

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.02.005

· 论 著 ·

重症患者不同负荷剂量替考拉宁早期谷浓度的监测

王 妍, 朱章华, 顾 勤, 梁 培, 罗雪梅

(南京大学医学院附属南京鼓楼医院, 江苏 南京 210008)

[摘要] 目的 了解给予不同负荷剂量替考拉宁的重症感染患者治疗 3 d 后的血清药物谷浓度(C_{min})及目标 C_{min} 达标情况,旨在探讨理想的负荷剂量。方法 选取 2016 年 2 月 1 日—2017 年 2 月 28 日入住某院重症医学科重症感染患者,按不同药物负荷剂量(替考拉宁标准剂量 6 mg/kg;高剂量 10 mg/kg)和不同肌酐清除率(C_{cr}:以 50 mL/min 为标准线)水平分为 4 个亚组:标准剂量正常肌酐清除率组(G_{SD1}组)、标准剂量低肌酐清除率组(G_{SD2}组)、高剂量正常肌酐清除率组(G_{HD1}组)、高剂量低肌酐清除率组(G_{HD2}组),比较替考拉宁血清 C_{min}、目标 C_{min} 达标情况以及不良反应情况。结果 共入选患者 49 例,标准剂量组 17 例,其第 4 d 用药前 C_{min} 为(5.98 ± 2.67) mg/L;高剂量组 32 例,C_{min} 为(9.05 ± 4.25) mg/L;高剂量组 C_{min} 高于标准剂量组,差异有统计学意义($t = 3.10, P = 0.003$)。G_{SD1}、G_{SD2}、G_{HD1}、G_{HD2} 组 C_{min} 分别为 (5.78 ± 2.72)、(6.34 ± 2.78)、(8.21 ± 3.77)、(12.07 ± 4.81) mg/L,4 组间 C_{min} 比较,差异有统计学意义($F = 4.766, P = 0.006$),G_{HD2} 组高于 G_{HD1} 组、G_{SD2} 组和 G_{SD1} 组;C_{min} 达标率分别为 9.09%(1/11)、16.67%(1/6)、28.00%(7/25)、71.43%(5/7),差异有统计学意义($\chi^2 = 8.766, P = 0.033$)。各组治疗期间均未发现明显药物相关性皮疹、肝肾功能损害。结论 不论患者 C_{cr} 正常与否,给予标准负荷剂量的替考拉宁早期均不能达到目标 C_{min};低 C_{cr} 者给予高负荷剂量替考拉宁早期可达目标 C_{min};而正常 C_{cr} 者,则需进一步提高负荷剂量。

[关键词] 替考拉宁; 负荷剂量; 谷浓度; 肌酐清除率

[中图分类号] R96 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-9638(2018)02-0112-04

Teicoplanin trough concentrations following different loading doses in critically ill patients

WANG Yan, ZHU Zhang-hua, GU Qin, LIANG Pei, LUO Xue-mei (Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China)

[Abstract] **Objective** To understand serum trough concentrations (C_{min}) of teicoplanin and target concentration achieved in severely infected patients after three days treatment with different loading doses of teicoplanin, and find out optimal loading dose. **Methods** Severely infected patients who admitted to the intensive care unit(ICU) of a hospital from February 1, 2016 to February 28, 2017 were enrolled in the study. According to different drug loading doses (teicoplanin standard dose; 6mg/kg; high dose; 10mg/kg) and different creatinine clearance rates (C_{cr}: 50mL/min as standard value), patients were divided into four subgroups: group of standard dose and normal C_{cr} (G_{SD1}), group of standard dose and low C_{cr} (G_{SD2}), group of high dose and normal C_{cr} (G_{HD1}), group of high dose and low C_{cr}(G_{HD2}). Serum C_{min}, percentage of achieving target concentration, and adverse reactions of teicoplanin in different groups were compared. **Results** A total of 49 patients were enrolled in the study, 17 patients were in G_{SD} group, C_{min} on 4th day before administration was (5.98 ± 2.67)mg/L; 32 patients were in G_{HD} group, C_{min} on 4th day before administration was (9.05 ± 4.25)mg/L; C_{min} in G_{HD} group was higher than that in G_{SD} group, and there was statistical difference between two groups($t = 3.10, P = 0.003$). Values of C_{min} in G_{SD1}, G_{SD2}, G_{HD1}, and G_{HD2} groups were (5.78 ± 2.72), (6.34 ± 2.78), (8.21 ± 3.77), and (12.07 ± 4.81) mg/L respectively, differ-

[收稿日期] 2017-04-08

[作者简介] 王妍(1979-),女(汉族),江苏省盐城市人,副主任医师,主要从事脓毒症的诊治研究。

[通信作者] 顾勤 E-mail:icuguqin@sina.com

ences among four groups were statistically significant ($F = 4.766, P = 0.006$). The Cmin in G_{HD2} group was higher than those in G_{HD1}, G_{SD2} , and G_{SD1} groups, percentage of achieving the target concentration were 9.09% (1/11), 16.67% (1/6), 28.00% (7/25), and 71.43% (5/7) respectively, differences were statistically significant ($\chi^2 = 8.766, P = 0.033$). Complications associated with teicoplanin such as rash, damage to hepatic and renal function were not observed in all patients during the treatment course. **Conclusion** Whether the Ccr is normal or not, target Cmin can not be achieved early in patients given teicoplanin with standard loading dose; in patients with low Ccr, given high loading dose, target Cmin can be achieved early; while in patients with normal Ccr, higher loading dose may be needed.

[Key words] teicoplanin; loading dose; trough concentration; creatinine clearance rate

[Chin J Infect Control, 2018, 17(2): 112-115]

替考拉宁是一种糖肽类抗生素,是有效治疗耐甲氧西林阳性球菌感染的药物之一。由于替考拉宁的蛋白结合率高达 90%,半衰期长达 50 h,因此,需要较大的负荷剂量才能快速达到稳定的血药浓度而发挥作用^[1-2]。文献^[3-6]报道,严重感染者的替考拉宁血清谷浓度(Cmin) > 10 mg/L 时才能发挥积极的抗菌作用,治疗感染性心内膜炎、骨关节感染时甚至要求浓度达到 20 mg/L。目前研究^[7]显示,增加起始负荷剂量可以较快的达到有效血药浓度。然而,危重患者通常合并器官功能不全,如急性肾损伤、感染性休克、低蛋白血症等,替考拉宁的药物分布、代谢势必发生变化。如何调整不同肾功能水平重症感染患者替考拉宁药物剂量是临床工作中亟待解决的问题。因此,本研究对不同肌酐清除率(Ccr)水平的重症感染患者分别给予两种负荷剂量的替考拉宁抗感染治疗,检测其治疗 3 d 后 Cmin 及目标 Cmin 达标情况,旨在为不同肾功能水平的患者调整适合的替考拉宁剂量提供实验室依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2016 年 2 月 1 日—2017 年 2 月 28 日本院重症医学科收治的疑似或证实多重耐药革兰阳性(G^+)菌感染并选用替考拉宁抗感染治疗的重症感染患者,其中 2016 年 2—6 月收治的患者给予标准剂量替考拉宁抗感染治疗,列为标准剂量组(G_{SD});2016 年 7 月—2017 年 2 月收治的患者给予高剂量替考拉宁抗感染治疗,纳入高剂量组(G_{HD})。再根据患者入组第 1 天的 Ccr 水平(以 ≥ 50 mL/min 为正常肌酐清除率, < 50 mL/min 为低肌酐清除率)各分为 2 个亚组,即标准剂量正常肌酐清除率组(G_{SD1} 组)、标准剂量低肌酐清除率组(G_{SD2} 组)、高剂量正常肌酐清除率组(G_{HD1} 组)、高剂量低肌酐清除率组(G_{HD2} 组)。

1.2 药物及给药方案

1.2.1 药品 替考拉宁,商品名加立信,浙江医药股份有限公司新昌制药厂生产。

1.2.2 给药方案 按患者体重计算用药剂量, G_{SD} 组为 6 mg/kg, G_{HD} 组为 10 mg/kg;用药频次第 1 天为 q12 h,第 2 天起均改为 qd,治疗时间为 5~14 d。

1.3 监测指标

1.3.1 Ccr 入组患者在使用替考拉宁第 1 天、第 3 天监测血肌酐浓度及 24 h 尿肌酐值,根据公式 $Ccr(mL/min) = [24 \text{ h 尿肌酐值}(\mu\text{mol}) \times 1000] / [\text{血肌酐浓度}(\mu\text{mol/L}) \times 1440]$,计算尿 Ccr。

1.3.2 Cmin 采用高效液相色谱法(HPLC)检测替考拉宁浓度。于第 4 天给药前 30 min 采血,取血清样品 600 μL 放入 1.5 mL 离心管中,加 160 μL 20%高氯酸,14 000 r/min 离心 5 min,取上清液 200 μL ,进样 HPLC 分析。当患者 Cmin > 10 mg/L 时,视为达到目标浓度。

1.4 观察指标 第 4 天用药前替考拉宁 Cmin 及各组目标浓度达标率情况,肝肾功能损害、皮疹等不良反应情况。

1.5 统计分析 应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间的比较采用方差分析,组间的两两比较采用 LSD 检验,计量资料比较采用 χ^2 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 共纳入研究对象 49 例,其中 G_{SD1} 组 11 例, G_{SD2} 组 6 例; G_{HD1} 组 25 例, G_{HD2} 组 7 例。各组患者一般资料比较,除年龄差异有统计学意义外,其他指标比较,差异均无统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同亚组患者一般资料比较

Table 1 Comparison of general data among different subgroups of patients

组别	年龄 (岁)	体重 (Kg)	APACHE 评分	血清清蛋白 (g/L)	性别(例)		感染部位(例)			肾脏替代 治疗(例)
					男	女	肺部	血行	腹腔	
G _{HD1} 组(n=25)	69.16±19.19	59.58±5.21	15.32±3.54	30.79±3.26	21	4	20	5	0	0
G _{HD2} 组(n=7)	83.71±7.89	57.40±5.03	17.14±4.06	28.46±5.55	4	3	5	1	1	1(血液透析)
G _{SD1} 组(n=11)	78.45±17.87	58.90±4.36	14.45±2.80	29.00±3.41	9	2	8	2	1	0
G _{SD2} 组(n=6)	88.16±1.83	57.44±3.54	16.67±3.73	30.80±4.14	4	2	4	2	0	1(间歇血滤治疗)
χ^2/F	3.03	0.5	1.088	1.1	2.8		4.53			5.82
P	0.04	0.68	0.36	0.36	0.42		0.61			0.12

2.2 替考拉宁 Cmin 水平 第 4 天用药前送检 49 份血清标本,测得替考拉宁 Cmin 为 2.72~20.11 mg/L。G_{SD}组平均 Cmin 为(5.98±2.67) mg/L,目标 Cmin 的达标率为 11.76%(2/17);G_{HD}组分别为(9.05±4.25) mg/L,37.50%(12/32);G_{HD}组替考拉宁 Cmin 高于 G_{SD}组(t=3.10,P=0.003),目标 Cmin 的达标率两组比较,差异无统计学意义($\chi^2=3.60,P=0.06$)。4 组间替考拉宁 Cmin 比较,差异有统计学意义(F=4.766,P=0.006),进一步 LSD 检验,结果显示 G_{HD2}组 Cmin 高于 G_{HD1}组、G_{SD2}组和 G_{SD1}组;G_{SD1}组与 G_{SD2}组、G_{HD1}组与 G_{SD1}组的 Cmin 比较,差异无统计学意义。4 组达标率组间比较,差异有统计学意义($\chi^2=8.766,P=0.033$)。见表 2。

2.3 替考拉宁不良反应 替考拉宁治疗期间,各组患者均无明显皮疹、肝功能损害等不良反应发生。监测尿 Ccr 亦无显著下降。

表 2 各组第 4 天用药前替考拉宁 Cmin 及 Cmin 达标情况

Table 2 Teicoplanin Cmin and target result of Cmin of each group on 4th day before administration

组别	Cmin (mg/L)	Cmin 达标例数	Cmin 达标率 (%)
G _{HD1} 组(n=25)	8.21±3.77	7	28.00
G _{HD2} 组(n=7)	12.07±4.81	5	71.43
G _{SD1} 组(n=11)	5.78±2.72	1	9.09
G _{SD2} 组(n=6)	6.34±2.78	1	16.67

3 讨论

全球抗菌药物耐药监测结果^[8]显示,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)是最常见的一种耐药阳性菌,其高耐药性和高致死率已成为全球关注的重点之一。糖肽类药物是临床上最常应用于抗 MRSA 的一类抗生素,其中替考拉宁因具有肾毒性低、耐药性低等特点受临床医生青睐。然而,重症患者通常合并器官功能不全,使用替考拉宁治疗时容易

导致药物表观分布容积、药代动力学发生变化。因此,重症患者如何使用替考拉宁是临床工作的一大难题,亦是近年医学研究的热点之一。替考拉宁是非浓度依赖性抗生素,具有明显的抗生素后效应。研究^[7,9]表明,当 AUC/MIC ≥ 345 时,Cmin > 10 mg/L 即可达到理想的治疗效果。研究^[10]显示,在治疗第 4 天达到目标 Cmin 组的治疗效果优于第 4 天未达目标 Cmin 组及第 4 天以后达目标 Cmin 组,表明发挥替考拉宁最佳药效的前提条件是必须在治疗早期达到目标 Cmin。

本研究 G_{SD}组患者使用替考拉宁 3 d 后的 Cmin 为(5.98±2.67) mg/L,目标 Cmin 的达标率仅为 11.76%,提示标准剂量替考拉宁早期难以达到目标 Cmin,与文献^[2,11]报道一致。有关提高 Cmin 负荷剂量的研究^[12]陆续有报道,但目前尚无一致意见。本研究对 G_{HD}组 32 例患者增加负荷剂量至 10 mg/kg,结果发现 Cmin 水平较前升高。按不同 Ccr 进行亚组分析显示,G_{HD1}、G_{HD2}的 Cmin 水平分别高于 G_{SD1}、G_{SD2},差异有统计学意义,提示提高替考拉宁的负荷剂量有助于提高早期目标 Cmin 达标率。

替考拉宁主要经肾脏清除,具有蛋白结合率高、半衰期长等特点,目前使用替考拉宁时仍按照标准剂量作为负荷剂量。但是,Ueda 等^[13]报道肾功能不全患者给予标准剂量替考拉宁时,仅 20.3%患者 Cmin 达到 15 μg/mL;Brink 等^[14]发现肾功能不全者,若给予标准剂量替考拉宁均不能达到目标 Cmin。本研究进行亚组分析同样发现,Ccr < 50 mL/min 者给予标准剂量替考拉宁治疗,3 d 后的 Cmin 仅为(6.34±2.78) mg/L,Cmin 达标率仅为 16.67%。由此可见,肾功能不全患者使用替考拉宁治疗时,若要提高早期目标 Cmin 达标率,也须提高替考拉宁的负荷剂量。Nakamura 等^[15]研究发现,给予高负荷剂量(12 mg/kg,2 次/d,2 d),Ccr < 50 mL/min 组在第 2、3、4 天的 Cmin 均高于 Ccr > 50 mL/min 组,第 3 天 Ccr < 50 mL/min 组达目标浓度的比率高于

Ccr>50 mL/min 组(80% vs 62%),但同时 Ccr < 50 mL/min 组 Cmin 超过临界高值的比率亦高于 Ccr>50 mL/min 组(25% vs 2%)。本研究选择低于此文献的剂量 10 mg/kg 作为高剂量组,对不同 Ccr 患者进行亚组分析,结果显示 G_{HD2} 组的 Cmin 为(12.07 ± 4.81) mg/L,目标 Cmin 达标率为 71.43%;而 G_{HD1} 组分别为(8.21 ± 3.77) mg/L、28.00%。提示对于低 Ccr 的重症感染患者,提高负荷剂量至 10 mg/kg 可有效提高目标 Cmin 的达标率。对于正常 Ccr 的患者,为达到所需要的目标 Cmin,则应使用>10 mg/kg 的负荷剂量。当然,探索最适负荷剂量的替考拉宁还有待于进一步深入研究。本研究还观察了各组治疗期间的不良反应发生情况,均未发生皮疹、肝肾功能损害等不良反应。由此认为,给予高剂量替考拉宁 10 mg/kg 的负荷剂量相对安全,患者耐受良好。

本研究存在一定局限性,表现在如下几个方面(1)各亚组样本例数相对较少;(2)本研究中较多患者为早期经验性抗 G⁺ 球菌治疗,微生物学证据不充分,且多数为混合感染,大部分采取的是联合抗感染治疗;(3)仅对替考拉宁药物浓度进行评价,未对临床治疗效果、微生物学清除效果进行评价;(4)本组患者的清蛋白水平分布在 28~30 g/L,各亚组未设立正常清蛋白水平作对照,因此,难以完全排除低蛋白血症对替考拉宁 Cmin 水平及目标 Cmin 达标率的影响。下一步研究可考虑开展患者清蛋白水平的分层临床研究,进一步全面了解影响替考拉宁药效浓度的其他因素,将有助于为危重症患者制定更合理的负荷剂量。

综上所述,不论患者 Ccr 正常与否,给予标准负荷剂量的替考拉宁早期均不能有效达到目标 Cmin;对低 Ccr 者,给予高负荷剂量替考拉宁(10 mg/kg)可有效提高早期 Cmin,且相对安全;而对正常 Ccr 者,为达到所需要的目标 Cmin,则需给予更高的负荷剂量。为不同肾功能水平的 G⁺ 球菌感染重症患者合理选用替考拉宁的负荷剂量提供了重要的参考依据,具有较高的临床指导价值。

[参 考 文 献]

[1] Wilson AP. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin[J]. Clin Pharmacokinet, 2000, 39(3): 167-183.
[2] Pea F, Brollo L, Viale P, et al. Teicoplanin therapeutic drug monitoring in critically ill patients: a retrospective study emphasizing the importance of a loading dose[J]. J Antimicrob

Chemother, 2003, 51(4): 971-975.

- [3] Begg EJ, Barclay ML, Kirkpatrick CM. The therapeutic monitoring of antimicrobial agents[J]. Br J Clin Pharmacology, 2001, 52(Suppl 1): 35S-43S.
[4] Schaison G, Graninger W, Bouza E. Teicoplanin in the treatment of serious infection[J]. J Chemother, 2000, 12(Suppl 5): 26-33.
[5] Harding I, MacGowan AP, White LO, et al. Teicoplanin therapy for *Staphylococcus aureus* septicaemia: relationship between pre-dose serum concentrations and outcome[J]. J Antimicrob Chemother, 2000, 45(6): 835-841.
[6] Tobin CM, Lovering AM, Sweeney E, et al. Analyses of teicoplanin concentrations from 1994 to 2006 from a UK assay service[J]. J Antimicrob Chemother, 2010, 65(10): 2155-2157.
[7] Niwa T, Imanishi Y, Ohmori T, et al. Significance of individual adjustment of initial loading dosage of teicoplanin based on population pharmacokinetics[J]. Int J Antimicrob Agents, 2010, 35(5): 507-510.
[8] Mendes RE, Hogan PA, Streit JM, et al. Zyvox® Annual Appraisal of Potency and Spectrum (ZAAPS) program: report of linezolid activity over 9 years (2004-12)[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69: 1582-1588.
[9] Kuti JL, Kiffer CR, Mendes CM, et al. Pharmacodynamic comparison of linezolid, teicoplanin and vancomycin against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci collected from hospitals in Brazil[J]. Clin Microbiol Infect, 2008, 14(2): 116-123.
[10] Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, et al. Enhanced loading regimen of teicoplanin is necessary to achieve therapeutic pharmacokinetics levels for the improvement of clinical outcomes in patients with renal dysfunction[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2016, 35(9): 1501-1509.
[11] Ahn BJ, Yim DS, Lee DG, et al. Teicoplanin dosing strategy for treatment of *Staphylococcus aureus* in Korean patients with neutropenic fever[J]. Yonsei Med J, 2011, 52(4): 616-623.
[12] Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, et al. High-dose regimen to achieve novel target trough concentration in teicoplanin[J]. J Infect Chemother, 2014, 20(1): 43-47.
[13] Ueda T, Takesue Y, Nakajima K, et al. Evaluation of teicoplanin dosing designs to achieve a new target trough concentration[J]. J Infect Chemother, 2012, 18(3): 296-302.
[14] Brink AJ, Richards GA, Cummins RR, et al. Recommendations to achieve rapid therapeutic teicoplanin plasma concentrations in adult hospitalised patients treated for sepsis[J]. Int J Antimicrob Agents, 2008, 32(5): 455-458.
[15] Nakamura A, Takasu O, Sakai Y, et al. Development of a teicoplanin loading regimen that rapidly achieves target serum concentrations in critically ill patients with severe infections [J]. J Infect Chemother, 2015, 21(6): 449-455.