damage. The incidences of compensatory stage of renal insufficiency, decompensatory stage of renal insufficiency, renal failure stage and end-stage renal failure were 44.44%, 22.22%, 22.22% and 11.11% respectively. The positive warning rates when serum creatinine level was above 133 $\mu\text{mol/L}$, increased by 50% compared with the baseline, increased with 44 $\mu\text{mol/L}$ based on the baseline were 55.56%, 22.22% and 22.22% respectively, and those positive warning rates in artificial relevance evaluation were 19.18%, 19.18% and 56.54% respectively. **Conclusion** It is necessary to individualize utilization of vancomycin according to patients' condition.

Key words: vancomycin; nephrotoxicity; active monitoring

随着我国《药品不良反应报告和监测管理办法》的发布, 我国药品安全风险监管中心已由信息采集向技术评估靠拢, 其中重点监测作为法规性文件新增章节对该项工作进行了深入研究。本研究基于药品不良反应事件主动监测, 旨在利用计算机技术, 评估药品不良反应主动监测, 辅助评估技术, 节省监测资源, 提高监测效率^[1]。以实验室检查等相对特异的“肾损伤”为切入点, 同时鉴于金黄色葡萄球菌、青霉素肺炎链球菌、氨苄西林耐药球菌等所致重症疾病的首选治疗药物。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010 年 7 月至 2013 年 7 月经静脉途径注射万古霉素的住院患者 139 例, 男 78 例, 女 61 例; 年龄 23~51 岁, 平均(34.7±4.5)岁。疾病类型: 败血症 31 例, 重症感染 69 例, 其他 39 例。纳入标准: 经静脉途径使用注射盐酸万古霉素, 年龄在 18 岁以上, 且用药资料完整、准确和可靠。排除标准: 排除基础疾病为慢性肾功能不全、肾功能不全衰竭期、尿毒症、肾衰竭等患者。

1.2 方法 参考文献[2-3]对药源性肾毒性的定义、临床特点, 《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南》, 万古霉素临床应用中国专家共识, 注射用盐酸万古霉素说明书等。万古霉素肾毒性诊断标准为患者应用万古霉素后

至少 2~3 次明确的血清肌酐水平升高, 增高幅度在 50% 以上, 且无其他解释原因。另外, 考虑到血清肌酐实际监测频率和数量不一, 使用住院患者药品不良事件主动监测和评估警示主动监测的肾毒性设置值为血清肌酐在 133 $\mu\text{mol/L}$ 以上或是血清肌酐基线值增加 44 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.3 效果评定 按相关标准进行评定^[4], 临床上分为 4 期, 分别为肾功能不全代偿期、肾功能不全失代偿期、肾衰竭期、肾衰竭终末期, 血清肌酐水平分别为 133~<178 $\mu\text{mol/L}$ 、178~<442 $\mu\text{mol/L}$ 、442~<707 $\mu\text{mol/L}$ 、 ≥ 707 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行数据处理与统计分析, 计数资料以例数或百分率表示, 采用 χ^2 检验进行比较分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

共 9 例患者检出肾损伤, 其中肾功能不全代偿期 4 例、肾功能不全失代偿期 2 例、肾衰竭期 2 例、肾衰竭终末期 1 例, 分别占 44.44%、22.22%、22.22%、11.11%。且血清肌酐水平均在 133 $\mu\text{mol/L}$ 以上、血清肌酐较基线增加 50%、血肌酐较基线增加 44 $\mu\text{mol/L}$ 阳性预警率分别为 55.56%、22.22%、22.22%, 其在人工关联性评价结果中分别为 19.18%、19.18%、56.54%, 见表 1。

* 基金项目: 沐阳市卫生局一般规划项目(JW-20140572)。 作者简介: 孙春琼, 女, 主管检验技师, 主要从事临床检验工作。

表 1 万古霉素相关肾毒性主动监测比较 (n)

肾毒性筛选标准	阳性 预警	人工关联性评价结果		
		很可能	可能	可能无关
血清肌酐在 133 μmol/L 以上	5	1	1	3
血清肌酐较基线增加 50%	2	1	0	1
血肌酐较基线增加 44 μmol/L	2	0	1	1
合计	9	2	2	5

3 讨论

随着近些年甲氧西林感染率的升高,万古霉素广泛运用于治疗各种金黄色葡萄球菌感染,其不良反应也越来越常见,最主要的是肾毒性。但在临床上若及时停用万古霉素或调整剂量,减少残留量损害,肾毒性一般能恢复^[5]。

就肾毒性引起的肾损害而言,临床上多采用尿素氮、血肌酐、尿量和万古霉素谷峰浓度等指标,国内外已经研发出很多特异度、灵敏度高的生物标记物。如中性粒细胞胶酶相关性脂质运载蛋白、肾损伤分子-1、白细胞介素-18 等,另外,基因生物标记物等对早期诊断也有一定的参考价值。而万古霉素引起肾毒性的发病机制主要是以原型从肾小球滤过,经近端肾小管重吸收分泌,其血浆半衰期和肾功能有关,在正常肾功能情况下,静脉滴注万古霉素 3 d 后约有 90% 以原型排出体外,若在体内蓄积,则很可能造成肾损害^[6]。在肾功能正常时,万古霉素的半衰期一般为 4~6 h,而在肾功能不全时,则其平均消除半衰期则能达到 7 h,一般来说,药物的半衰期越长,血药浓度越高,药物的肾毒性明显增加。就其作用机制而言,万古霉素肾毒性与其损害肾小球并导致近端肾小管发生缺血坏死有关,其机制主要是由于万古霉素造成氧化应激反应^[7]。有研究称,肾小管近曲端上皮细胞在万古霉素作用下会造成耗氧量增加和细胞线粒体功能变化^[8]。肾脏组织中抗氧化酶如超氧化物歧化酶等活性明显下降,活性氧产生增加,氧化应激反应增加肾损害过程。还有研究表明,肾毒性损害不仅仅是在肾小管中,还会涉及髓区域^[9]。

本研究结果显示,肾损害不全代偿期、肾功能不全失代偿期、肾衰竭期、肾衰竭终末期分别占 44.44%、22.22%、22.22%、11.11%。说明万古霉素肾毒性主动监测有一定的临床价值,所以在临床上需加强对万古霉素的监测并注重防范其影响因素。

就影响因素来而言,主要是血药谷浓度,传统观点认为万古霉素谷浓度范围是 5~10 mg/L,超过 10 mg/L 则为中毒,还需考虑到万古霉素在肺组织中浓度较低,细菌对万古霉素的敏感性下降和最小抑菌浓度(MIC)值漂移等因素^[10]。研究显示,若万古霉素谷浓度在 20 mg/L 给药则患者有肾毒性,高谷浓度会引起肾毒性,但这些均有待临床上的进一步验证^[11]。此外,万古霉素治疗窗较窄,过高会引起肾毒性和细胞毒性,而过低则会造成治疗失效或出现耐药性,在临床上对中度耐药金黄色葡萄球菌患者,由于病情进展迅速,在万古霉素治疗过程中使用一个负荷剂量来快速得到目标浓度取得良好治疗^[12]。就目前临床而言,主要采用的是 500 mg 或 15 mg/kg。但是,万古霉素的有效给药方式存在争议,持续输注能更快、更平稳地达到万古霉素的血浆浓度,同时也能降低重症监护病房呼吸机相关性肺炎的病死率。另外在治疗时间上,治疗时间持续长短对万古霉素相关肾毒性有很大影响性,随着治疗时间延长,

接受高谷浓度治疗患者肾毒性风险增加,治疗时间在 1、2 周,其肾毒性发病率相应会增加 6%、30%,而万古霉素出现肾毒性损害主要集中于治疗后 5~7 d,一直持续至 2 周及以上。研究还表明,万古霉素引起的肾毒性还和使用血管降压药、氨基糖苷类抗菌药物、利尿药、静脉注射造影剂等相关,同时也要考虑患者疾病状态、年龄、体质量和饮食等因素。

综上所述,万古霉素相关肾毒性主动监测在临床上有一定价值,能早期发现万古霉素肾毒性情况,出现以上情况早期治疗后预后较好。

参考文献

- [1] Han HK, An H, Shin KH, et al. Trough concentration over 12.1 mg/L is a major risk factor of vancomycin-related nephrotoxicity in patients with therapeutic drug monitoring [J]. *Ther Drug Monit*, 2014, 36(5):606-611.
- [2] Carreno JJ, Kenney RM, Lomaestro B. Vancomycin-associated renal dysfunction; where are we now? [J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(12):1259-1268.
- [3] Bosso JA, Nappi J, Rudisill C, et al. Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55(12):5475-5479.
- [4] Reed EE, Johnston J, Severing J, et al. Nephrotoxicity risk factors and intravenous vancomycin dosing in the immediate postoperative period following antibiotic-impregnated cement spacer placement [J]. *Ann Pharmacother*, 2014, 48(8):962-969.
- [5] Burgess LD, Drew RH. Comparison of the incidence of vancomycin-induced nephrotoxicity in hospitalized patients with and without concomitant piperacillin-tazobactam [J]. *Pharmacotherapy*, 2014, 34(7):670-676.
- [6] Rostas SE, Kubiak DW, Calderwood MS. High-dose intravenous vancomycin therapy and the risk of nephrotoxicity [J]. *Clin Ther*, 2014, 36(7):1098-1101.
- [7] Lane MA, Marschall J, Beekmann SE, et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy practices among adult infectious disease physicians [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2014, 35(7):839-844.
- [8] Salehifar E, Ala S, Amini M, et al. The role of clinical pharmacists in the improvement of a pharmacovigilance system; a review of the reported adverse drug reactions during 2004-2010 in Mazandaran Province of Iran [J]. *Journal of Pharmaceutical Care*, 2013, 1(1):45-47.
- [9] Moh'd H, Kheir F, Kong L, et al. Incidence and predictors of vancomycin-associated nephrotoxicity [J]. *South Med J*, 2014, 107(6):383-388.
- [10] Bookstaver PB, Justo JA. Commentary on "incidence and predictors of vancomycin-associated nephrotoxicity" [J]. *South Med J*, 2014, 107(6):389-390.
- [11] King DW, Smith MA. Proliferative responses observed following vancomycin treatment in renal proximal tubule epithelial cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2004, 18(6):797.
- [12] Ocak S, Gorur S, Hakverdi S, et al. Protective effects of caffeic acid phenethyl ester, vitamin C, vitamin E and N-acetylcysteine on vancomycin-induced nephrotoxicity in rats [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2007, 100(5):328-333.