

老年重症耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染患者替考拉宁的药动学研究和药效学评价

陈肖^a, 陈朴^b, 林媛媛^a, 肖仲祥^a, 邵传锋^a, 赵乐萍^{a*} (乐清市人民医院, a.临床药理学室, b.重症医学科, 浙江 乐清 325600)

摘要: 目的 探讨耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)肺部感染老年患者替考拉宁的药动学差异与药效学评价。方法 研究纳入2018年9月—2019年8月诊断为MRSA肺部感染患者50例,治疗前下呼吸道痰液标本培养提示为MRSA感染并对替考拉宁敏感。所有患者予静脉输注替考拉宁,前3剂400 mg,每12 h给药1次,维持剂量400 mg每24 h给药1次。将达到稳态后第5次给药前测得 $C_{\min} \leq 10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的患者维持剂量方案更改为600 mg qd。注射用替考拉宁400 mg或600 mg溶于100 mL 0.9%氯化钠注射液,给药时间为30 min,疗程为14~21 d。按规定时间采集静脉血2 mL,采用HPLC检测血药浓度,使用DAS 3.0软件处理,求出各例患者的药动学参数。将达稳态后第5次给药前测得 $C_{\min} > 10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的药动学参数设为A;对于 $C_{\min} \leq 10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的患者,将维持剂量调整为600 mg qd,并将调整剂量后第5次给药前测得 $C_{\min} > 10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的药动学参数设为B。按照APACHE II评分和SOFA评分将患者分为重症和非重症2组。结合PK/PD原理,比较2组患者在 $C_{\min}$ 处于10~20 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 和20~30 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 以及AUC/MIC ≥ 345 和 < 345 的临床治疗有效率、细菌清除率及不良反应发生情况。结果 替考拉宁药动学以二室模型描述最佳。负荷剂量相同时,维持剂量为400 mg的A组与维持剂量为600 mg的B组药动学参数比较如下: $C_{\max}[(32.28 \pm 15.16) \text{mg} \cdot \text{L}^{-1} \text{ vs } (65.73 \pm 28.96) \text{mg} \cdot \text{L}^{-1}]$, $t_{1/2}[(86.24 \pm 10.61) \text{h} \text{ vs } (70.51 \pm 11.78) \text{h}]$, $V_d[(2.73 \pm 1.32) \text{L} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ vs } (2.58 \pm 1.02) \text{L} \cdot \text{kg}^{-1}]$, $CL[(0.11 \pm 0.05) \text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ vs } (0.13 \pm 0.06) \text{L} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}]$, $AUC_{(0 \rightarrow t)}[(2\ 698.16 \pm 1\ 603.25) \text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1} \text{ vs } (4\ 076.85 \pm 1\ 873.09) \text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}]$, $AUC_{(0 \rightarrow \infty)}[(4\ 509.33 \pm 2\ 786.54) \text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1} \text{ vs } (7\ 193.58 \pm 4\ 109.81) \text{mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}]$,差异有统计学意义($P < 0.05$)。患者SOFA评分 ≤ 5 和 > 5 的临床有效率为65.71%和53.33%,细菌清除率分别为65.79%和47.37%。APACHE II评分 ≤ 15 和 > 15 的临床有效率分别为63.64%和58.82%,细菌清除率分别为63.16%和52.63%。结论 MRSA肺部感染老年患者替考拉宁的药动学存在较大差异,结合PK/PD原理,能够为个体化治疗提供科学的给药方案。

关键词: 替考拉宁; 血药浓度; 药动学; 药效学

中图分类号: R969 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2022)11-1478-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.11.013

引用本文: 陈肖, 陈朴, 林媛媛, 等. 老年重症耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染患者替考拉宁的药动学研究和药效学评价[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(11): 1478-1483.

Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Evaluation of Teicoplanin in Elderly Patients with Severe Methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus* Infection

CHEN Xiao^a, CHEN Pu^b, LIN Yuanyuan^a, XIAO Zhongxiang^a, SHAO Chuanfeng^a, ZHAO Leping^{a*} (Yueqing People's Hospital, a.Department of Clinical Pharmacy, b.Intensive Care Unit, Yueqing 325600, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the pharmacokinetic differences and pharmacodynamic evaluation of teicoplanin in elderly patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) pulmonary infection. **METHODS** The 50 patients diagnosed with MRSA pulmonary infection from September 2018 to August 2019, the culture of lower respiratory tract sputum specimens before treatment indicated MRSA infection and sensitivity to teicoplanin. All patients were given intravenous teicoplanin, the first three doses of 400 mg, once every 12 h, and a maintenance dose of 400 mg once every 24 h. The maintenance dose regimen for patients with $C_{\min} \leq 10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ measured before the fifth dose after reaching steady state was changed to 600 mg qd. Teicoplanin 400 mg or 600 mg for injection was dissolved in 100 mL 0.9% sodium chloride injection, the administration time was 30 min, and the course of treatment is 14–21 d. The 2 mL of venous blood was collected at the specified time, the blood drug concentration was detected by HPLC, and the DAS 3.0 software was used for processing to obtain the pharmacokinetic parameters of each patient. After reaching steady state, the pharmacokinetic parameter of $C_{\min} > 10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ measured before the fifth dose was set to A. For patients with $C_{\min} \leq 10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$, the maintenance dose was adjusted to 600 mg

基金项目: 温州市医药卫生科学研究基金资助项目(2020015)

作者简介: 陈肖, 男, 硕士, 主管药师 E-mail: j109935882@qq.com

*通信作者: 赵乐萍, 女, 主任药师 E-mail: j109935882@qq.com

qd, and set the pharmacokinetic parameter of $C_{\min} > 10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ as B before the fifth dose after adjusting the dose. Patients were divided into severe and non severe groups according to APACHE II score and SOFA score. Comparison of clinical treatment efficiency, bacterial clearance rate and adverse reactions between the two groups at $C_{\min}$ of $10\text{--}20 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ and $20\text{--}30 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, $\text{AUC}/\text{MIC} \geq 345$ and < 345 combined with PK/PD principle. **RESULTS** The pharmacokinetics of teicoplanin was best described by two compartment model. The loading dose was the same, the pharmacokinetic parameters of group A with 400 mg maintenance dose and group B with 600 mg maintenance dose were as follows: $C_{\max}$ was $[(32.28 \pm 15.16)\text{mg}\cdot\text{L}^{-1} \text{ vs } (65.73 \pm 28.96)\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}]$, $t_{1/2}$ was $[(86.24 \pm 10.61)\text{h} \text{ vs } (70.51 \pm 11.78)\text{h}]$, V_d was $[(2.73 \pm 1.32)\text{L}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ vs } (2.58 \pm 1.02)\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}]$, CL was $[(0.11 \pm 0.05)\text{L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1} \text{ vs } (0.13 \pm 0.06)\text{L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}]$, $\text{AUC}_{(0-t)}$ was $[(2\ 698.16 \pm 1\ 603.25)\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1} \text{ vs } (4\ 076.85 \pm 1\ 873.09)\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}]$, $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ was $[(4\ 509.33 \pm 2\ 786.54)\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1} \text{ vs } (7\ 193.58 \pm 4\ 109.81)\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}]$, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The clinical effective rates of patients with SOFA scores ≤ 5 and > 5 were 65.71% and 53.33%, and the bacterial clearance rates were 65.79% and 47.37%. The clinical effective rates of APACHE II scores ≤ 15 and > 15 were 63.64% and 58.82%, and the bacterial clearance rates were 63.16% and 52.63%. **CONCLUSION** The pharmacokinetics of teicoplanin in elderly patients with MRSA pulmonary infection is quite different. Combined with PK/PD principle, it can provide a scientific dosing plan for the individualized treatment.

KEYWORDS: teicoplanin; blood concentration; pharmacokinetics; pharmacodynamics

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)是医院感染常见的致病菌,可导致肺炎、血流感染等感染性疾病,给临床治疗带来巨大的挑战^[1]。自1961年首次发现后,MRSA的检出率逐年上升,同时也变成了医院获得性感染最常见的细菌之一^[2],在重症医学科患者中具有非常高的感染率,且感染后的死亡率高、临床预后差,住院时间及医疗费用明显增加。因此,安全有效的治疗方案能够极大地改善患者的临床转归。与普通病区的患者相比,重症医学科的患者由于合并多种严重的疾病,其血浆蛋白、肝功能和疾病严重程度(APACHEII评分、SOFA评分)存在显著的差异,导致药物的表观分布容积、肌酐清除率、半衰期等药动学(pharmacokinetics, PK)参数发生了较大的变化,最终影响靶部位的药物浓度,使治疗效果下降甚至治疗失败^[3]。因此,根据患者不同病理生理状态指导合理用药,能避免由于药物用量不精准导致的治疗风险。研究显示,蒙特卡罗模拟在抗菌药物 PK/药效学(pharmacodynamics, PD)领域应用广泛,通过蒙特卡罗模拟可以将抗菌药物 PK参数与病原菌的敏感性数据相结合,用以制定合适的经验性和个体化给药方案^[4]。替考拉宁作为新型糖肽类抗菌药物,一直是治疗 MRSA 的首选药物之一,疗效与万古霉素相似,而且不良反应小^[5]。在 PK/PD 方面,替考拉宁的杀菌曲线相对平缓,为非浓度依赖型,杀菌作用呈现持续效应,有明显抗菌药物后效应。当 $\text{AUC}/\text{MIC} \geq 345$ 时,可达到最佳治疗效果^[6]。本研究通过比较在 MRSA 肺部感染的老年患者中替考拉宁 PK 参数

的差异,同时根据 PK/PD 原理比较重症与非重症患者的临床治疗有效率、细菌清除率和不良反应发生情况,为替考拉宁合理用药提供更加科学的指导依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2018年9月—2019年8月入住重症医学科、年龄 ≥ 65 岁、痰标本药敏试验结果提示对替考拉宁敏感、临床诊断为 MRSA 肺部感染的老年患者 50 例,其中男 28 例、女 22 例,平均年龄 (75.7 ± 10.5) 岁,平均体质量 (60.0 ± 4.3) kg。本研究经浙江省乐清市人民医院医学伦理委员会审核批准,所有患者或患者家属签署知情同意书,伦理批号: YQYY202000005。

纳入标准:①根据临床症状、体征、影像学、实验室检查符合诊断标准;②本试验开始前 48 h 未接受抗菌药物治疗或经其他抗菌药物治疗无效者,无药物过敏史。

排除标准:①采血不全或临床资料不全的病例;②符合肌酐清除率 $< 80 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ 的肾功能不全患者;③符合 Marshall 标准(1995 年)中的肝功能不全诊断标准:总胆红素 $> 34 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 、转氨酶 > 2 倍正常值或出现肝性脑病;④痰培养结果不合格的标本以及痰培养获得的 MRSA 鉴定为污染菌;⑤其他系统确诊或疑似 MRSA 感染的患者。

1.2 试剂与药品

替考拉宁标准品(中国药品生物制品检定所,批号:130374-201002;纯度:99%);注射用替考拉宁(Sanofi-aventis S.p.A.,国药准字 H20160586,规格:200 mg);内标哌拉西林钠[梯希爱(上海)化

成工业发展有限公司,批号:5C80B-NE];乙腈(一级色谱纯,批号:573089-07414)、甲醇(一级色谱纯,批号:434082-04622)均购自天津市四友精细化学品有限公司;二氯甲烷(批号:20180509)、 H_3PO_4 (批号:20170711)均购自广东省化学试剂工程技术研究开发中心; $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (西陇科学股份有限公司,批号:170907)。

1.3 给药方法

本研究中 50 例患者起始给药方案均为静脉输注替考拉宁,前 3 剂 400 mg,间隔 12 h 给药 1 次,维持剂量 400 mg 每 24 h 给药 1 次。然后将达到稳态后第 5 次给药前 30 min 测得 $C_{\min} \leq 10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的患者维持剂量方案更改为 600 mg qd。将注射用替考拉宁 400 mg 或 600 mg 溶于 100 mL 0.9%氯化钠注射液,静脉给药时间为 30 min,疗程为 14~21 d。

1.4 血药浓度测定

所有患者均于常规剂量首次给药前 0 h 及给药后 0, 5, 15, 30, 45 min, 1, 2, 4, 6, 12, 24 h 时选择对侧肢体或避免输注血管取静脉血;将测得 $C_{\min} \leq 10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 需调整维持剂量的患者,在调整维持剂量的基础上再次按照以上时间点及方式取静脉血。置 EDTA 抗凝试管中,1 180×g 离心 10 min,上清液血浆收集于 EP 管中,冷冻储存待测。采用 Agilent 1200 高效液相色谱仪系列,色谱柱为 Agilent Eclipse XDB- C_{18} (250 mm×4.6 mm, 5 μm),柱温 35 $^{\circ}\text{C}$;流动相为 0.01 mol·L⁻¹ NaH_2PO_4 (pH=3.0)-乙腈(77:23);流速 1.0 mL·min⁻¹;检测波长 215 nm。内标:哌拉西林钠(0.15 mg·mL⁻¹)。替考拉宁标准曲线线性范围 3.125~100.00 $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$,回归方程为 $C=19.45A_i/A_s-0.4529(R^2=0.9999)$;高、中、低 3 个血浆浓度的平均相对回收率和平均绝对回收率分别为(101.09±4.46)%和(82.38±2.32)%;日内、日间 RSD 分别为(5.03±1.69)%和(5.96±1.32)%,稳定性试验 RSD 为 2.93%。

1.5 最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)测定

所有患者均于给药前进行痰培养,并根据病情的发展进行病原学复查,采用 2017 年美国临床和实验室标准协会[CLSI M100-S27(2017)]推荐的琼脂稀释法测定从痰培养中分离的病原菌菌株对替考拉宁的 MIC,折点以 $\text{MIC} \leq 8 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 为敏感,

$\text{MIC} \geq 32 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 为耐药。

1.6 观察指标

①临床相关指标:包括收缩压、舒张压、呼吸、心率和体温的变化情况,咳嗽咳痰,呼吸困难等临床症状和肺部呼吸音的改变。②实验室检查:用药前后的炎症指标,包括外周血白细胞计数、中性粒细胞计数、C 反应蛋白、降钙素原以及肝肾功能,结合病情需要及时复查。③影像学主要为肺部 CT:入组的患者在治疗前与治疗后都需要检查肺部 CT,对比影像学结果评估病情。④细菌学检查:获取患者治疗期间的标本,包括治疗前、治疗中以及停药后第 1 天的痰标本,进行细菌鉴定和药敏试验。

1.7 疗效评价

细菌学的评价标准:①清除:治疗结束时原病原菌消失,且无新病原菌出现。②部分清除:治疗结束时原病原菌减少或>2 种病原菌至少有 1 种持续生长。③未清除:治疗结束时原病原菌无变化。④菌交替:新的病原菌虽在疗程结束后第 1 天分离出,但临床判断无需治疗。⑤再次感染:新的病原菌在疗程结束后第 1 天检出,且存在感染症状和体征,临床判断需要给予治疗。

临床疗效的评价标准^[7]:根据卫生部《抗菌药物临床研究技术指导原则》,目前评定等级分为 4 级,分别包括痊愈、显效、进步以及无效,将痊愈和显效 2 组合计为有效。①痊愈:指患者临床症状、体征、实验室以及病原学检查 4 项都恢复至正常。②显效:病情较前有明显好转,但上述 4 项中存在 1 项未达标。③进步:与前比较病情有所好转,但还不够明显。④无效:治疗 72 h 之后,无明显好转或病情加重,需更改治疗方案。以痊愈和显效的总人数计算有效率。

1.8 统计学分析

替考拉宁 PK 数据通过 DAS 3.0 软件(版本号 3.1.6,中国数学药理专业委员会)分析。其他数据采用统计学软件 SPSS 20.0 处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PK 参数

所有患者经静脉输注替考拉宁,前 3 剂 400 mg q12 h,维持剂量 400 mg qd,达稳态后将第 5 次给药前 30 min 抽取血样测得 $C_{\min} > 10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 PK 参数设为 A;对于 $C_{\min} \leq 10 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的患者,将维

持剂量调整为 600 mg qd, 并将调整剂量后第 5 次给药前 30 min 抽取血样测得 $C_{\min}>10\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 PK 参数设为 B, 结果见表 1。

表 1 替考拉宁药动学参数

Tab. 1 Pharmacokinetic parameters of teicoplanin

药动学参数	A	B
$C_{\max}/\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	32.28 ± 15.16	65.73 ± 28.96
$t_{1/2}/\text{h}$	86.24 ± 10.61	70.51 ± 11.78
$V_d/\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$	2.73 ± 1.32	2.58 ± 1.02
$\text{CL}/\text{L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$	0.11 ± 0.05	0.13 ± 0.06
$\text{AUC}_{(0\sim t)}/\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$	$2\ 698.16\pm 1\ 603.25$	$4\ 509.33\pm 2\ 786.54$
$\text{AUC}_{(0\sim\infty)}/\text{mg}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$	$4\ 076.85\pm 1\ 873.09$	$7\ 193.58\pm 4\ 109.81$

注: A 指所有患者输注常规剂量时第 5 次给药前测得 $C_{\min}>10\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的药动学参数; B 指 $C_{\min}\leq 10\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的患者调整维持剂量后第 5 次给药前测得 $C_{\min}\geq 10\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的 PK 参数。

Note: A referred to the pharmacokinetic parameters of $C_{\min}>10\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ measured before the fifth dose when all patients are infused with conventional doses; B referred to the fifth time after the maintenance dose is adjusted for patients with $C_{\min}\leq 10\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ the pharmacokinetic parameters of $C_{\min}>10\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ measured before administration.

2.2 药敏结果

50 例肺部感染患者痰标本培养获得的 MRSA 的药敏结果显示, 替考拉宁耐药率为 0%, 结果见图 1。

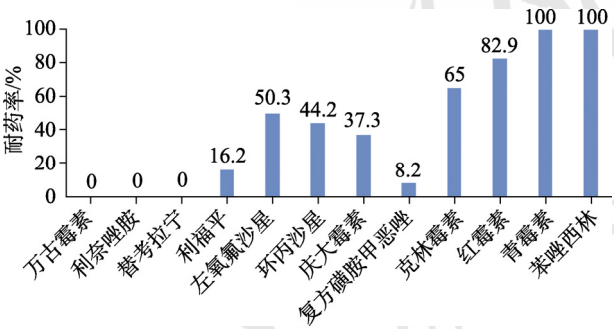


图 1 MRSA 对抗菌药物的耐药率

Fig. 1 Resistance rate of MRSA to antibiotics

2.3 临床有效率及细菌清除率

本研究 50 例患者在疾病不同严重程度下, SOFA 评分 ≤ 5 和 >5 的临床有效率分别为 65.71% 和 53.33%, 细菌清除率分别为 65.79% 和 47.37%。APACHEII 评分 ≤ 15 和 >15 的临床有效率分别为 63.64% 和 58.82%, 细菌清除率分别为 63.16% 和 52.63%, 结果见表 2。

2.4 临床有效率

2.4.1 谷浓度差异 50 例肺部感染患者在疾病不同严重程度下, $C_{\min}$ 处于 $10\sim 20\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $20\sim 30\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的临床有效率存在显著性差异。当

表 2 病情严重程度不同的临床有效率和细菌清除率

Tab. 2 Clinical effective rate and bacterial clearance rate of patients with different disease severity

评估标准	分值	个人 总计/个	总有效人数 (有效率)/n(%)	细菌总数/ 株	总清除数 (清除率)/n(%)
SOFA	≤ 5	35	23(65.71)	38	25(65.79)
	>5	15	8(53.33)	19	9(47.37)
APACHE II	≤ 15	33	21(63.64)	38	24(63.16)
	>15	17	10(58.82)	19	10(52.63)

$C_{\min} 10\sim 20\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时, SOFA >5 和 APACHEII >15 的临床有效率均较 SOFA ≤ 5 和 APACHEII ≤ 15 低; 当 $C_{\min} 20\sim 30\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时, SOFA 和 APACHEII 无论分值大小, 临床有效率均较 $C_{\min} 10\sim 20\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 高, 结果见表 3。

表 3 患者在不同谷浓度范围内的临床有效率

Tab. 3 Clinical effective rate of patients in different valley concentration range %

$C_{\min}/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	SOFA 评分		APACHEII 评分	
	≤ 5	>5	≤ 15	>15
10~20	64.29	28.57 ¹⁾	60.71	28.57 ²⁾
20~30	71.43 ³⁾	75.00 ³⁾	80.00	80.00 ³⁾

注: 与 SOFA ≤ 5 比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与 APACHEII ≤ 15 比较, ²⁾ $P<0.05$; 与 $C_{\min} 10\sim 20\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 比较, ³⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with SOFA ≤ 5 , ¹⁾ $P<0.05$; compared with APACHEII ≤ 15 , ²⁾ $P<0.05$; compared with $C_{\min} 10\sim 20\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, ³⁾ $P<0.05$.

2.4.2 AUC/MIC 差异 50 例肺部感染患者在疾病不同严重程度下, AUC/MIC ≥ 345 和 <345 的临床有效率存在显著性差异。当 AUC/MIC <345 时, SOFA >5 和 APACHEII >15 临床有效率均较 SOFA ≤ 5 和 APACHEII ≤ 15 低; 当 SOFA ≤ 5 和 >5 或 APACHEII >15 时, AUC/MIC ≥ 345 的临床有效率均较 AUC/MIC <345 高, 结果见表 4。

表 4 患者在不同 AUC/MIC 范围内的临床有效率

Tab. 4 Clinical effective rate of patients in different AUC/MIC range %

AUC/MIC	SOFA 评分		APACHEII 评分	
	≤ 5	>5	≤ 15	>15
<345	54.17	16.67 ¹⁾	66.67	16.67 ²⁾
≥ 345	90.90 ³⁾	77.78 ³⁾	55.56	81.81 ³⁾

注: 与 SOFA ≤ 5 比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与 APACHEII ≤ 15 比较, ²⁾ $P<0.05$; 与 AUC/MIC <345 比较, ³⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with SOFA ≤ 5 , ¹⁾ $P<0.05$; compared with APACHEII ≤ 15 , ²⁾ $P<0.05$; compared with AUC/MIC <345 , ³⁾ $P<0.05$.

2.5 细菌清除率

2.5.1 谷浓度差异 50 例肺部感染患者在疾病不同严重程度下, $C_{\min}$ 处于 $10\sim 20\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $20\sim$

30 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的细菌清除率存在显著性差异。当 $C_{\min}$ 10~20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时, SOFA>5 和 APACHEII>15 的细菌清除率均较 SOFA $\leq$ 5 和 APACHEII $\leq$ 15 低; 当 $C_{\min}$ 20~30 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时, SOFA 和 APACHEII 无论分值大小, 细菌清除率均较 $C_{\min}$ 10~20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 高, 结果见表 5。

表 5 患者在不同谷浓度范围内的细菌清除率

Tab. 5 Bacterial clearance rate of patients in different valley concentration range %

$C_{\min}/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	SOFA 评分		APACHEII 评分	
	≤ 5	> 5	≤ 15	> 15
10~20	63.33	20.00 ¹⁾	61.29	22.2% ²⁾
20~30	75.00	77.78 ³⁾	71.43	80.00 ³⁾

注: 与 SOFA $\leq$ 5 比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与 APACHEII $\leq$ 15 比较, ²⁾ $P<0.05$; 与 $C_{\min}$ 10~20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 比较, ³⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with SOFA $\leq$ 5, ¹⁾ $P<0.05$; compared with APACHEII $\leq$ 15, ²⁾ $P<0.05$; compared with $C_{\min}$ 10~20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, ³⁾ $P<0.05$ 。

2.5.2 AUC/MIC 差异 50 例肺部感染患者在疾病不同严重程度下, AUC/MIC $\geq$ 345 和<345 的细菌清除率存在显著性差异。当 AUC/MIC<345 时, SOFA>5 和 APACHEII>15 的细菌清除率均较 SOFA $\leq$ 5 和 APACHEII $\leq$ 15 低; 当 SOFA>5 或 APACHEII>15 时, AUC/MIC $\geq$ 345 的临床有效率均较 AUC/MIC<345 高, 结果见表 6。

表 6 患者在不同 AUC/MIC 范围内的细菌清除率

Tab. 6 Bacterial clearance rate of patients in different AUC/MIC range %

AUC/MIC	SOFA 评分		APACHEII 评分	
	≤ 5	> 5	≤ 15	> 15
<345	72.73	20.00 ¹⁾	70.00	33.33 ²⁾
≥ 345	56.25	77.78 ³⁾	55.56	85.71 ³⁾

注: 与 SOFA $\leq$ 5 比较, ¹⁾ $P<0.05$; 与 APACHEII $\leq$ 15 比较, ²⁾ $P<0.05$; 与 AUC/MIC<345 比较, ³⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with SOFA $\leq$ 5, ¹⁾ $P<0.05$; compared with APACHEII $\leq$ 15, ²⁾ $P<0.05$; compared with AUC/MIC<345, ³⁾ $P<0.05$ 。

2.6 安全性评价

50 例患者在入组该研究后, 在观察治疗的同时, 笔者还跟踪了患者在使用替考拉宁期间是否有出现药物相关的不良反应。在整个治疗期间, 有 2 例患者出现皮疹和红斑, 经不良反应因果关系评价原则和评价方法分析后, 上述 2 例均认为可能是由于替考拉宁引起的药物不良反应。患者经对症治疗后有明显的好转, 未见其他严重的药物不良反应。

3 讨论

MRSA 在 ICU 患者中具有非常高的感染率、

死亡率, 而肺炎、免疫缺陷、高龄等都是患者感染 MRSA 的高危因素。替考拉宁作为一种新的糖肽类抗生素, 亲脂性强, 易进入细胞、组织, 主要用于治疗重症革兰氏阳性菌。目前, 替考拉宁在治疗 MRSA 肺部感染中占有重要地位, 但国内尚未发现关于替考拉宁在不同病理生理状态的老年患者体内的 PD 评价。

本研究结果显示, 替考拉宁在老年患者体内的药动学符合二室模型。老年患者个体间替考拉宁的肾清除率、半衰期、表观分布容积等 PK 参数均存在显著的差异, 这可能与老年患者肝肾功能改变、体液平衡等因素有关。这与 Uhart 等^[8]研究的结果相似。Uhart 等^[8]结果证实, 不同病理生理状态的老年患者, PK 参数的变异系数达 125%~694%, 最终影响药物的治疗效果。因此, 笔者认为替考拉宁在治疗老年 MRSA 感染的过程中需结合 PK 参数设计个体化的给药方案。

当 $C_{\min}$ 10~20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时, 重症 MRSA 肺炎老年患者临床治疗有效率和细菌清除率均低于非重症患者。而 $C_{\min}$ 在 20~30 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时, 重症与非重症患者的临床有效率和细菌清除率均高于 $C_{\min}$ 在 10~20 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。Nakano 等^[9]研究显示, 在全身炎症反应综合征患者中, 替考拉宁的 PK 发生了改变, 这些患者需要比非全身炎症反应综合征患者达到更高的目标谷浓度, 这与本研究结果相当。因此笔者推荐, 需结合患者的病情严重程度以及 $C_{\min}$ 范围确定最佳的给药方案, 对于重症患者需要调整维持剂量将血药浓度维持在 $C_{\min}$ 20~30 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。但是由于样本量有限, 本研究主要探讨不同血药浓度范围对临床有效率和细菌清除率产生的影响, 并未进一步深入结合患者的年龄、体质量、生理功能等情况开展研究, 这也是本研究的不足之处。

当 AUC/MIC<345 时, 重症患者的临床治疗有效率和细菌清除率要低于非重症患者; 但是, 当 AUC/MIC $\geq$ 345 时, 重症与非重症患者的临床治疗有效率和细菌清除率均比 AUC/MIC<345 高。这与 Ahn 等^[10]研究发现, 在负荷剂量不变, 维持剂量增加后, AUC/MIC $\geq$ 345 达标率增加, 最后使替考拉宁的治疗效果达到最佳的结果相近。另外, 有部分患者虽然 $C_{\min}$ 在 20~30 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 但是 AUC/MIC<345 时临床治疗效果和细菌清除率不佳。因此, 对于 MRSA 感染老年患者, 在临床治疗过程中除了使血药浓度达到靶目标外, 同时需

结合 AUC/MIC 进行剂量的调整,尤其是重症患者(SOFA 评分>5 和 APACHEII 评分>15)更应该注意,可以适当增加维持剂量。

国外已有开展替考拉宁在不同 $C_{\min}$ 水平下不良反应发生情况的研究,但国内较少^[11]。对于重症 MRSA 肺炎老年患者,在增加患者的维持剂量后, $C_{\min}$ 达到 20~30 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 AUC/MIC ≥ 345 的患者人数增加,临床有效率增加,且未出现明显不良反应。这与 Matthews 等^[12]研究中替考拉宁维持剂量 600 mg qd 的给药方案能使感染患者的 $C_{\min}$ 更容易达到 20~60 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的水平,且药品不良反应的发生率未见增加的结果相似。本研究 50 例患者中有 2 例出现不良反应,而这 2 例患者出现的不良反应症状轻,预后好,所以笔者认为替考拉宁对病患的安全性是比较好的,不足之处在于该研究样本量小,无统计学意义,还需要更大的样本进行更深入的研究。

50 例患者的痰标本共培养获得 57 株细菌,包括 MRSA 50 株,肺炎克雷伯菌 3 株、铜绿假单胞菌 2 株和鲍曼不动杆菌 2 株。部分患者合并 2 种或 3 种细菌。当中有 1 例患者治疗失败,该例为 MRSA 合并铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌的混合感染,导致最终治疗无效,直至死亡,所有患者均无严重不良反应的发生。

监测替考拉宁 PK 和 PD 参数的必要性已被越来越多的研究所证实,特别是高龄、重症患者等特殊人群,其病理生理的改变等因素导致药物在体内的分布与清除发生变化,进而影响药物浓度以及治疗结局。笔者通过对 2 种给药方案的 PK 研究发现,2 组患者的 PK 参数存在较大的差异。对于重症患者,当同时满足 $C_{\min}$ 20~30 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 AUC/MIC ≥ 345 的时候患者临床有效率和细菌清除率明显提高,具有统计学意义。因此,在临床治疗过程中医护人员需要及时评估患者疾病的严

重程度,结合 PK 参数以及 PK/PD 的原理为患者选择最佳的给药方案。

REFERENCES

- [1] 袁莉莉,李光辉. 甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌感染临床治疗现状及进展[J]. 中华临床感染病杂志, 2016, 9(4): 299-306.
- [2] 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家委员会. 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家共识 2011 年更新版[J]. 中华实验和临床感染病杂志: 电子版, 2011, 5(3): 372-384.
- [3] 王硕,吕凯,刘明亮. 危重病患者抗生素治疗的剂量调节原则[J]. 国外医药: 抗生素分册, 2011, 32(2): 65-71.
- [4] SUN H K, KUTI J L, NICOLAU D P. Pharmacodynamics of antimicrobials for the empirical treatment of nosocomial pneumonia: A report from the OPTAMA Program[J]. Crit Care Med, 2005, 33(10): 2222-2227.
- [5] 李艳,刘晓阳. 替考拉宁的临床应用进展及安全性评价[J]. 中国医院药学杂志, 2008, 28(12): 1015-1017.
- [6] KUTI J L, KIFFER C R V, MENDES C M F, 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.
- [7] ZHAO Y, FAN L F. Establishment and application of drug use evaluation criteria for glycopeptides antibiotics[J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2019, 36(1): 103-107.
- [8] UHART M, LEROY B, MICHAUD A, et al. Inter-individual and intra-individual pharmacokinetic variability during teicoplanin therapy in geriatric patients[J]. Med Mal Infect, 2013, 43(7): 295-298.
- [9] NAKANO T, NAKAMURA Y, TAKATA T, et al. Change of teicoplanin loading dose requirement for incremental increases of systemic inflammatory response syndrome score in the setting of sepsis[J]. Int J Clin Pharm, 2016, 38(4): 908-914.
- [10] AHN B J, YIM D S, LEE D G, 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.
- [11] CAI J, LIU X F, NI S Q. Analysis of the teicoplanin serum trough concentration result and influencing factors in different dosages administration[J]. Pharm Today(今日药理学), 2020, 30(8): 565-568.
- [12] MATTHEWS P C, CHUE A L, WYLLIE D, et al. Increased teicoplanin doses are associated with improved serum levels but not drug toxicity[J]. J Infect, 2014, 68(1): 43-49.

收稿日期: 2021-09-14

(本文责编: 李艳芳)