

· 临床药师交流园地 ·

# 肾功能亢进患者抗感染治疗的药学监护

唐莲<sup>1</sup>, 丁琦<sup>2</sup>, 赵富丽<sup>2</sup>, 吴刚<sup>3</sup>, 陈广祥<sup>4</sup>, 尚尔宁<sup>1</sup>

(南京医科大学附属苏州医院 1. 药学部; 2. 重症监护室; 3. 脑外科; 4. 骨科, 苏州 215002)

**摘要** **目的** 探讨临床药师在肾功能亢进(ARC)患者抗感染治疗过程中发挥的作用。**方法** 以 1 例交通事故伤继发多部位重症感染患者的诊治过程为例, 根据患者 ARC 药动学和感染的特点, 从抗感染方案的制定和调整、个体化剂量调整等方面讨论 ARC 患者重症感染的药学干预方法。**结果** 该患者给予正常剂量的万古霉素和美罗培南抗感染治疗效果不佳, 万古霉素谷浓度  $6.24 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。临床药师会诊评估该患者可诊断 ARC, 结合文献研究报道的 ARC 药动学特点, 建议万古霉素增加剂量至 1 g, 每 8 h 1 次, 根据病原菌结果建议将美罗培南调整为头孢哌酮/舒巴坦, 同时增加其给药剂量为 3 g, 每 6 h 1 次。再次复测万古霉素谷浓度达标 ( $>10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ), 病原学培养转阴, 取得了很好的抗感染疗效。**结论** 临床药师对 ARC 患者可协助临床医师有效的制定药物治疗方案, 优化给药剂量, 提高临床治疗效果。

**关键词** 万古霉素; 肾功能亢进; 临床药师; 药学干预

中图分类号 R969.3; R692

文献标识码 B

文章编号 1004-0781(2017)04-0439-03

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2017.04.020

## Pharmaceutical Care on Anti-infection Therapy of Patients with Augmented Renal Clearance

TANG Lian<sup>1</sup>, DING Qi<sup>2</sup>, ZHAO Fuli<sup>2</sup>, WU Gang<sup>3</sup>, CHEN Guangxiang<sup>4</sup>, SHANG Erning<sup>1\*</sup> (1. Department of Pharmacy; 2. Intensive Care Unit; 3. Department of Cerebral Surgery; 4. Department of Orthopedics, Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Suzhou 215002, China)

**ABSTRACT** **Objective** To investigate the role of clinical pharmacist in anti-infection therapy for patients with augmented renal clearance (ARC). **Methods** A case with multi-site severe infection after traffic accident was treated with anti-infection therapy. According to the characteristics of infection and pharmacokinetics, clinical pharmacist discussed the intervention by clinical pharmacist in terms of formulating anti-infection program and adjustment of individual dose. **Results** After consultation and evaluation by clinical pharmacist, the patient was diagnosed as ARC. According to pharmacokinetics characteristics reported by literature, vancomycin was adjusted to 1 g (once per 8 h). Based on detection result of pathogenic bacteria, meropenem was replaced by cefoperazone/sulbactam, and the dose was increased to 3 g (once per 6 h). And then, vancomycin concentration was detected again, and it reached  $>10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ; pathogenic bacteria culture result was negative. This patient obtained good therapeutic effect. **Conclusion** Clinical pharmacist could assist physician on anti-infection treatment and dose adjustment of ARC patient, and improve ARC patient's therapeutic effect.

**KEY WORDS** Vancomycin; Augmented renal clearance; Clinical pharmacist; Pharmaceutical intervention

近年来, 国外有些研究提出肾功能亢进的概念, 其定义为肾脏对药物的清除能力增强 (augmented renal clearance, ARC), 当肌酐清除率 ( $\text{CL}_{\text{CR}}$ )  $>130 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$  时可诊断患者存在 ARC<sup>[1]</sup>, ARC 使药物血药浓度下降, 抗菌药物的应用变得更加困难。国外研究报告重症监护室 (ICU) 中 ARC 的发生率根据各研究人群的不同变异在 16% ~ 100% 范围, ARC

的发生与全身炎症反应综合征 (systemic inflammation response syndrome, SIRS) 相关, 常见于创伤、烧伤的危重症患者<sup>[2]</sup>。本文以 1 例车祸伤重症感染的 ARC 患者的抗感染治疗过程为例, 临床药师参与制定抗感染治疗方案与优化给药剂量, 充分发挥了临床药师在药物治疗中的作用。

### 1 病例资料

患者, 男, 58 岁, 身高 180 cm, 体质量约 80 kg。2015 年 9 月 25 日因交通事故伤后头部、左小腿出血疼痛、肿胀、活动受限 2 h 入院。入院体检: 患者神志尚清, 头顶部见一弧形不规则伤口, 长约 6 cm, 活动性出血。左小腿近端近腓窝处可见横行伤口 8 cm, 活动性出血。辅助检查: X 线检查见左胫骨平台粉碎骨折。CT 检查示脑挫伤。B 超提示肝周脾周可见积液, 怀疑

收稿日期 2016-02-01 修回日期 2016-05-16

**作者简介** 唐莲 (1984 -), 女, 湖南岳阳人, 主管药师, 硕士, 主要研究方向: 临床药学。电话: 0512-62362326, E-mail: tanglian716@aliyun.com。

**通信作者** 尚尔宁 (1962 -), 女, 辽宁海城人, 主任药师, 学士, 主要研究方向: 医院药学。电话: 0512-62362321, E-mail: slyyyjk2006@sina.com。

出血可能。患者病情危重,收住 ICU。入科后急诊予左下肢清创,胫骨平台骨折外固定架固定,头部清创术以及剖腹探查术,术中腹腔内积血约 2 000 mL。患者术后出现血压、脉搏血氧饱和度下降,予气管插管辅助通气。结合相关辅助检查入院 48 h 诊断:车祸伤,多发伤,创伤性休克,弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC),脑挫裂伤,肺部感染,呼吸衰竭,左胫骨平台骨折,外固定术后,剖腹探查术后。予液体复苏、白蛋白和利尿、止血、升压、保肝护肾、护胃、化痰、输血(包括血浆、血小板、冷沉淀、纤维蛋白原、凝血酶原复合物),并予亚胺培南/西司他丁 1 g, 每 8 h 1 次,抗感染治疗。

## 2 治疗过程与药学干预

2015 年 9 月 25 日-10 月 8 日:患者心电监护平稳,神志逐渐恢复,2015 年 10 月 5 日成功脱机拔管,但术后一直有发热,体温波动于 38℃ 左右,冰毯机控温。经气道可吸出较多黄白色黏稠痰液,左下肢伤口有渗液,局部皮温增高,腹部和脑部切口恢复可。白细胞计数从  $12.16 \times 10^9 \cdot L^{-1}$  升至  $28.71 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,中性粒细胞比值 0.92,血清 C-反应蛋白从  $12 \text{ mg} \cdot L^{-1}$  升至  $69 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ ,凝血指标示高凝状态,胸片示右肺大片炎症。痰涂片见革兰阳性( $G^+$ )菌(+);左下肢伤口分泌物培养提示粪肠球菌(++),仅对万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺敏感。患者肺部感染和左下肢皮肤感染诊断明确,2015 年 10 月 8 日予替考拉宁覆盖  $G^+$  治疗,亚胺培南/西司他丁已用药 13 d,调整为哌拉西林/他唑巴坦 4.5 g, 每 8 h 1 次,予低分子肝素钙 2 000 U, 皮下注射,每天 1 次,预防血栓。

2015 年 10 月 21 日:CT 提示两侧额部及额顶部硬膜下积液较前增多,行双侧额顶部硬膜下积液引流术并送检培养。近日仍有发热,体温最高 38.7℃,有咳嗽咯痰,痰量中等,肺部听诊有少量痰鸣音,胸部 X 线片提示右肺炎症较前吸收。左下肢伤口渗液减少,分泌物培养阴性,血培养示:溶血葡萄球菌,仅对万古霉素、替考拉宁和利奈唑胺敏感,痰培养阴性。血常规:白细胞计数  $5.62 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,中性粒细胞比值 0.71,血清 C-反应蛋白  $74 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ 。替考拉宁使用 12 d 停用,请临床药师会诊。会诊意见:建议更换深静脉导管,给予万古霉素 1 g, 每 12 h 1 次,停用哌拉西林/他唑巴坦,调整为美罗培南 1 g, 每 8 h 1 次。用药 3 d 宜监测万古霉素谷峰浓度,调整给药剂量,监护肾功能变化。

2015 年 10 月 26 日:患者体温仍然波动于 37.5~38.5℃,冰毯机控温中。因脉氧下降予气管插管呼吸机辅助通气,气管内可吸出较多血性痰,出入量正常。

引流液培养阴性,痰培养示鲍曼不动杆菌(++++)。血常规:白细胞计数  $2.82 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,中性粒细胞比值 0.61,血清 C-反应蛋白  $52 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ ;生化指标:白蛋白  $24.6 \text{ g} \cdot L^{-1}$ ,肌酐  $36.4 \mu\text{mol} \cdot L^{-1}$ ,凝血指标基本正常。监测万古霉素谷浓度  $6.24 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ;峰浓度  $17.82 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。第 2 次请临床药师会诊,建议:保持痰液引流通畅,计算  $CL_{CR}$  为  $220.3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ,已达 ARC 的诊断,建议万古霉素剂量调整为 1 g, 每 8 h 1 次,美罗培南调整为头孢哌酮/舒巴坦 3 g, 每 6 h 1 次(单剂静脉滴注 3 h),予维生素  $K_1$  10 mg, 静脉注射,每天 1 次以减少出血风险,停用低分子肝素。患者白细胞计数减少不排除抗菌药物的影响,建议予重组人粒细胞集落刺激因子升白治疗,3 d 后再次监测万古霉素谷浓度,密切监护患者用药后临床疗效及相关不良反应。

2015 年 11 月 5 日:近两日体温最高 37.5℃,生命体征平稳,成功脱机拔管。检测血常规:白细胞计数  $10.16 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ ,中性粒细胞比值 0.61,血清 C-反应蛋白  $37 \text{ mg} \cdot L^{-1}$ ;创口分泌物培养提示鲍曼不动杆菌(++),痰培养鲍曼不动杆菌(++),血培养阴性。2015 年 10 月 29 日复查万古霉素浓度:谷浓度  $12.18 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,峰浓度  $23.62 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。临床药师建议维持该剂量给药,继续送检血和创口分泌物培养,再次培养  $G^+$  阴性则可考虑停用万古霉素,当日转入普通病房继续治疗。

## 3 讨论

该患者年龄 58 岁,体重指数 24.69,存在脓毒血症,多发创伤,SOFA 评分 4 分,脏器功能尚可,经过大量液体复苏、大量血液制品的输注,患者存在肾脏清除增加的病理生理过程。有文献研究报道与 ARC 相关的高危因素为:年龄  $\leq 50$  岁、创伤、SOFA 评分  $\leq 4^{[2]}$ 。该患者存在 2 项高危因素,计算  $CL_{CR}$  为  $220.3 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ,诊断该患者为 ARC,抗感染治疗药物给药剂量的优化是治疗成功的关键。目前研究认为 SIRS 与 ARC 的发生密切相关,重症感染患者存在 SIRS 时随着炎症因子的释放导致血管阻力下降,治疗上给予液体复苏和血管活性药物的使用导致心输出量增加,最后效应为肾脏血流量增加导致肾脏清除能力增强,如果抗菌药物仍然给予常规剂量会出现血药浓度不足,从而导致预后不良以及细菌耐药性增加<sup>[1]</sup>。国外有些研究对重症感染患者予碳青霉烯类药物、 $\beta$ 内酰胺类酶复合制剂以及万古霉素标准的给药剂量,分析药动学参数显示 ARC 患者的 PK/PD 参数 50%  $ft > MIC$  和 100%  $ft > MIC$  达标率与非 ARC 患者相比

明显降低,具有显著的统计学差异,万古霉素平均谷浓度明显低于非 ARC 患者,从而证实 ARC 患者需要更大的给药剂量<sup>[3,4]</sup>。

该患者万古霉素用药 4 d 监测谷浓度明显偏低,根据《万古霉素临床应用中国专家共识(2011 年版)》,肾功能正常患者推荐给药方案为  $15 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 每 12 h 1 次<sup>[5]</sup>。由于该患者诊断 ARC,结合文献研究报道,临床药师计算万古霉素给药总量宜为  $3 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ ,故建议予 1 g,每 8 小时 1 次。患者硬膜下积液培养阴性,基本可排除脑部感染可能,但是体温仍有发热,因脉氧下降再次气管插管呼吸机辅助通气,痰液引流不畅是患者肺部感染反复的主要原因,痰培养为鲍曼不动杆菌(++++)。临床药师建议美罗培南调整为头孢哌酮/舒巴坦抗鲍曼不动杆菌治疗,考虑该患者为 ARC,根据目前 ARC 与抗菌药物药动学参数相关性的研究结果<sup>[3,6]</sup>,建议给药剂量增至 3 g,每 6 h 1 次,单次静脉滴注 3 h 以维持较好的药动学参数保证有效的药物浓度,监护患者在大剂量抗菌药物用药期间未出现相关的药物不良反应。调整用药后 1 周余患者感染症状明显好转,血培养转阴,痰培养鲍曼不动杆菌菌量减少,考虑转为定植可能,予成功脱机拔管转入普通病房继续治疗。再次复查万古霉素谷浓度为  $12.18 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ ,该例患者为脓毒血症,根据《万古霉素临床应用中国专家共识(2011 年版)》<sup>[5]</sup>,为了使感染灶内药物浓度达到有效杀菌浓度,建议该患者万古霉素谷浓度维持在  $15 \sim 20 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。从该患者抗感染临床疗效评估,复查血培养和创口分泌物培养  $G^+$  已转阴,感染症状明显好转,另外有研究显示万古霉素临床每日用量超过 4 g 会导致肾功能损伤增加<sup>[7]</sup>。该患者抗感染疗效较好,同时为了避免肾功能损伤,临床药师建议维持该剂量给药至足疗程。

该例交通事故伤患者的抗感染治疗过程中,临床药师从 ARC 的角度着重分析了抗菌药物血药浓度不足的原因,系统学习了 ARC 的诊断标准,临床特点以

及抗菌药物优化剂量方法,为以后临床上 ARC 患者优化抗感染方案和给药剂量提供参考。这个病例说明,临床药师可以从药学的角度,关注患者具体疾病情况给予个体化药物治疗,增强抗菌药物疗效和延缓细菌耐药的产生,更好地促进临床合理用药。

#### 参考文献

- [1] SIME F B, UDY A A, ROBERTS J A. Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta-lactam dose optimization [J]. *Curr Opin Pharm*, 2015, 24:1-6.
- [2] KEVIN S, KRISTA L N, KEVIN K C, 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):163-170.
- [3] CARLIER M, CARRETTE S, ROBERTS J A, 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]. *Critical Care*, 2013, 17(3):R84.
- [4] CAMPASSIL M L, GONZALEZ L M C, MASEVICIUS L F D, 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.
- [5] 陈佰义, 管向东, 何礼贤, 等. 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.
- [6] DE WAELE J J, CARRETTE S, CARLIER M, et al. Therapeutic drug monitoring-based dose optimization of piperacillin and meropenem: a randomized controlled trial [J]. *Inten Care Med*, 2014, 40(3):380-387.
- [7] LODISE T P, LOMAESTRO B, GRAVES J, et al. Large vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity [J]. *Ant Agen Chem*, 2008, 52(4):1330-1336.

[本栏目由江苏豪森药业集团有限公司冠名]