

万古霉素负荷剂量对重症患者 24 小时药时曲线下面积 (AUC₂₄) 的影响

杨其霖, 郑杰钊, 张瑞昌, 陈伟燕*

广州医科大学附属第二医院 重症医学科, 广东 广州 510260

摘要: 目的 评价万古霉素负荷剂量对重症患者血万古霉素 24 小时药时曲线下面积 (AUC₂₄) 的影响。方法 回顾分析 2015 年 1 月—2017 年 9 月入住广州医科大学附属第二医院重症医学科的 319 例临床怀疑或证实存在严重的革兰阳性球菌感染的重症患者, 根据医嘱中是否使用万古霉素 25 mg/kg 体质量的负荷剂量, 将患者分为普通用药组和负荷剂量组, 计算万古霉素的 AUC₂₄ > 400 为目标 AUC₂₄。通过多元线性逐步回归法和 Logistic 回归进行多因素分析。生存分析采用 Kaplan-Meier 法进行分析。结果 负荷剂量组纳入患者 68 例, 普通用药组纳入患者 156 例。普通用药组 AUC₂₄ 明显低于负荷剂量组, 两者比较差异具有显著意义 ($P < 0.001$); 负荷剂量和普通用药组患者住院死亡率存在差异, 分别为 20.59%、35.26%。将多因素纳入 Logistic 回归方程分析后发现, 使用万古霉素负荷剂量患者的死亡率为普通用药组的 47.80%。Kaplan-Meier 生存分析提示两者生存曲线比较差异存在显著差异 ($P = 0.02$)。结论 用万古霉素 25 mg/kg 负荷剂量给药方案能有效提高临床怀疑或证实存在严重的革兰阳性球菌感染重症感染患者万古霉素 AUC₂₄ 的水平和达标率, 同时降低 ICU 住院死亡率。

关键词: 万古霉素; 负荷剂量; 重症患者; 24 小时药时曲线下面积; 生存分析

中图分类号: R978.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2020)02-0340-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2020.02.031

Effect of loading dose on vancomycin area under 24-hour curve (AUC₂₄) in critical patients

YANG Qi-lin, ZHENG Jie-zhao, ZHANG Rui-chang, CHEN Wei-yan

Department of Intensive Care Unit, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510260, China

Abstract: Objective To evaluate the effect of vancomycin loading dose on the area under 24-hour curve (AUC₂₄) of vancomycin in critical patients. **Methods** A retrospective analysis was made on 319 patients with suspected or confirmed severe Gram-positive coccal infections who were admitted to Department of Intensive Care Unit, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University from January 2015 to September 2017. According to the loading dose of vancomycin with 25 mg/kg body weight, patients were divided into general administration group and loading dose group. The target AUC₂₄ was set as AUC₂₄ > 400. Kaplan-Meier method was used for survival analysis. Multivariate linear stepwise regression and logistic regression were used for multivariate analysis. **Results** There were 68 patients in loading dose group and 156 patients in general administration group. AUC₂₄ of general administration group were lower than that of loading dose group with significant difference ($P < 0.001$). There were differences in ICU mortality between two groups, which were 20.59% and 35.26%, respectively. Multivariate logistic regression analysis showed that the mortality rate of loading dose group was 47.80% compared with general administration group. Kaplan-Meier survival analysis indicated that there was significant difference in survival curve between two groups ($P = 0.02$). **Conclusion** Vancomycin dosages with loading dose can improve the levels of vancomycin AUC₂₄ and the rate of reaching the standard in patients with suspected or confirmed severe Gram-positive coccal infections and reduce the in-hospital mortality in ICU.

Key words: vancomycin; loading dose; critical patients; AUC₂₄; survival analysis

万古霉素是临床治疗革兰阳性球菌感染尤其是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的一线治疗药物。

多项研究表明, 合理使用万古霉素可提高治愈率, 降低患者病死率。2011 年美国感染病学会制定的

收稿日期: 2019-11-21

基金项目: 广东省医院药学研究基金资助项目 (2016A30)

作者简介: 杨其霖 (1981—), 男, 从事危重症患者的真实世界研究。E-mail: yangyql@126.com

*通信作者 陈伟燕, 主治医师。E-mail: sam111@163.com

《治疗成人及儿童金黄色葡萄球菌感染的临床实践指南》和我国《万古霉素临床应用剂量中国专家共识》均建议采用首剂给予 25~30 mg/kg 的负荷剂量的方式来缩短达到 AUC_{24}/MIC (最小抑菌浓度) ≥ 400 的时间^[1-2]。万古霉素负荷剂量使用与否的制定主要依据欧美人群, 且缺乏循证医学依据。由于万古霉素代谢在不同人种, 特别是在重症患者中可能存在差异, 因此万古霉素负荷剂量使用是否适用于中国重症患者尚需进一步的验证。临床耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的 MIC 多不大于 $1 \mu\text{g/mL}$ ^[3-4], 因此本研究采用 AUC_{24} 代替 AUC_{24}/MIC 。本研究采用回顾性病例对照研究设计, 观察广州医科大学附属第二医院重症监护室成人患者使用万古霉素的临床数据, 评价万古霉素负荷剂量对重症患者血万古霉素 AUC_{24} 的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾分析 2015 年 1 月—2017 年 9 月入住广州医科大学附属第二医院重症医学科的 319 例临床怀疑或证实存在严重的革兰阳性球菌感染的重症患者。本项研究经医院伦理委员会批准。

纳入标准: (1) 年龄大于 18 岁; (2) 纳入研究前 72 h 未使用过万古霉素; (3) 纳入研究后使用万古霉素治疗 ≥ 72 h。

排除标准: (1) 疾病终末期患者; (2) 72 h 内静脉使用过万古霉素患者; (3) 用药期间进行了持续大量液体复苏患者; (4) 用药期间不规律肾脏替代治疗患者。

1.2 给药方案

依据 2012 年《万古霉素临床应用剂量中国专家共识》制定了静脉给予万古霉素 25 mg/kg 的负荷剂量, 将计算结果调整至 250 mg 的整数倍给药。滴注速度为 500 mg/h。根据医嘱中是否使用万古霉素 25 mg/kg 体质量的负荷剂量, 将患者分为普通用药组和负荷剂量组。

普通用药组: 根据美国慢性肾脏病流行病合作组 (CKD-EPI) 开发的公式计算肾小球滤过率。女性: $eGFR = 144 \times (\text{Scr}/0.7)^a \times 0.993^{\text{age}}$, 其中肌酐 $\leq 62 \mu\text{mol/L}$, $a = -0.329$; 肌酐 $> 62 \mu\text{mol/L}$, $a = -1.209$; 男: $eGFR = 144 \times (\text{Scr}/0.9)^a \times 0.993^{\text{age}}$, 其中肌酐 $\leq 80 \mu\text{mol/L}$, $a = -0.411$; 肌酐 $> 80 \mu\text{mol/L}$, $a = -1.209$ ^[5]。根据肾小球滤过率和万古霉素说明书计算使用剂量。分 2~3 次静脉滴注, 每次滴注时间为 1 h, 给

药间隔 8~12 h。

负荷剂量组: 使用了万古霉素 25 mg/kg 的负荷剂量, 其余剂量同普通用药组。

1.3 血万古霉素 24 h AUC

根据 $AUC_{24} = 24 \text{ h}$ 万古霉素用量 (mg) / [(肌酐清除率 $\times 0.79 + 15.4$) $\times 0.06$] 计算万古霉素 24 h AUC ^[6-7]。

1.4 资料收集

收集负荷剂量组和普通用药组患者的临床资料, 包括性别、年龄、身高、体质量、血清肌酐、血清白蛋白、APACHE II 评分、患者在危重症学科 (ICU) 住院死亡率和住院时间。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组均数比较采用 t 检验, 偏态分布资料采用 Kruskal-Wallis 秩和检验, 计数资料采用率表示, 率的比较采用 χ^2 检验。通过多元线性逐步回归法和 Logistic 回归进行多因素分析, 自变量筛选方法采用逐步筛选法 (STEPWISE), 引入自变量的检验水准为 0.05, 剔除自变量的检验水准为 0.05。生存分析采用 Kaplan-Meier 法进行分析。

2 结果

2.1 患者一般临床资料

本研究纳入 224 例患者, 男性 141 例, 占 62.95%, 女性 83 例, 占 37.05%。两组患者的性别、年龄、身高、体质量、APACHE II 评分、血清白蛋白、红细胞比积, 基线血清肌酐差异无统计学意义, 但万古霉素谷浓度和 24 h 万古霉素剂量在负荷剂量组、普通用药组的差异显著 ($P = 0.035$), 见表 1。

2.2 万古霉素负荷剂量对 AUC_{24} 的影响

普通用药组 AUC_{24} 明显低于负荷剂量组, 分别为 (368.18 ± 156.87) 、 $(600.00 \pm 279.70) \text{ mg} \cdot \text{mL}/\text{min}$, 两者比较差异具有显著意义 ($P < 0.001$), 见表 2。

将各个变量纳入多元回归分析, 在调整性别、身高和肌酐水平后, 普通用药组较负荷剂量组平均 AUC_{24} 少 $241.982 \text{ mg} \cdot \text{mL}/\text{min}$ ($P < 0.001$)。普通用药组 AUC_{24} 达标率明显低于负荷剂量组达标率, 分别为 33.33%、82.35% ($P < 0.001$), 见表 3。

2.3 万古霉素负荷剂量对临床结局的影响

将多因素纳入 Logistic 回归方程分析后发现, 调整年龄、肌酐的影响后, 使用万古霉素负荷剂量患者的死亡率为普通用药组的 47.80%, 95% 可信区间为 23.70%~96.30%, 见表 4。

表 1 患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of the studied patients' characteristics

项目	负荷剂量组	普通用药组	P 值
病例数	68	156	
年龄	65.3±17.6	66.2±15.2	0.689
性别(男)	39 (57.35%)	102 (65.38%)	0.252
身高/cm	161.87±8.36	163.70±8.96	0.153
体质量/kg	64.32±14.17	62.25±16.80	0.376
APACHE II 评分	19.37±7.65	21.28±7.46	0.081
血清白蛋白/(g·L ⁻¹)	28.57±5.85	27.45±6.13	0.203
红细胞比积/%	28.16±7.08	28.83±7.12	0.517
肌酐/(μmol·L ⁻¹)	80.80 (41.00~427.10)	94.85 (30.20~566.00)	0.396
万古霉素谷浓度/(mg·L ⁻¹)	17.58±7.92	15.30±6.02	0.035

表 2 万古霉素负荷剂量和普通用药组结局对比

Table 2 Comparison on efficacy between two groups

项目	负荷剂量组	普通用药组	P 值
病例数	68	156	
AUC ₂₄ /(mg·mL·min ⁻¹)	600.00±279.70	368.18±156.87	<0.001
AUC ₂₄ 达标率	56 (82.35%)	52 (33.33%)	<0.001
ICU 住院天数	12.41±5.39	12.34±5.45	0.941
ICU 死亡患者	14 (20.59%)	55 (35.26%)	0.029

表 3 万古霉素负荷剂量对 AUC₂₄ 的影响的多元回归结果Table 3 Multivariable regression analyses with effect of vancomycin loading dose on AUC₂₄

项目	回归系数	标准误	t	显著性	回归系数的 95.0%置信区间	
					下限	上限
常量	-18.409	52.942	-0.348	0.728	-122.750	85.932
是否使用负荷剂量	241.982	21.511	11.249	<0.001	199.588	284.377
肌酐/(μmol·L ⁻¹)	1.387	0.105	13.213	<0.001	1.180	1.594
身高/cm	1.931	0.623	3.099	0.002	0.703	3.159
性别	63.402	20.601	3.078	0.002	22.799	104.004

表 4 万古霉素负荷剂量对重症患者死亡率影响的 Logistic 分析结果

Table 4 Logistic analysis of the effect of vancomycin loading dose on mortality in severe patients

项目	回归系数	标准误差	瓦尔德	显著性	比值比	比值比的 95%置信区间	
						下限	上限
是否使用负荷剂量	-0.739	0.358	4.261	0.039	0.478	0.237	0.963
年龄/岁	0.039	0.011	12.601	<0.001	1.040	1.018	1.062
肌酐/(μmol·L ⁻¹)	0.003	0.002	3.209	0.073	1.003	1	1.006
常量	-3.623	0.804	20.306	<0.001	0.027		

万古霉素负荷剂量和普通用药组患者ICU住院天数比较无明显差异,但住院死亡率存在差异,分别为20.59%、35.26%。Kaplan-Meier生存分析提示两者生存曲线比较差异存在显著差异($P=0.02$),见图1。

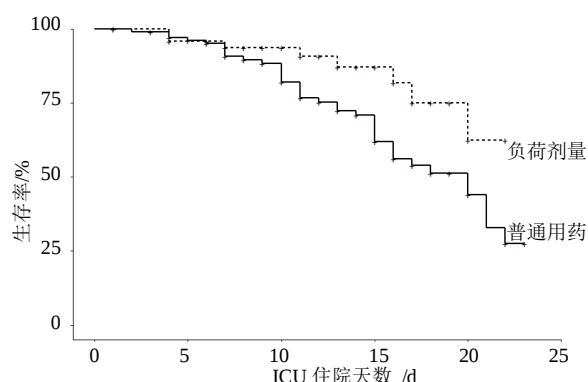


图1 万古霉素负荷剂量组和普通用药组的Kaplan-Meier生存分析

Fig. 1 Kaplan-Meier survival analysis of vancomycin in general administration group and loading dose groups

3 讨论

尽管国内外指南均推荐对重症患者和严重或复杂感染的患者使用万古霉素首剂给予负荷剂量,但国内重症患者使用万古霉素负荷剂量的比例仍然较低。一项回顾性研究表明在2014年1月—2015年12月255例患者中,仅28例(11.0%)给予了负荷剂量^[8]。本院ICU和药学部合作较早,一直按照指南和本院实际情况进行万古霉素药物使用,万古霉素负荷剂量使用率也仅为30.36%,前期研究也有类似结果^[9]。本研究提示重症医学科医生对重症患者使用万古霉素负荷剂量的认识还需提高。

本研究发现使用万古霉素25 mg/kg体质量负荷剂量可显著提高重症患者中万古霉素的AUC₂₄水平和AUC₂₄达标率,并且可以降低怀疑或证实存在严重的革兰阳性球菌感染的重症患者死亡率。在调整年龄、身高和体质量后,负荷剂量组AUC₂₄显著高于普通用药组。从药动学上来看,这一点是可以预计的,负荷剂量是药动学中的一个非常成熟的概念,使用负荷剂量可使药物迅速达到有效浓度,增强药物疗效。Logistic回归分析和生存分析均发现负荷剂量组患者死亡率更低,结合之前结果分析,负荷剂量可升高重症患者万古霉素的AUC₂₄水平,更快地清除病原,从而降低了重症患者死亡率,这与Ruiz的较高AUC₂₄水平和较低的30 d死亡率相

关的报道类似^[10]。而在一项前瞻性多中心研究中,117名患者使用类似的AUC计算方法,Song等评估了AUC₂₄对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌败血症患者万古霉素治疗影响,研究结果发现较高的AUC₂₄可改善疗效,也与本研究结果类似^[11]。

本研究结果还提示,使用万古霉素25 mg/kg体质量负荷剂量的患者,万古霉素谷浓度较对照组高,考虑万古霉素25 mg/kg体质量负荷剂量对重症患者的血药稳态浓度会造成影响。该研究结果与系统综述结果一致^[12]。影响万古霉素谷浓度的因素众多,而万古霉素的AUC₂₄仅受到24 h万古霉素的总剂量和患者肾脏功能影响,有较好临床使用前景^[7]。

本研究存在一定局限性。如本研究与其他回顾性病例对照研究一样,存在关键协变量没有收集完整的可能,同时研究结论并不适用于本研究排除标准中的人群。肾脏功能的影响因素较多,本研究中未收集急性肾功能衰竭的发生率,难以明确万古霉素负荷剂量和肾毒性关系^[13]。但研究显示,万古霉素的负荷剂量与肾功能不全的发生无相关性^[14]。本研究中肾功能不全者较少,该组患者的分层分析未能得出结果,下一步将针对该类患者进一步研究。

总之,本研究结果支持在重症患者中使用万古霉素25 mg/kg的负荷剂量给药方案,该方案是迅速达到药物有效AUC₂₄水平和降低临床怀疑或证实存在严重的革兰阳性球菌感染患者病死率的简单有效的手段。

参考文献

- [1] Liu C, Bayer A, Cosgrove S E, 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: executive summary [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(3): 285-292.
- [2] 万古霉素临床应用剂量专家组. 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, 30(11): 641-646.
- [3] 尉景娟, 丁秀荣, 马立艳, 等. 万古霉素MIC值与MRSA菌血症患者病死率的关系 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2015, 14(12): 1047-1049.
- [4] Fabri F V, Lolis M A, Gimenes M, et al. Different formulations of vancomycin: *in vitro* antimicrobial activity against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2018, 92(4): 332-337.
- [5] Levey A S, Stevens L A, Schmid C H, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [J]. *Ann*

- Intern Med*, 2009, 150(9): 604-612.
- [6] Moise-Broder P A, Forrest A, Birmingham M C, *et al*. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2004, 43(13): 925-942.
- [7] Rodvold K A, Blum R A, Fischer J H, *et al*. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1988, 32(6): 848-852.
- [8] 何娜, 闫盈盈, 苏珊, 等. 225例万古霉素针对性抗感染治疗的回顾性分析 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(16): 1993-1996.
- [9] 张瑞昌, 孔田玉, 杨其霖, 等. 重症监护病房107例患者万古霉素血药谷浓度监测回顾性分析 [J]. *广州医科大学学报*, 2018, 46(1): 54-58.
- [10] Ruiz J, Garcia-Robles A, Marques M R, *et al*. Influence of pharmacokinetic/ pharmacodynamic ratio on vancomycin treatment response in paediatric patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia [J]. *Minerva Pediatr*, 2018.
- [11] Song K H, Kim H B, Kim H S, *et al*. Impact of area under the concentration-time curve to minimum inhibitory concentration ratio on vancomycin treatment outcomes in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 46(6): 689-695.
- [12] Reardon J, Lau T T Y, Ensom M H H. Vancomycin loading doses: A systematic review [J]. *Ann Pharmacother*, 2015 49(5): 557-565.
- [13] Guven G, Brankovic M, Constantinescu A A, *et al*. Preoperative right heart hemodynamics predict postoperative acute kidney injury after heart transplantation [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(5): 588-597.
- [14] Rosini J M, Davis J J, Muenzer J, *et al*. High single-dose vancomycin loading is not associated with increased nephrotoxicity in emergency department sepsis patients [J]. *Acad Emerg Med*, 2016, 23(6):744-746.