

- 结构对术后早期血流动力学的影响[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 1999, 6(2): 77-79.
- [8] 万亚红, 石应康, 唐红, 等. 保留瓣下结构对二尖瓣置换术后机械瓣血流动力学的影响[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2003, 10(4): 254-256.
- [9] 万亚红, 石应康, 唐红, 等. 保留瓣下结构对二尖瓣置换术后室壁运动的影响[J]. 上海医学, 2004, 27(1): 22-25.

- [10] Kessel S M, Hawkins R B, Yarbboro L T, et al. Total chordal sparing mitral valve replacement in rheumatic disease: a word of caution[J]. Ann Thorac Surg, 2017, 104(1): e47-e48.
- [11] García-Fuster R, Estevez V, Gil O, et al. Mitral valve replacement in rheumatic patients: effects of chordal preservation[J]. Ann Thorac Surg, 2008, 86(2): 472-481.

万古霉素持续静脉给药治疗新生儿败血症的临床观察

林桃¹, 邓锦有¹, 何珊海², 何伟金¹, 黄存敏³ (广东省廉江市人民医院 1. 新生儿科; 2. 药剂科; 3. 检验科, 广东廉江 524400)

摘要: 目的 观察万古霉素的持续静脉给药在新生儿败血症治疗中的临床效果和对炎症因子、肝肾功能影响。方法 96例新生儿败血症随机分为对照组和实验组, 每组48例。对照组予万古霉素的传统给药方式, 实验组为持续静脉给药方式。比较两种给药方案对败血症新生儿疗效及治疗前后炎症因子、肝肾功能指标变化的差异。结果 实验组的初始有效率显著高于对照组(72.9% vs 52.1%, $P < 0.05$), 炎症指标血沉(ESR)、降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)的下降幅度明显大于对照组(均 $P < 0.05$)。两种给药方式对患儿肝肾功能的影响差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 万古霉素持续静脉给药治疗新生儿败血症, 能够提高初始有效率, 降低炎症指标的水平。

关键词: 新生儿败血症; 万古霉素; 疗效

中图分类号: R 978.16

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2018)05-0519-04

The clinical study on therapeutic effects of vancomycin by continuous intravenous administration in treating septicemia of newborn

LIN Tao¹, DENG Jin-you¹, HE Shan-hai², HE Wei-jin¹, HUANG Cun-min³ (1. Department of Neonatology; 2. Department of Pharmacy; 3. Department of Laboratory, the People's Hospital of Lianjiang City, Zhanjiang 524400, China).

Abstract: Objective To evaluate therapeutic effects and influence of inflammatory indicators and hepatic and renal function of vancomycin by continuous intravenous administration in treating septicemia of newborns. Methods According to different administration methods, 96 neonates with sepsis were divided into control group and experimental group, with 48 cases in each group. The control group was given traditional mode of administration of vancomycin while the experimental group was administered by continuous intravenous administration. The effects of two drug regimens on neonatal sepsis and the changes of inflammation index and liver and kidney function indexes before and after treatment were analyzed. Results Compared with traditional mode of administration, continuous intravenous administration increased the initial effective rate of neonatal treatment of sepsis ($P < 0.05$); effectively reduced the level of inflammatory index (ESR, PCT) in children (both $P < 0.05$). There was no significant difference in the effects of the two modes of administration on liver and kidney function ($P > 0.05$). Conclusion Continuous intravenous administration of vancomycin for neonates with sepsis can increase initial efficiency and reduce the level of inflammatory markers.

Key words: neonatal sepsis; vancomycin; efficacy

新生儿败血症是新生儿期常见危重症, 由于患

儿免疫系统发育不成熟, 对外环境抵抗力较差, 病原体进入血液系统后易导致严重感染, 病情易出现凶险性进展, 短期内可出现全身性炎症反应、器官功能障碍^[1-3]。新生儿败血症是目前儿科患儿死亡的重要病因之一, 病死率可达50%~65%^[4]。新生儿败

基金项目: 湛江市科技计划项目(No.2016B01091)

收稿日期: 2018-07-09; 修订日期: 2018-09-14

作者简介: 林桃(1973-), 女, 学士, 副主任医师。

血症致病菌以耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和耐甲氧西林表皮葡萄球菌(MRSE)为主^[5],并且致病菌呈现多重耐药特点^[6]。万古霉素由于具有对MRSA/MRSE的高敏感性,是目前治疗新生儿败血症首选的抗生素^[7],但其传统的给药方法受到了越来越多的质疑^[8-9]。本研究比较了传统给药和持续静滴给药对新生儿败血症的治疗效果、炎症指标控制情况和肝肾毒性方面的差异。

1 资料和方法

1.1 病例与分组

选取2016年1月-2017年12月我院新生儿科收治的96例新生儿败血症患儿作为研究对象,纳入标准:根据实用新生儿学(第4版)新生儿败血症诊断标准,临床诊断和血培养确定为败血症患儿,病原体是MRSA或MRCNS,年龄<28 d,足月儿,体质量>2 500 g。排除标准:(1)在实验开始前3 d内使用过万古霉素者;(2)对糖肽类、氨基糖苷类有既往过敏史者;(3)急性肾衰患儿或接受腹膜透析或血液透析患儿;(4)中性粒细胞低于 $2.0 \times 10^9/L$ 者。随机分为实验组和对照组各48例,其中实验组男26例,女22例,年龄(16.42 ± 4.31) d;对照组男23例,女25例,年龄(18.50 ± 5.24) d。两组在性别、年龄与体质量等差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

对照组给药方案:患儿接受15 mg/kg,每8 h一次静脉滴注(每次静滴时间>1 h)的给药方案,在开始治疗4个剂量后下次给药前采血。实验组给药方案:先采用15 mg/kg的负荷剂量(>60 min),然后将一天总剂量(45 mg/kg)用一定量的5%葡萄糖注射液或0.9%的氯化钠注射液稀释后用微量输液泵持续24 h静脉滴注。

所有患儿在实验期间均接受以下检查:(1)在用药前及停药时分别进行血培养;(2)用药前至停药后3 d内至少每3天测定一次肾功能如血肌酐,绝对值较用药前基线水平增长500 mg/L或增长率大于50%,则此后每天连续进行测定;用药前和用药期间每天测定血常规;在用药前及停药时分别进行一次血气分析,由临床医师根据病情决定用药期间血气分析的检查。其它相关检查由临床医师根据患儿个人的具体病情确定。

本研究中入组患儿随访工作由参与本项目研究人员负责,研究全程未出现失访、退出等情况。

1.3 实验的终止

实验期间允许同时使用其它药物,用药期间如发生以下反应者中止治疗:万古霉素过敏反应、红人综合征、用药后发生急性肾衰或万古霉素相关的肾毒性、用药后中性粒细胞下降至 $2.0 \times 10^9/L$ 以下或者血小板下降至 $20 \times 10^9/L$ 以下。

1.4 停药标准

按MRSA清除的判定标准,当实验结果显示患儿MRSA已完全清除的72 h后,由临床医师根据患儿的其它临床及实验室结果决定停药的具体时间;治疗疗程达到21 d;治疗期间死亡。

1.5 临床疗效的判断

临床疗效的判断由临床医师和临床药师根据以下标准进行。A.初始有效:与给药前相比,在给药72 h内患儿体温、或痰量及白细胞总数或中性粒细胞比值有一定程度的改善。B.终末有效:未达到初始有效标准,与给药前相比,治疗结束后患儿感染相关的临床症状、实验室检查、X线检查结果中至少两项有改善且血标本培养结果显示MRSA或MRCNS清除。C.治疗失败:患儿在用药3 d以上死亡且经临床相关医师进行死亡病例讨论后认为死亡主要原因之一为MRSA或MRCNS肺炎感染未控制;与用药前相比,治疗结束后患儿感染相关的临床症状、实验室结果、X线检查结果中至少有两项无改善或变得更差,且血标本培养结果显示MRSA或MRCNS没有被完全清除。有效率(%)=治疗有效病例数/总病例数 $\times 100\%$ 。

1.6 炎症参考指标

研究两种给药方案时对患儿炎症指标的影响选取血沉(ESR)、降钙素原(PCT)、C反应蛋白(CRP)3个指标,计算治疗前后患儿上述指标的变化值(Δ 值), Δ 值的计算方式为用药前数值减治疗后(72 h)数值,所有数值的测定均由本院检验科完成。

1.7 肝肾功能参考指标

研究两种给药方案时对患儿肝肾功能的影响选取肝功能指标:谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT);肾功能指标:尿素氮(BUN)、肌酐(Cr),计算治疗前后患儿上述指标的变化值(Δ 值), Δ 值的计算方式为治疗后(72 h)数值减用药前数值,所有数值的测定均由本院检验科完成。

1.8 统计学处理

所有数据采用SPSS20.0统计软件进行处理。率的比较采用 χ^2 检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,采用两独立样本的 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统

计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效的比较

实验组的初始有效率显著高于对照组($P<0.05$),但两组在终末有效、治疗失败中的差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 两组治疗后的疗效比较 例(%)

组别	<i>n</i>	初始有效	终末有效	治疗失败
对照组	48	25(52.1)	17(35.4)	6(12.5)
实验组	48	35(72.9) ^a	10(20.8)	3(6.3)

与对照组比较: ^a $P<0.05$

表3 两组对患儿肝功能、肾功能的影响 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Δ AST/(IU/L)	Δ ALT/(IU/L)	Δ BUN/(mmol/L)	Δ Cr/(μ mol/L)
对照组	48	14.57 $\pm$ 12.19	18.81 $\pm$ 10.88	17.60 $\pm$ 9.87	25.80 $\pm$ 13.73
实验组	48	16.22 $\pm$ 9.99	22.33 $\pm$ 10.02	18.77 $\pm$ 8.91	22.73 $\pm$ 11.58

两组比较均 $P>0.05$

3 讨论

败血症是临床治疗较为棘手的血液感染性疾病,如果未及时有效地治疗常可导致全身性的炎症反应,不但造成全身多器官组织的转移性化脓性,例如引起骨髓炎、心包心肌炎、脑膜炎肺炎等,引起相应系统的症状表现,甚至因快恶性进展性感染性休克而危及生命^[10-11]。新生儿败血症作为败血症患儿中较为特殊的群体,因其自身免疫系统发育的不完善,机能离开母体后受到外界抗原刺激少,对病原体的抵抗力较差,更易因局部细菌性感染而诱发败血症,并且早期常无发热,仅表现出精神较差、拒奶、嗜睡、反应低下等非特征性临床表现,易被家长忽视及医务人员漏诊误诊,从而耽误疾病的最佳治疗时机,患儿病情快速进展,病死率高,相关报道其病死率最高达65%^[12]。新生儿败血症的致病菌以G+球菌为主,主要是以耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、耐甲氧西林表皮葡萄球菌以及凝固酶阴性的葡萄球菌,临床上目前这类细菌基本对头孢菌素、青霉素等普通抗生素耐药,治疗效果差,而高级别抗生素万古霉素则对这些新生儿败血症常见致病菌保持了良好的疗效,相关报道显示,MRSA及MRCNS对万古霉素的耐药率基本接近0,而凝固酶阴性葡萄球菌对万古霉素的耐药率也仅为3.1%左右,目前临床上治疗新生儿败血症的首选抗生素为万古霉素^[13]。

2.2 两组治疗后炎症指标的变化

实验组的炎症指标ESR、PCT、CRP的下降幅度较对照组大($P<0.01$),见表2。

表2 两组的炎症指标变化比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Δ ESR/(mm/h)	Δ PCT/(μ g/L)	Δ CRP/(mg/L)
对照组	48	17.33 $\pm$ 10.10	1.76 $\pm$ 0.96	32.57 $\pm$ 15.65
实验组	48	22.28 $\pm$ 9.90	2.42 $\pm$ 0.92	36.16 $\pm$ 13.96

两组各指标比较均 $P<0.01$

2.3 两种用药方式对肝肾功能的影响

两种用药方式对小儿肝功能指标(AST、ALT)、肾功能指标(BUN、Cr)的影响无明显差异(均 $P>0.05$),见表3。

对于接受万古霉素静脉给药的患者,对新生儿败血症患儿的传统临床给药方案是每次15 mg/kg,每8~12 h/次,每次给药时间大于60 min。传统的观点认为万古霉素谷浓度的有效范围为5~10 mg/L,峰浓度有效范围为25~40 mg/L,谷浓度超过10 mg/L,峰浓度超过50 mg/L为中毒范围^[14-15]。但近年来,随着对万古霉素研究的不断深入,特别是万古霉素药代动力学/药效学(PK/PD)结合模型方面研究的深入,传统的给药方法及治疗药物监测方案受到了越来越多的质疑。如何利用PK/PD参数合理地应用万古霉素,使之在越来越严峻的细菌耐药现状下更好地发挥作用成为新的研究方向^[16]。早期的PK/PD研究认为,和 β -内酰胺类一样,万古霉素属于经典的时间依赖型抗菌药物,其抗菌作用在最初是随着药物浓度的升高而增强,但当其药物浓度超过4~5倍最小抑菌浓度(MIC)时,抗菌作用不再增加。由此认为给药间隔内大于MIC的时间($T>MIC$)是取得临床疗效的一个最关键的指标。国外的一个回顾性分析表明,在标准的给药方案下(即15 mg/kg,每12 h一次),万古霉素谷浓度小于10 mg/L的比例达到45.1%^[17]。国内万古霉素血药浓度监测的数据也表明,在500 mg每8 h一次的给药方案下,万古霉素谷浓度小于10 mg/L的比例达到61.5%。在间歇静脉滴注时,要使万古霉素的谷浓度超过10 mg/L或更高,就可能要增加万古霉素的给药剂量,增加的剂量一方面虽可提

高疗效, 另一方面也可能会引起患儿严重不良反应的发生。理论上, 与传统间歇给药方式相比, 持续静滴给药方式能够在相同剂量的情况下达到更高更稳定的浓度, 且能避免浓度波动过大引起的不良反应, 应是一种更适应于时间依赖型抗菌药物的给药方案^[18-19]。在本研究中, 我们比较了传统给药方式和持续静脉给药方式对新生儿败血症的疗效比较, 结果发现, 虽然两种给药方案在终末有效、治疗失败患儿中的差异无统计学意义, 但实验组初始治疗有效率显著高于对照组, 患儿病情能够在更短的时间内得到控制, 缩短了全身性炎症反应的时间和程度, 这一结果符合本研究后续实验结果, 持续静脉给药时能够更有效地降低炎性指标的水平。另外, 本研究结果也表明, 持续静脉给药与传统给药方式相比, 药物对肝肾功能的影响无差别。由此, 我们认为持续静脉给药有一定的优势性, 能够更加快速的控制病情, 缩短患儿的治疗时间, 同时在一定程度上节约了医疗成本。

参考文献:

- [1] Akindolire A E, Tongo O, Dada-Adegbola H, et al. Etiology of early onset septicemia among neonates at the University College Hospital, Ibadan, Nigeria[J]. J Infect Dev Ctries, 2016,10(12): 1338-1344.
- [2] Kaistha N, Mehta M, Singla N, et al. Neonatal septicemia isolates and resistance patterns in a tertiary care hospital of North India[J]. J Infect Dev Ctries, 2009, 4(1): 55-57.
- [3] Ansari S, Nepal H P, Gautam R, et al. Childhood septicemia in Nepal: documenting the bacterial etiology and its susceptibility to antibiotics[J]. Int J Microbiol, 2014, 2014: 452648.
- [4] Tibebe, M. Severe hospital acquired pneumonia and septicemia due TO methicillin resistant Staphylococcus lugdunensis in a newborn in Northwestern Ethiopia[J]. Ethiop Med J, 2014,52(2):99-101.
- [5] 张冰, 张卫星, 齐攀, 等. 万古霉素和利奈唑胺治疗新生儿革兰阳性菌败血症的临床疗效及安全评价[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2017, 38(21): 2522-2523.
- [6] 梁高连, 余远凤. 108例新生儿败血症临床特点及药敏分析[J]. 国际儿科学杂志, 2017, 44(7): 504-506.
- [7] Tsering DC, Chanchal L, Pal R, et al. Bacteriological profile of septicemia and the risk factors in neonates and infants in sikkim[J]. J Glob Infect Dis, 2011, 3(1): 42-45.
- [8] 郭静竹, 杨志敏, 曾超美, 等. 去甲万古霉素治疗新生儿金黄色葡萄球菌败血症及其肾毒性的初步探讨[J]. 新生儿科杂志, 1997, 12(5): 230-231.
- [9] He J, Mao E, Jing F, et al. PK/PD of vancomycin in patients with severe acute pancreatitis combined with augmented renal clearance[J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2017, 29(9): 810-814.
- [10] Fan J, Dong L, Chen Z, et al. Clinical characteristics and antimicrobial resistance of invasive group A beta-hemolytic streptococcus infection in children[J]. Zhonghua Er Ke Za Zhi, 2014, 52(1): 46-50.
- [11] 孙伟, 李娟, 杨雨晨, 等. 极低与超低出生体重儿晚发败血症影响因素分析[J]. 中国小儿急救医学, 2018, 25(2): 126-131.
- [12] 陆文峰, 张洁, 方成志. 新生儿败血症发病情况及早期诊断指标分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(8): 908-910.
- [13] 唐莲, 王三南, 李静静, 等. 万古霉素治疗新生儿败血症的血药浓度监测和疗效分析[J]. 药学服务与研究, 2016, 16(1): 25-28.
- [14] O Donnell J N, Rhodes N J, Lodise T P, et al. 24-Hour Pharmacokinetic Relationships for Vancomycin and Novel Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(11): 416-417.
- [15] Frymoyer A, Stockmann C, Hersh AL, et al. Individualized Empiric Vancomycin Dosing in Neonates Using a Model-Based Approach[J]. J Pediatric Infect Dis Soc, 2017 . doi: 10.1093/jpids/pix109. [Epub ahead of print].
- [16] 陈佰义. PK/PD理论指导下的优化抗菌治疗[J]. 中华临床感染病杂志, 2009, 2(2): 69-70.
- [17] Gwee A, Cranswick N, Mwtz D, et al. Neonatal vancomycin continuous infusion: still a confusion[J]? Pediatr Infect Dis J, 2014,33(6): 600-605.
- [18] 顾勤, 朱章华, 葛敏, 等. 万古霉素在持续性静-静脉血液滤过时的药代动力学研究[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(2): 114-116.
- [19] Remschmidt C, Schroder C, Behnke M, et al. Continuous increase of vancomycin resistance in enterococci causing nosocomial infections in Germany -10 years of surveillance [J]. Antimicrob Resist Infect Control, 2018, 7: 54.