

血药浓度监测在万古霉素治疗 MRSA
颅内感染中的价值

李庆岗 程 岗 张剑宁

【摘要】目的 探讨血药浓度监测在万古霉素治疗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)颅内感染中的价值。方法 回顾性分析 2017 年 5 月至 2019 年 10 月收治的 75 例 MRSA 颅内感染的临床资料。根据血药浓度分为低浓度组(30 例,谷浓度 10~14 mg/L)和高浓度组(45 例,谷浓度 15~20 mg/L)。结果 高浓度组有效率(82.22%, 37/45)明显高于低浓度组(60.00%, 18/30; $P<0.05$)。低浓度组发生不良反应 28 例,肝功能异常 1 例,皮疹 1 例;高浓度组发生不良反应 39 例、肝功能异常 2 例、皮疹 3 例、中性粒细胞减少 1 例;调整给药方案后,均恢复正常。两组不良反应发生率无统计学差异($P>0.05$)。两组均未出现耳毒性、肾毒性不良反应。多因素 logistic 回归分析显示,万古霉素谷浓度 <15 mg/L、肾小球滤过率 <60 ml/min、血肌酐 ≥ 133 μ mol/L、用药时间 ≥ 2 周是万古霉素治疗无效的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,万古霉素谷浓度预测疗效的曲线下面积为 0.778(95%置信区间 0.648~0.905)。万古霉素谷浓度 ≥ 15.91 mg/L 预测治疗有效的敏感性为 0.673,特异性为 0.802。结论 万古霉素治疗 MRSA 颅内感染,谷浓度在 15~20 mg/L 的临床疗效更好,同时需关注治疗时间、血肌酐和肾小球滤过率等指标。

【关键词】 颅内感染;耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA);万古霉素;血药浓度监测

【文章编号】 1009-153X(2021)04-0243-03 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 739.41; Q 786

Value of blood drug concentration monitoring in vancomycin treatment for patients with intracranial infection caused by MRSA

LI Qing-gang, Cheng Gang, ZHANG Jian-ning. Department of Neurosurgery, The First Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100048, China

【Abstract】 Objective To explore the value of blood drug concentration monitoring in the vancomycin treatment for the patients with intracranial infection caused by methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA). Methods The clinical data of 75 patients with intracranial infection caused MRSA who were admitted to our hospital from May 2017 to October 2019 were analyzed retrospectively. The blood drug concentration monitoring was performed on all the patients. Results The trough concentration of vancomycin ranged from 10 mg/L to 14 mg/L in 30 patients (low concentration group) and from 15 mg/L to 20 mg/L in 45 patients (high concentration group). The clinical effective rate of high concentration group (82.22%, 37/45) was significantly higher than that (60.00%, 18/30) of low high concentration group ($P<0.05$). There were no signifcant differences in the rates of adverse reactions, abnormal liver function, skin rash, and neutropenia between the two groups ($P>0.05$). No nephrotoxicity or ototoxicity occurred in the two groups. Multivariate logistic regression analysis showed that vancomycin trough concentration <15 mg/L, glomerular filtration rate <60 ml/min, serum creatinine ≥ 133 μ mol/L, and medication time ≥ 2 weeks were independent risk factors for the ineffectiveness of vancomycin treatment ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under curve for predicting the efficacy of vancomycin trough concentration was 0.778 (95% confidence interval 0.648~0.905). The sensitivity and specificity of trough concentration of vancomycin ≥ 15.91 mg/L to predict therapeutic effectiveness were 0.673 and 0.802, respectively. Conclusions When the vancomycin is used to treat MRSA intracranial infections, the clinical effect is better as the trough concentration is in the range of 15~20 mg/L. At the same time, attention should be paid to the indicators such as treatment time, serum creatinine and glomerular filtration rate.

【Key words】 Intracranial infection; Vancomycin; Methicillin-resistant staphylococcus aureus (MRSA); Blood drug concentration monitoring

万古霉素作为糖肽类抗菌药物,是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA)感染的首选药物。近年来,MRSA 的检出率逐渐升高,万古霉素的临床运用也随之增加^[1,2]。万古霉素治疗成人 MRSA 感染的监测实践指南指出,为避免 MRSA 耐药及提高疗效,须进行血药浓度监测^[3,4],万古霉素的治疗谷浓度需保持 ≥ 10 mg/L,可提高临床疗效^[5,6]。2011 年,美国感染病协会临床

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2021.04.007
基金项目:军队后勤科研计划课题(AHJ14J001)
作者单位:100048 北京,解放军总医院第一医学中心神经外科医学部(李庆岗、程 岗、张剑宁);102445,北京北亚骨科医院神经外科(李庆岗)
通讯作者:张剑宁,E-mail:jnzhang2018@163.com

操作指南提出,针对 MRSA 引起的严重感染,建议万古霉素的谷浓度在 15~20 mg/L^[7],但会增加肾毒性和耳毒性等风险^[3]。因此,综合考虑万古霉素治疗 MRSA 引起的感染的谷浓度范围需维持在 10~20 mg/L,才可能取得较好的临床疗效。本文探讨血药浓度监测在万古霉素治疗 MRSA 颅内感染中的价值,并分析影响疗效和预后的风险因素,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2017 年 5 月至 2019 年 10 月收治的 75 例 MRSA 颅内感染的临床资料。入组标准:①年龄 18~65 岁;②MRSA 颅内感染;③接受万古霉素治疗,进行血药浓度监测;④临床资料完整。排除标准:①合并其他严重感染和并发症;②患恶性肿瘤;③严重的肝肾功能和精神障碍;④联合使用氨基糖苷类抗菌药物和替考拉宁或利奈唑胺;⑤妊娠期和哺乳期女性;⑥实验室和临床指标缺乏,无法评价疗安全性和疗效。研究得到本院伦理委员会批准。

1.2 治疗方案 入院后经一系列的检测筛查后诊断为 MRSA 颅内感染,接受万古霉素治疗,起始剂量 25 mg/kg,分 2~3 次给药,每次间隔 8~12 h,万古霉素血药浓度保持在 10~20 mg/L。如过低,增加万古霉素剂量至 30 mg/kg,分三次给药,每次间隔 8~12 h。

1.3 万古霉素血药浓度检测及分组 3~4 个维持给药剂量后,预计血药浓度会达到稳态,给药前 30 min 内抽取静脉血检测万古霉素的谷浓度,同一剂给药结束后 30 min 内检测万古霉素血药谷浓度,再使用 3 剂万古霉素后对血药谷浓度进行复测。根据血药浓度分为低浓度组(谷浓度 10~14 mg/L)和高浓度组(15~20 mg/L)。两组病人基线资料无统计学差异($P>0.05$,表 1)。

表 1 两组病人基线资料比较

基线资料	低浓度组	高浓度组
男性(例)	17(56.67%)	22(48.89%)
平均年龄(岁)	49.8±4.9	51.6±5.4
体质指数(kg/m ²)	21.76±1.27	21.23±1.15
谷丙转氨酶(U/L)	28.92±6.71	31.43±5.88
谷草转氨酶(U/L)	27.26±4.81	28.04±4.52
血肌酐(μmol/L)	85.61±9.72	89.14±8.83
肾小球滤过率(ml/min)	75.91±4.34	74.42±4.18
合并糖尿病(例)	6(20.00%)	8(17.78%)
合并高血压(例)	7(23.33%)	9(20.00%)
合并心血管疾病(例)	3(10.00%)	5(11.11%)
平均用药时间(d)	12.41±4.16	11.72±3.88

1.4 随访 随访的时间为用药结束后 1、3 个月,门诊或电话随访。

1.5 疗效及安全性判定标准 临床疗效判定标准:①有效,经万古霉素治疗后,感染相关临床症状、实验室检查相关指标(细菌学除外)均恢复至正常或感染前状态,同时在停用万古霉素超过 7 d 不需要使用万古霉素再进行治疗;②无效,经万古霉素治疗后,感染相关症状或实验室检查相关指标(细菌学除外)的结果无明显好转或恶化无好转或恶化。

安全性判定标准:①无不良反应;②肾毒性;③耳毒性;④肝功能异常;⑤皮疹;⑥中性粒细胞减少;⑦其他不良反应。

1.6 统计学分析 运用 SPSS 23.0 软件进行分析;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示;计数资料采用 χ^2 检验;采用多因素 logistic 回归分析检验疗效的影响因素;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析万古霉素血药浓度最佳最截断值; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效和安全性的比较 低浓度组有效 18 例,无效 12 例;高浓度组有效 37 例,无效 8 例。高浓度组有效率(82.22%,37/45)明显高于低浓度组(60%,18/30; $P<0.05$)。低浓度组发生不良反应 28 例,肝功能异常 1 例,皮疹 1 例;高浓度组发生不良反应 39 例、肝功能异常 2 例、皮疹 3 例、中性粒细胞减少 1 例;调整给药方案后,均恢复正常。两组不良反应发生率无统计学差异($P>0.05$)。两组均未出现耳毒性、肾毒性不良反应。

2.2 疗效影响因素 单因素分析显示,年龄、万古霉素血药浓度、肾小球滤过率、血肌酐水平、合并高血压、合并糖尿病、合并心血管疾病、用药时间均与疗效有关($P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示,万古霉素谷浓度 <15 mg/L、肾小球滤过率 <60 ml/min、血肌酐 ≥ 133 μmol/L、用药时间 ≥ 2 周是万古霉素治疗无效的独立危险因素($P<0.05$)。见表 2。

2.3 万古霉素预测疗效最佳谷浓度 ROC 曲线分析显示,万古霉素谷浓度预测疗效的曲线下面积为 0.778(95%置信区间 0.648~0.905)。万古霉素谷浓度 ≥ 15.91 mg/L 预测治疗有效的敏感性为 0.673,特异性为 0.802。见图 1。

3 讨论

2011 版我国专家共识指出,万古霉素血药谷浓

表 2 万古霉素治疗 MRSA 颅内感染无效影响因素的 logistic 回归分析

影响因素	单因素分析			多因素分析		
	比值比	95%置信区间	P 值	比值比	95%置信区间	P 值
年龄≥60 岁	1.243	0.687 ~ 2.176	0.043	0.765	0.426~2.023	0.103
男性	0.783	0.286 ~ 1.031	0.139			
万古霉素血药谷浓度<15 mg/L	3.174	1.461 ~ 5.047	0.028	1.721	1.165 ~ 3.261	0.039
肾小球滤过率<60ml/min	2.738	1.232 ~ 4.712	0.036	1.431	1.012 ~ 3.561	0.041
血肌酐≥133μmol/L	2.632	1.208 ~ 4.287	0.038	1.317	1.006 ~ 3.414	0.042
合并糖尿病	2.821	1.324 ~ 4.783	0.037	0.806	0.521~1.822	0.168
合并高血压	2.725	1.227 ~ 4.641	0.042	0.822	0.642~1.936	0.118
心血管疾病	2.843	1.418 ~ 4.981	0.039	0.752	0.574~1.724	0.061
用药时间≥2 周	2.951	1.532 ~ 5.021	0.034	1.421	1.061 ~ 3.141	0.041

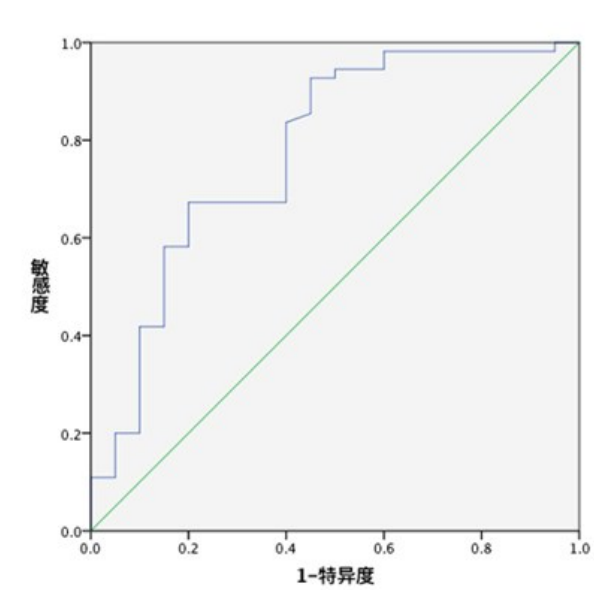


图 1 血药谷浓度预测万古霉素治疗 MRSA 颅内感染疗效的 ROC 分析

度低于 10 mg/L 可能会诱导机体对细菌产生耐药^[8], 其机制可能与异质性万古霉素中介的敏感金黄色葡萄球菌有关^[9]。为避免耐药,有报道提出万古霉素血药谷浓度需保持在 10 mg/L 以上,可提高治疗效果^[10]。临床推荐,治疗重症感染时,万古霉素的首剂负荷剂量在 25~30 mg/kg,血药谷浓度在 15~20 mg/L^[11,12]。颅内感染治疗的个体差异较大,为避免增加毒性,并从安全性考虑,本文万古霉素的首剂量是 25 mg/kg,保持血药浓度在 10~20 mg/L;如果低于 10 mg/L,则增加剂量至 30 mg/kg,使血药谷浓度高于 10 mg/L,以提高治疗的效果。目前,万古霉素的血药谷浓度在 10~20 mg/L 范围内的疗效尚不清楚。本文对万古霉素治疗的 75 例颅内感染的临床资料进行回顾性分析,根据万古霉素谷浓度进行亚组分析,为临床使用万古霉素治疗寻找一个更准确的点,

以指导万古霉素的临床合理应用,减少毒性并保证疗效。本文结果显示血药谷浓度在 15~20 mg/L 病人的疗效明显优于谷浓度在 10~14 mg/L 的病人($P<0.05$)。这与既往指南中的推荐一致^[10]。本文 ROC 曲线分析结果显示,万古霉素谷浓度评估疗效的曲线下面积为 0.778,最佳截断值为 15.91mg/L,敏感度为 0.673,特异度 0.802。这表明万古霉素谷浓度预测价值较好,谷浓度在 15~20 mg/L 范围内既能保证疗效,又可能会降低毒性。

颅内感染为难治性、复杂性、重症感染性疾病,影响其临床疗效的因素众多^[13]。一方面,与治疗手段的选择有关,包括药物的选择、使用时间和药物的敏感性;另一方面,与病人自身的基本情况也密切相关,如合并疾病、肝肾功能等,临床上需综合考虑个体化的治疗方案,以提高疗效及安全性。本文多因素 logistic 回归分析结果显示,万古霉素血药谷浓度、肾小球滤过率、血肌酐、用药时间等是影响疗效的风险因素。因此,这些指标可作为治疗过程中的监测指标,以更好的调整治疗方案。由于本研究的样本量较小,研究结果可能存在一定的偏倚,后期还需要更大的样本量进一步验证。

综上所述,颅内感染行万古霉素治疗,血药谷浓度在 15~20 mg/L 时,临床疗效更好;万古霉素谷浓度、治疗时间等是影响疗效的风险因素,同时需关注治疗时间、血肌酐和肾小球滤过率等指标。

【参考文献】

[1] 宣娟娟,姚 钧,徐网兰. 万古霉素敏感性降低的 MRSA 菌血症患者 30 d 病死率的危险因素分析[J]. 中国医师杂志,2019,21(12):1882-1884.