

重症患者替加环素血药浓度的监测与 PK/PD 达标率的研究

蒋婷婷¹, 徐颖², 梁培^{2*} (1.福建省立金山医院, 福州 350028; 2.南京大学医学院附属鼓楼医院, 南京 210008)

摘要: 目的 对使用替加环素治疗的重症患者血药浓度进行监测, 计算其 PK/PD 达标率, 为临床更加合理地使用替加环素提供参考。方法 采用回顾性分析方法, 将纳入的 45 例重症患者分为高、低剂量组, 收集第 7 次给药后的谷浓度、中浓度及峰浓度($C_{\min}$ 、 $C_{1/2t}$ 、 $C_{\max}$), 计算 2 组 AUC_{0-24} 、AUC 值及不同感染部位 PK/PD 达标率, 观察 2 组不良反应情况。结果 高剂量组的 $C_{\min}$ 、 $C_{1/2t}$ 、 $C_{\max}$ 、 AUC_{0-24} 及 PK/PD 总达标率均显著高于低剂量组($P<0.05$)。高剂量组在肺部、腹腔、皮肤及软组织感染的达标率均高于低剂量组, 其中 2 组在肺部感染的达标率具有显著性差异($P<0.05$)。2 组随着病原菌最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)的增高, PK/PD 达标率显著下降。45 例患者中发生不良反应共 7 例, 2 组不良反应的发生率无显著性差异。结论 替加环素对重症患者安全性较好, 对于重症患者肺部感染和皮肤及软组织感染, 特别是具有高 MIC 的病原菌感染, 可适当地提高替加环素的剂量。

关键词: 替加环素; 重症患者; PK/PD; 达标率

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)04-0471-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.04.017

引用本文: 蒋婷婷, 徐颖, 梁培. 重症患者替加环素血药浓度的监测与 PK/PD 达标率的研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(4): 471-474.

Monitor the Tigecycline Plasma Concentration and Study on the PK/PD Compliance Rate in Critically Ill Patients

JIANG Tingting¹, XU Ying², LIANG Pei^{2*} (1.Fujian Provincial Hospital Jinshan Branch, Fuzhou 350028, China; 2.The Affiliated Drum Tower Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210008, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To monitor the plasma concentration of tigecycline in critically ill patients and calculate the PK/PD compliance rate to provide a reference for using tigecycline more rationally in clinic. **METHODS** The 45 critically ill patients included were divided into high and low dose groups. The trough concentration, intermediate concentration, and peak concentration($C_{\min}$, $C_{1/2t}$, $C_{\max}$) after the 7th administration were collected. Calculated the AUC_{0-24} and AUC values and PK/PD compliance rate at different infection sites, and observed 2 groups of adverse reaction conditions. **RESULTS** The $C_{\min}$, $C_{1/2t}$, $C_{\max}$, AUC_{0-24} , and the overall compliance rate of PK/PD in the high-dose group were significantly higher than those in the low-dose group($P<0.05$). The compliance rate of high-dose group in lung, abdominal cavity, skin and soft tissue infection was higher than that in low-dose group, and there was a significant difference in the compliance rate between the 2 groups in pulmonary infection($P<0.05$). With the increase of the minimum inhibitory concentration(MIC) of pathogenic bacteria, the PK/PD compliance rate decreased significantly in the 2 groups. A total of 7 adverse reactions occurred in 45 patients. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the 2 groups. **CONCLUSION** Tigecycline is safer in critically ill patients. Higher doses shall be given when tigecycline is used for pulmonary infections and skin and soft tissue infections, especially pathogenic bacteria with high MIC.

KEYWORDS: tigecycline; critically ill patients; PK/PD; compliance rate

替加环素是第一个美国食品药品监督管理局批准用于治疗复杂性腹腔感染, 复杂性皮肤软组织感染及社区获得性肺炎的甘氨酸环素类抗菌药物。在体外, 替加环素对大部分需氧和厌氧菌, 包括多药耐药革兰氏阴性菌均表现出良好的抗菌活性。鉴于体外抗菌活性的研究, 替加环素在全球范围内被超适应症使用, 尽管替加环素尚未被

批准用于治疗医院获得性肺炎(hospital acquired pneumonia, HAP), 但一些研究已经报道了其有效性^[1-2]。而在 ICU 患者中, 替加环素被广泛用于多药耐药细菌的感染。

早期动物模型功效研究表明, 曲线下面积(AUC_{0-24})与最低抑菌浓度(minimum inhibition concentration, MIC)的比值(AUC_{0-24}/MIC)是替加环

基金项目: 福建省卫生计生青年科研课题(2018-1-29)

作者简介: 蒋婷婷, 女, 硕士, 主管药师 Tel: (0591)88618972
Tel: (025)83106666-40130 E-mail: liangpeimail@163.com

E-mail: jtt3088@163.com

*通信作者: 梁培, 女, 硕士, 主管药师

素首选的药动学/药效学(PK/PD)参数^[3],而具体的PK/PD目标主要取决于感染的类型。目前,研究者已经对替加环素进行了各种暴露-反应分析,确定了替加环素治疗的AUC₀₋₂₄/MIC(AUIC)折点分别为复杂性皮肤软组织感染:AUIC $\geq$ 17.9^[4];复杂性腹腔感染:AUIC $\geq$ 6.96^[5];HAP:AUIC $\geq$ 4.5^[6-7]。本研究通过对使用替加环素治疗的重症患者血药浓度进行监测,计算其不同部位感染的PK/PD达标率,为临床更加合理地使用替加环素提供参考。

1 资料与方法

1.1 对象

对2017年1月—2017年12月南京鼓楼医院入住ICU且使用替加环素静脉给药的重症患者进行回顾性分析。

纳入标准:①符合肺部感染、腹腔感染、皮肤和皮肤软组织感染等诊断标准;②替加环素使用时间 >72 h且测定其血药浓度。排除标准:①年龄 <18 岁;②替加环素或四环素类过敏者;③妊娠;④预计用药时间 <72 h者。

1.2 数据采集

收集患者的年龄、性别、体质量、APACHE II评分、SOFA评分、感染部位、白蛋白、总胆红素、病原学结果、替加环素的用药情况等。

1.3 血药浓度测定

1.3.1 给药方法 低剂量组:首剂100 mg,而后50 mg q12h维持,静脉滴注1 h。高剂量组:首剂200 mg,而后100 mg q12h维持,静脉滴注1 h。

1.3.2 血药浓度测定 第7次给药(药物达稳态)结束后立即(血药浓度峰值)、给药后6 h(给药间隔中点,中间血药浓度值)及下次给药前(血药浓度谷值)测定的浓度作为替加环素的峰浓度(C_{max})、中浓度($C_{1/2t}$)及谷浓度(C_{min}),在3个时间点分别抽取患者静脉血3 mL,摇匀,3 000 r·min⁻¹离心10 min,取上清液200 μ L至1.5 mL离心管中,加40 μ L 10%高氯酸,震荡涡旋后14 000 r·min⁻¹离心5 min,取上清液150 μ L,采用HPLC测定。

1.4 PK/PD评价指标

采用简易梯形法^[8],以替加环素峰、中、谷浓度3个时间点划分为多个梯形,以构建的梯形面积来估算AUC₀₋₂₄值,根据病原菌MIC计算AUIC。根据国外文献报道^[4-7],将AUIC $\geq$ 6.96、AUIC $\geq$ 17.9、AUIC $\geq$ 4.5分别设为腹腔感染、皮肤和皮肤软组织

感染、HAP的PK/PD目标值。替加环素的MIC值参照四环素折点及国外文献^[9]:MIC $\leq$ 2 μ g·mL⁻¹为敏感,2 μ g·mL⁻¹ $<$ MIC $<$ 8 μ g·mL⁻¹为中介,MIC $\geq$ 8 μ g·mL⁻¹为耐药。

1.5 统计学处理

采用SPSS 19.0进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料用率(%)表示,采用 χ^2 检验或Fisher精确检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

纳入ICU患者共45例,其中肺部感染22例(均为HAP),腹腔感染17例,皮肤及软组织感染6例;按剂量大小分组,低剂量组22例,高剂量组23例,2组在年龄、性别、体质量等方面均没有显著性差异,见表1。

表1 患者一般资料

Tab. 1 General information of patients

项目	低剂量组($n=22$)	高剂量($n=23$)	P 值
年龄/岁	64.95 $\pm$ 16.30	58.96 $\pm$ 19.46	0.270
男性/ n (%)	16(72.73)	19(82.61)	0.425
体质量/kg	59.41 $\pm$ 6.55	60.43 $\pm$ 7.06	0.616
APACHE II评分	19.73 $\pm$ 6.70	20.48 $\pm$ 6.63	0.707
SOFA评分	7.73 $\pm$ 3.99	8.09 $\pm$ 3.78	0.758
总胆红素/ μ mol·L ⁻¹	43.15 $\pm$ 43.85	46.58 $\pm$ 77.08	0.856
白蛋白/g·L ⁻¹	33.41 $\pm$ 2.95	33.06 $\pm$ 4.31	0.751

2.2 病原菌分布

45例患者共收集到病原菌69株,其中93%病原菌为革兰氏阴性菌,以鲍曼不动杆菌($n=31$)和肺炎克雷伯($n=17$)为主,所有的鲍曼不动杆菌和82%的肺炎克雷伯($n=14$)对碳青霉烯耐药;其他的病原菌有阴沟肠杆菌($n=7$)、大肠埃希菌($n=5$)、弗劳地柠檬酸杆菌($n=1$)、奇异变形杆菌($n=1$)、嗜麦芽假单胞菌($n=2$)、屎肠球菌($n=2$)、MRSA($n=2$)、人葡萄糖球菌($n=1$)。病原菌对替加环素敏感者35株(50.72%),中介30株(43.48%),耐药4株(5.79%)。

2.3 替加环素使用情况

高剂量组替加环素使用疗程为(13.00 $\pm$ 6.63)d,低剂量组为(12.00 $\pm$ 11.65)d,2组无显著性差异($P=0.495$)。替加环素联合其他抗菌药物共35例,其中高剂量组19例(82.61%),低剂量组16例(72.73%),2组联合用药比例无显著性差异($P=0.262$)。联合使用抗菌药物较多的为头孢哌酮舒巴坦钠、亚胺培南西司他丁和美罗培南。

2.4 PK 参数分布

45 例患者共收集到 50 组的 PK 参数, 其中 3 组为 3 名患者复测的 PK 参数, 2 组为 2 名患者剂量加量前的 PK 参数, 结果显示高剂量组 $C_{\max}$ 、 $C_{1/2t}$ 、 $C_{\min}$ 及 AUC_{0-24} 均高于低剂量组, 均有显著性差异($P<0.05$), 结果见表 2。

表 2 2 组 PK 参数

Tab. 2 PK parameters of two groups

项目	低剂量组($n=24$)	高剂量组($n=26$)
$C_{\min}/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0.42±0.20	0.69±0.51 ¹⁾
$C_{1/2t}/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0.63±0.27	1.08±0.788 ¹⁾
$C_{\max}/\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	1.28±0.65	2.50±2.54 ¹⁾
AUC_{0-24}	17.50±7.79	31.29±26.01 ¹⁾
AUIC	27.37±66.89	17.14±17.97

注: 与低剂量组比较, ¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with the low-dose group, ¹⁾ $P<0.05$.

2.5 PK/PD 达标率

对 2 组患者按感染部位分别计算达标率, 结果显示高剂量组在肺部、腹腔、皮肤及软组织感染的达标率均高于低剂量组, 其中 2 组在肺部感染的达标率具有显著性差异($P<0.05$), 结果见表 3。

表 3 2 组在不同部位的 PK/PD 达标率

Tab. 3 PK/PD compliance rates at different sites in the two groups

感染部位	MIC/ $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	低剂量组/%	高剂量组/%
肺部	1	100.00(3/3)	100.00(1/1)
	3	50.00(3/6)	100.00(10/10)
	8	0.00(0/2)	—
	合计	54.55(6/11)	100.00(11/11)
腹腔	0.12	100.00(2/2)	—
	1	100.00(3/3)	100.00(3/3)
	3	66.67(2/3)	80.00(4/5)
	8	0.00(0/1)	—
	合计	77.78(7/9)	87.50(7/8)
皮肤及 软组织	1	0.00(0/1)	100.00(3/3)
	3	0.00(0/1)	0.00(0/1)
	合计	0.00(0/2)	75.00(3/4)

对不同 MIC 值分别计算 2 组达标率, 低剂量组在 MIC 为 0.12, 1, 3, 8 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时达标率分别为 100.00%, 85.71%, 50.00%, 0.00%; 高剂量组在 MIC 为 1, 3 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时达标率分别为 100.00%, 87.50%, 即随着病原菌 MIC 的增高, 2 组达标率显著下降。2 组的总达标率分别为低剂量组 59.09%, 高剂量组 91.30%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.6 不良反应

45 例患者中发生不良反应共 7 例, 其中高剂量组 4 例, 低剂量组 3 例。高剂量组有 1 例患者

发生恶心呕吐, 肝功能异常(转氨酶及胆红素升高); 另有 2 例患者发生凝血功能障碍, 主要表现在活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)延长、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)降低, 其中 1 例患者同时伴有血小板下降。低剂量组有 1 例患者发生肝功能异常(转氨酶及胆红素升高), 尿素氮升高。发生不良反应的患者均给予对症处理, 无患者停药或减量。

3 讨论

替加环素为甘胺酰四环素, 其抑制蛋白质合成能力强于米诺环素和四环素, 且不受四环素类耐药机制(核糖体保护和泵机制)的影响^[10]。替加环素虽尚未批准用于 HAP, 但近年来, 越来越多的研究认为替加环素在 HAP 中替代疗法的失败可能是由于剂量不足引起的^[11-12]。《中国鲍曼不动杆菌感染诊治与防控专家共识》^[13]也指出, 替加环素可用于泛耐药鲍曼不动杆菌所致的院内获得性肺炎。本研究收集的肺部感染病例均为 HAP, 病原菌以多药耐药的鲍曼不动杆菌和肺炎克雷伯为主, 均使用了替加环素治疗。国外多项药动学研究已经确定了替加环素用于治疗皮肤和皮肤软组织感染、腹腔感染 PK 目标值分别为 $AUIC\geq 17.9$, $AUIC\geq 6.96$ 。对于 HAP, 其目标值来源于评估替加环素临床疗效与 PK/PD 关系的 3 期临床试验^[6]。在该研究中, 最终设定的多变量逻辑回归模型使用游离 AUC 与 MIC 的比值($fAUC_{0-24}/MIC$)作为 PK/PD 参数。该研究表明, 临床疗效的 $fAUC_{0-24}/MIC$ 折点为 ≥ 0.9 , 其中未结合的替加环素的分数被假定为 0.2。然而, 替加环素表现出非典型的非线性血浆蛋白结合关系, 假设固定的血浆蛋白结合值可能存在偏差(替加环素的蛋白结合率为 71%~89%)。因此, 鉴于上述研究数据, 笔者参考 Xie 等^[7]研究, 使用总 AUC_{0-24}/MIC 目标值 ≥ 4.5 作为 HAP 的 PK/PD 靶目标值。

本研究将纳入的 45 例患者按剂量大小分组, 测得替加环素在血中的浓度均较低, 其中高剂量组 $C_{\min}$ 、 $C_{1/2t}$ 、 $C_{\max}$ 及 AUC_{0-24} 均显著高于低剂量组($P<0.05$); 2 组的 AUIC 值无显著性差异, 主要是由于低剂量组存在 2 例患者腹水培养出屎肠球菌(MIC 为 0.12 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), 计算其 AUIC 高达 138 和 314, 故低剂量组 AUIC 平均值高于高剂量组。按 MIC 值分别计算 2 组的达标率, 结果显示 2 组随着病原菌 MIC 的增高, 达标率显著下降。可见,

对于多药耐药且具有高 MIC 病原菌, 为了达到更好的 PK/PD 靶目标值, 替加环素可给予加倍剂量使用。按感染部位分别计算 2 组的达标率, 高剂量组在肺部、腹腔、皮肤及软组织感染的达标率均高于低剂量组, 其中 2 组在肺部感染的达标率具有显著性差异($P<0.05$)。2017 年 1 项重症患者群体药动学研究表明^[7], 替加环素常规剂量(100 mg 负荷, 50 mg q12h 维持)即可达到腹腔感染及 HAP 的 AUIC 目标值 6.95 和 4.5, 而对于皮肤及软组织感染的 AUIC 靶值 17.9, 需给予较高剂量的替加环素。本研究中, 腹腔感染结果与该文献报道一致, 而皮肤及软组织感染达标率高剂量组高于低剂量组, 但差别无统计学意义, 与皮肤及软组织感染的病例数过小($n=6$)有关。而在 HAP 中, 由于本研究分离得到的大部分病原菌 MIC $>2\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, 故高剂量组的达标率显著高于低剂量组, 与该文献报道稍有差异。

本研究纳入的 45 例患者中发生不良反应共 7 例(15%), 安全性较好。替加环素不良反应以胃肠道反应最为常见^[14], 本研究纳入的患者由于均为重症患者, 在治疗过程常规给予镇静治疗, 故观察到的恶心呕吐不良反应较少, 仅在 1 例使用高剂量的重症患者中发现。高剂量组中, 有 2 例患者出现凝血功能异常, 表现为 APTT 延长、FIB 降低, 其中 1 例患者同时伴有血小板下降。说明书中指出, 替加环素对血液系统的不良反应主要为 APTT 延长, 凝血酶原时间延长, 嗜酸粒细胞增多, 国际标准化比值升高及血小板减少等, 但近年来已有文献报道^[15], 高剂量的替加环素可导致 FIB 下降, 其发生机制尚不明确, 可能与纤维蛋白原消耗量增加或是合成受损有关。

综上, 替加环素对重症患者安全性较好, 在重症患者肺部感染和皮肤及软组织感染特别是具有高 MIC 的病原菌感染, 可适当地提高替加环素的剂量。本研究也存在一定局限性: ①本研究为单中心且为回顾性分析; ②本研究的样本量较小, 结果可能存在偏倚; ③ICU 患者病情重且救治紧急, 临床实践中通过测定多点来计算替加环素的 AUC 值较难实现, 而本研究仅测定 3 个浓度来估算 AUC, 可能存在一定的偏差。因此, 未来急需样本量大、多中心的随机对照试验研究替加环素在重症患者中 PK/PD 及药物的临床疗效。

REFERENCES

- [1] MOON S Y, PECK K R, CHANG H H, et al. Clinical experience of tigecycline treatment in infections caused by extensively drug-resistant *Acinetobacter* spp [J]. *Microb Drug Resist*, 2012, 18(6): 562-566.
- [2] WU X, ZHU Y, CHEN Q, et al. Tigecycline therapy for nosocomial pneumonia due to carbapenem-resistant gram-negative bacteria in critically ill patients who received inappropriate initial antibiotic treatment: A retrospective case study [J]. *Biomed Res Int*, 2016(2016): 8395268.
- [3] KOOMANACHAI P, KIM A, NICOLAU D P. Pharmacodynamic evaluation of tigecycline against *Acinetobacter baumannii* in a murine pneumonia model [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 63(5): 982-987.
- [4] PASSARELLI J A, MEAGHER A K, LIOLIO K, et al. Exposure-response analyses of tigecycline efficacy in patients with complicated intra-abdominal infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2008, 52(1): 204-210.
- [5] MEAGHER A K, PASSARELLI J A, CIRINCIONE B B, et al. Exposure-response analyses of tigecycline efficacy in patients with complicated skin and skin-structure infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51(6): 1939-1945.
- [6] BHAVNANI S M, RUBINO C M, HAMMEL J P, et al. Pharmacological and patient-specific response determinants in patients with hospital-acquired pneumonia treated with tigecycline [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2012, 56(2): 1065-1072.
- [7] XIE J, ROBERTS J A, ALOBAID A S, et al. Population pharmacokinetics of tigecycline in critically ill patients with severe infections [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(8): e00345-17.
- [8] LUO X M, JIN L, LIANG P, et al. Establishment of a 2D-LC-UV method for the determination of tigecycline in human serum and its clinical application [J]. *Pharm Clin Res(药学与临床研究)*, 2016, 24(4): 305-307.
- [9] DE P G, MONTINI L, PENNISI M, et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria [J]. *Crit Care*, 2014, 18(3): R90.
- [10] 周茜, 龙锐, 邱峰. 原研替加环素致中枢神经兴奋、失眠 1 例[J]. *中国现代应用药学*, 2018, 35(8): 1251-1252.
- [11] XIE J, WANG T, SUN J, et al. Optimal tigecycline dosage regimen is urgently needed: results from a pharmacokinetic/pharmacodynamics analysis of tigecycline by Monte Carlo simulation [J]. *Int J Infect Dis*, 2014(18): 62-67.
- [12] STEIN G E, BABINCHAK T. Tigecycline: an update [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2013, 75(4): 331-336.
- [13] CHEN B Y, HE L X, HU B J, et al. China Bauman *Acinetobacter* infection diagnosis and control expert consensus [J]. *Nat Med J Chin(中华医学杂志)*, 2012, 92(2): 76-85.
- [14] KADOYAMA K, SAKAEDA T, TAMON A, et al. Adverse event profile of tigecycline: data mining of the public version of the U. S. Food and Drug Administration adverse event reporting system [J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(6): 967-970.
- [15] ROUTSI C, KOKKORIS S, DOUKA E, et al. High-dose tigecycline-associated alterations in coagulation parameters in critically ill patients with severe infections [J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2015, 45(1): 90-93.

收稿日期: 2019-04-10

(本文责编: 沈倩)