

胱抑素 C 推算急性肾损伤患者的药物剂量

陈颖博 陈文颖

【摘要】目的 探讨根据胱抑素 C 调整急性肾损伤患者万古霉素的日给药剂量。**方法** 1 例急性肾损伤的感染患者,通过胱抑素 C 计算肾小球滤过率,用陈渝春的剂量换算公式确定给药剂量。**结果** 胱抑素 C 能提前预判肾功能的变化,有助临床及时调整治疗剂量。**结论** 胱抑素 C 推算急性肾损伤患者的药物剂量既能提高临床疗效,又能兼顾用药安全,值得推广。

【关键词】 AKI;胱抑素 C;剂量调整

中图分类号: R446.1 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1671-332X.2016.Z1.011

抗菌药物的剂量调整,尤其是那些主要通过肾脏排泄的药物,常根据肌酐清除率估算给药剂量及给药间隔。发生急性肾损伤(Acute Kidney Injury, AKI)的患者,使用糖肽类或氨基糖苷类药物时,准确评估肾小球滤过率(Glomerular Filtration Rate, GFR)、适当调整药物剂量对治疗效果及用药安全至关重要。本文将探讨使用比肌酐更为敏感的胱抑素 C(CysC),推算急性肾损伤老年患者给药剂量的可行性。

1 病史摘要

患者刘 XX,男,82 岁,70 kg,脑梗塞史 10 年,2014 年 2 月始出现咳嗽咳痰伴气喘气促加重,并神智不清,口角流涎,门诊诊断为“双侧肺炎”,予美罗培南治疗后病情好转。2014 年 2 月 18 日,因“肺炎”后出现右侧肢体乏力加重入院,入院后行锁骨下深静脉置管。2 月 22 日,出现发热,寒战,体温 38℃,WBC:14.19 × 10⁹/L, N:80%, PCT:0.28 ng/mL,考虑肺部感染予头孢哌酮/他唑巴坦针,2 g, bid 抗感染治疗 3 天,体温逐渐回降。2 月 25 日,两套血培养均培养出人葡萄球菌感染,MRSCN 阳性。T:37.5℃,WBC:14.4 × 10⁹/L, N:77%, PCT:4.06 ng/mL,考虑血流感染。血肌酐:162 μmol/L,计算得肌酐清除率为 30.77 ml/moL,予万古霉素 0.5 g, qd 联合美罗培南 500 mg, q12h 治疗。2 月 26 日复查血肌酐:298 μmol/L,肌酐清除率:16.73 ml/moL,遂临床将抗感染治疗方案更改为万古霉素 500 mg, qod 联合美罗培南 500 mg, q12h 治疗。后请临床药师会诊,药师建议加查胱抑素 C,并根据其结果调整万古霉素用药剂量。2 月 28 日,实验室报胱抑素 C:2.53

mg/L,肌酐:218.00 μmol/L,万古霉素的谷浓度为 8.1 μg/mL。WBC:14.48 × 10⁹/L, N:73%, PCT:1.58 ng/mL。药师建议将万古霉素日总剂量调整为约 734.67 mg/d。抗感染治疗方案调整为早上万古霉素 500 mg,晚上予 250 mg;联合美罗培南 500 mg, q12h。3 月 3 日,患者无发热,仍有咳嗽,咳少量白痰,T:36.5℃,WBC:7.13 × 10⁹/L, N:68.9%, PCT:0.45 ng/mL,肌酐:144.03 μmol/L,胱抑素 C:1.89 mg/L。

2 讨论

2.1 胱抑素 C 评估 AKI 患者 GFR 更灵敏、更准确

抗菌药物的剂量一般根据 GFR 来调整,临床上常通过计算肌酐清除率来预计患者的 GFR,并诊断急性肾损伤^[1]。胱抑素 C 是低分子量半胱氨酸蛋白酶抑制剂,它对刺激物反应并提示肾小管功能紊乱,能更及时地监测到早期的 GFR 变化,可作为肾脏受损的生物标记物^[2]。临床上,血和尿的胱抑素 C 浓度变化即可反应出 GFR 变化。研究表明,因胱抑素 C 浓度受年龄、性别、种族、肌肉、感染、肝病或炎症疾病影响小,用于特殊人群(如老人、小孩、肾移植、肝硬化、营养不良或超重人群)的 GFR 评估比肌酐更好。

对比血清肌酐,胱抑素 C 能敏感地检测到早期及轻微的肾功能变化。Herget-Rosenthal 等人在 85 例 AKI 病人中进行胱抑素 C 和肌酐对比。结果发现胱抑素 C 的异常升高在肌酐之前,比肌酐早 1.5 天体现出患者病情发展。Nejat 等人也在 442 例需要评估 AKI 的重症病人中发现,胱抑素 C 能更早诊断出 AKI^[3]。

而对于像本例肾损趋于好转的患者,由于肌酐滞后于胱抑素 C 反应肾功能恢复情况,利用高水平血肌酐计算肌酐清除率,会产生低估实际 GFR 的情况^[4],以致于错判药物使用剂量,使感染难以控制。

陈颖博:广州市正骨医院 广东广州 510045

陈文颖:广东省人民医院 广东广州 510080

通信作者:陈文颖

2.2 根据胱抑素 C 推算肾功能情况

Cockcroft - Gault 公式常被用于计算肌酐清除率以便估计患者的 GFR。而用血清胱抑素 C 浓度计算肾小球率过滤 (eGFR), 则应考虑到人种的差异性, 使用中国 eGFR 课题协作组的计算公式: $eGFR = 78.64 \times CysC^{-0.964}$ [5]。

根据公式, 本例患者使用血清肌酐算得 2 月 28 日 GFR 为 22.86 ml/min, 而使用胱抑素 C 则可得到 eGFR 为 32.13 ml/min。作为比肌酐更敏感的标记物, 胱抑素 C 能更早地预测患者肾功受损后的恢复情况。临床上应借助其灵敏性, 更准确地预测患者的实际肾功能, 并根据 eGFR 的结果及时调整抗生素的剂量或用药间隔, 以达到良好的治疗效果。

2.3 药物剂量及给药间隔调整

万古霉素属于糖肽类抗生素, 常用于革兰氏阳性菌的治疗, 对多重耐药菌如 MRSA 有良好的临床效果。但其治疗窗窄, 主要通过肾脏排泄, 若给药剂量过大易引起肾毒性、肝毒性 (或) 耳毒性, 所以准确评估肾小球率过滤对万古霉素使用剂量及用药间隔的调整至关重要, 特殊人群尤其。

胱抑素 C 可灵敏地反映急性肾损伤患者肾功能改善情况, 比肌酐更早地预测肾脏损伤的恢复。对于治疗窗窄或毒副作用大的药物, 根据胱抑素 C 检测结果计算给药剂量, 既能保障临床用药安全又能提高治疗的效果。陈渝春等人通过数理方法拟合和药动学理论转化, 得出利用胱抑素 C 推算万古霉素安全有效剂量的公式: $IR(g \cdot d^{-1}) = (138.583 - 73.336 CysC + 16.045 CysC^2 - 1.306 CysC^3) \times C_{ss}(mg \cdot L^{-1}) \times (60/1000) \times 24$ [6]。笔者根据剂量调整公式算得, 若期望万古霉素在血液中的稳态浓度达到 15 mg/L, 本例患者的日给药剂量应为 734.67 mg/d。而当时临床万古霉素的给药剂量为 500 mg, qod, 明显过少。同时, 监测万古霉素的谷浓度为

8.1 $\mu\text{g/mL}$, 亦指向相同的结论。指南建议万古霉素的血药浓度应为 15 ~ 20 $\mu\text{g/mL}$, 8.1 $\mu\text{g/mL}$ 与之相差甚远。药物的治疗浓度不够, 将导致临床疗效差, 感染不能及时控制, 更甚者危及生命。因此临床药师建议, 应调整万古霉素的日给药剂量为 734.67 mg/d。

3 总结与体会

本例急性肾损老年患者, 用血清肌酐并不能准确评估肾功的实际情况。万古霉素 500 mg, qod 的剂量导致血药浓度偏低, 治疗效果较差。改用胱抑素 C 推算肾小球滤过率, 加大万古霉素的治疗剂量后, 感染得到较好的控制, 且无发生肾功恶化。

胱抑素 C 是近年新出现的 GFR 评价标记物, 它适用范围广, 灵敏度高, 且影响因素小, 比肌酐更好。根据胱抑素 C 预判肾功能的变化, 从而作治疗方案的调整, 既能提高疗效, 又能兼顾安全性, 值得推广。

参考文献

- [1] Soto K, Coelho S, Rodrigues B, et al. Cystatin C as a Marker of Acute Kidney Injury in the Emergency Department [J]. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 2010, 5(10): 1745 - 1754.
- [2] Bagshaw S M, Bellomo R. Cystatin C in acute kidney injury [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2010, 16(6): 533 - 539.
- [3] Nejat M, Pickering J W, Walker R J, et al. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(10): 3283 - 3289.
- [4] 全国 eGFR 课题协作组. MDRD 方程在我国慢性肾脏病患者中的改良和评估 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2006(10): 589 - 595.
- [5] Kong X, Ma Y, Chen J, et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating glomerular filtration rate in the Chinese population [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(3): 641 - 651.
- [6] 陈渝春, 俸家富, 李兵. 用血清胱抑素 C 水平尝试推算万古霉素的安全有效剂量 [J]. *中国医药科学*, 2011(22): 13 - 16.

三联治疗用于心血管风险整体管理

他汀类、血管紧张素转换酶 (ACE) 抑制剂和钙通道阻滞剂 (CCB) 显著改善了冠脉疾病 (CAD) 患者的临床进展。欧洲学者检索了在伴高胆固醇血症或 CAD 的高血压患者中联合应用他汀类与多种降压药的发表文献, 并对他汀类、ACE 抑制剂和 CCB 联合用于上述患者的理论和证据进行了综述。全文 6 月 2 日在线发表于《美国心血管药物杂志》(Am J Cardiovasc Drugs)。

结果显示, 高胆固醇血症和高血压组成了缺血性心脏病的主要生理性危险因素。当前治疗推荐风险管理整体方法, 应用药物解决尽可能多的文献因素。双重联合治疗为高血压指南推荐治疗的重要组分。文献提示, 他汀类、ACE 抑制剂和 CCB 三重治疗与严重心血管事件显著减少具有相关性。例如, EUROPA 试验 1 056 例稳定性 CAD 受试者的析因分析提示, 心血管死亡、心肌梗死和复苏性心搏骤停复合终点减少 46%。此外, 单药制剂可实现更好的治疗依从性。他汀类、ACE 抑制剂和 CCB 单药复合制剂提供了一种有效的心血管风险整体管理方法。