

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.20.019

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200820.1019.002.html\(2020-08-20\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200820.1019.002.html(2020-08-20))

替考拉宁个体化治疗重症革兰阳性菌感染的临床研究^{*}

姚 惠,汪正宇,张清文,耿 晶,周雅丽
(皖北煤电集团总医院药剂科,安徽宿州 234000)

[摘要] **目的** 探讨替考拉宁个体化治疗重症革兰阳性菌感染的临床疗效及安全性。**方法** 按照随机数字法将 2019 年 1 月至 2020 年 2 月皖北煤电集团总医院收治的 60 例重症革兰阳性菌感染患者分为对照组与观察组,每组各 30 例。对照组患者按照替考拉宁药品说明书给药,观察组患者在药代动力学指导下个体化给药。采用高效液相色谱法(HPLC)监测两组第 3、6 剂谷浓度,计算目标谷浓度达标率;观察两组第 1、4 天的体温、白细胞(WBC)、C 反应蛋白(CRP)水平;比较两组的临床疗效及安全性指标。**结果** 观察组第 6 剂的谷浓度、谷浓度达标率均明显高于对照组($P<0.05$)。观察组的治愈率及总有效率均明显高于对照组($P<0.05$);第 4 天,两组的 WBC、CRP 水平均明显低于第 1 天($P<0.05$),观察组的 WBC 水平均明显低于对照组($P<0.05$)。对照组与观察组之间的病死率、不良反应发生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 替考拉宁个体化治疗重症革兰阳性菌感染的临床疗效明显,安全性高;采用 HPLC 进行治疗药物监测准确、可靠。

[关键词] 替考拉宁;重症;革兰阳性菌感染;药代动力学;个体化治疗

[中图法分类号] R451 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2020)20-3404-04

Clinical study of teicoplanin individualized treatment in severe Gram positive bacterial infection^{*}

YAO Hui,WANG Zhengyu,ZHANG Qingwen,GENG Jing,ZHOU Yali
(Department of Pharmacy,Wanbei Coal-Electricity Group General Hospital,Suzhou,Anhui 23400,China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical efficacy and safety of teicoplanin individualized treatment in severe Gram positive (G+) bacterial infection. **Methods** Sixty patients with severe G+ bacterial infection treated in this hospital from January 2019 to February 2020 were divided into the control group and the observation group according to the random number method,30 cases in each group. The patients in the control group were given the medication according to the drug instructions of teicoplanin,while the patients in the observation group received the individualized medication under the guidance of pharmacokinetics. The high performance liquid chromatography (HPLC) was used to monitor the valley concentration of the third and sixth dose in the two groups,and the reaching standard rate of target valley concentration was calculated. The body temperature,WBC and CRP levels on 1,4 d were observed in the two groups. The clinical efficacy and security indexes were compared between the two groups. **Results** The valley concentration,reaching standard rate of valley concentration of the sixth dose in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The cure rate and total effective rate of the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The levels of WBC and CRP on 4 d in the two groups were significantly lower than those on 1 d ($P<0.05$),and the WBC level of the observation group was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the mortality rate and incidence rate of adverse reactions between the control group and observation group ($P>0.05$). **Conclusion** The teicoplanin individualized treatment in severe G+ bacterial infection has obvious clinical efficacy and high safety. Adopting HPLC for monitoring the treatment drugs is accurate and reliable.

[Key words] teicoplanin;severe;G+ bacterial infection;pharmacokinetics;individualized treatment

^{*} 基金项目:中国药理学学会药物研发与合理应用专项任务(2017-64)。 作者简介:姚惠(1987—),主管药师,本科,主要从事临床药学研究。

糖肽类抗生素是临床上治疗重症革兰阳性菌感染患者的重要手段,其作用机制通过作用于细菌细胞壁,与细胞壁黏肽合成中的 D-丙氨酰-D-丙氨酸形成复合物,抑制了细胞壁的合成。目前,临床应用的糖肽类抗菌药物有万古霉素、去甲万古霉素和替考拉宁等。随着临床治疗中万古霉素的广泛使用,细菌耐药性不断发生,且万古霉素存在一定的肾毒性,也限制了其临床应用范围,成为临床实践中一个比较棘手的问题^[1-2]。替考拉宁在结构上与万古霉素不同的是,在肽骨架上多了脂肪酸侧链,提高了亲脂性,更易于渗入组织和细胞,具有更长半衰期、更低的肾毒性、更方便的给药途径、更强的体内抗菌活性及更长的抗生素后效应等,在临床中越来越受到重视^[3-4]。有研究显示,替考拉宁在临床使用中需要足剂量给药,建议进行个体化给药^[5]。国内注射用替考拉宁说明书推荐革兰阳性菌感染患者成人剂量:400 mg、每 12 小时 1 次×3 剂,此后 200 mg、每天 1 次,重症感染患者目标谷浓度仅为 10 mg/L^[6-8]。对替考拉宁的最佳给药剂量及给方式进行研究是目前临床工作的重点。因此,本研究将探讨基于药代动力学指导替考拉宁个体化治疗重症革兰阳性菌感染的临床疗效及安全性,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以 2019 年 1 月至 2020 年 2 月本院收治的 60 例重症革兰阳性菌感染患者为研究对象。纳入标准:(1)所有患者均经病原学培养确诊为革兰阳性菌感染的危重症患者;(2)性别不限;年龄大于或等于 18 岁;(3)静脉给药,治疗时间大于 72 h;(4)本研究通过本院医学伦理委员会的审批,患者均签署知情同意书;排除标准:(1)严重肝肾功能不全者;(2)非静脉给药者;(3)临床资料不完整,不能配合检测者。研究样本量的计算以总有效率作为主要疗效指标进行,计算公式如下: $nc=[(\pi t(1-\pi t)/k+\pi c(1-\pi c))](\mu 1-\alpha/2+\mu 1-\beta)2/(\pi t-\pi c)$ 。 $\mu 1-\alpha/2$ 和 $\mu 1-\beta$ 表示标准正态分布中对应 $1-\alpha/2$ 和 $1-\beta$ 的百分位数。 nc 表示对照组病例数, πt 表示观察组比例, πc 表示对照组比例。 k 表示实验组与对照组例数的比例。

按照随机数字法将 60 例患者分为对照组与观察组,每组 30 例。两组的一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

对照组患者根据注射用替考拉宁(Sanofi S. p. A, 国药准字 J20171006,规格:每瓶 200 mg)的药品说明书给药。负荷剂量:前 3 剂静脉注射 400 mg,每 12 小时给药 1 次,维持剂量:静脉注射 400 mg,每天 1 次。

观察组患者根据《替考拉宁临床应用剂量专家共识》中推荐的给药方案(10 mg/kg)进行治疗。根据个体 3、6 剂谷浓度对维持剂量进行调整:3.5~5.0 mg/L 谷浓度时追加 400 mg;5~8 mg/L 谷浓度时追加 200 mg;谷浓度大于 8 mg/L 时继续原方案;谷浓度大于 60 mg/L 或半衰期大于 144 h,减量一半或延长输注间隔。

表 1 两组患者的一般资料比较

项目	对照组 (n=30)	观察组 (n=30)	χ^2/t	P
性别[n(%)]			1.127	0.363
男	19(63.3)	22(73.3)		
女	11(36.6)	8(26.7)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	61.9±10.4	60.5±9.7	0.331	0.658
身高($\bar{x}\pm s$,cm)	165.2±6.1	163.4±7.6	0.617	0.380
体重($\bar{x}\pm s$,kg)	62.2±8.5	60.7±9.3	0.805	0.213
清蛋白水平($\bar{x}\pm s$,g/L)	32.5±5.2	32.4±5.6	0.739	0.258
血肌酐水平($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)	119.8±45.7	118.6±47.3	0.275	0.716
疾病种类[n(%)]			0.947	0.428
腹腔感染	5(16.6)	6(20.0)		
血液感染	5(16.6)	5(16.6)		
肺部感染	18(60.0)	17(56.7)		
尿路感染	1(3.3)	1(3.3)		
胆道感染	1(3.3)	1(3.3)		
导管相关性血流感染	1(3.3)	1(3.3)		
其他	1(3.3)	1(3.3)		

1.2.2 高效液相色谱法(HPLC)测定血样

使用高效液相色谱仪(美国 waters2695/E2695, Agilent ZOBAX Eclipse Plus C₁₈ 色谱柱:250 mm×4.6 mm,5 μ m);流动相:0.01 mol/L 磷酸二氢钠缓冲液(pH=2.1)-乙腈(75:25),等梯度洗脱,流速 1.0 mL/min;进样量:0.02 mL;柱温:35 $^{\circ}$ C;于第 3、6 剂前 0.5 h、第 4 剂前 0.5 h 及第 4 剂后 5 min 和 0.5、2、6、12、24 h,采集对侧前臂静脉全血 3~5 mL。以离心半径 8 cm,3 000 r/min,离心 1 min,提取血浆标本,准确吸取血浆标本 0.40 mL,加入 0.05 mL 哌拉西林对照品(梯希爱(上海)化成工业发展有限公司,批号:5C8OB-NE)。加入乙腈 0.600 mL。剧烈震荡 20 s,以离心半径 8 cm,12 000 r/min,离心 5 min。取上清液 0.600 mL 于离心管,加入氯仿 0.4 mL,剧烈震荡 20 s,以离心半径 8 cm,12 000 r/min 离心 5 min。取上清液于样品瓶中,直至检测;用替考拉宁标准品(中国食品药品指定研究院,批号:130347-201002)配置高、中、低不同浓度的质控品各 5 份,测量其测定限及绘制标准曲线,并计算精密度及回收率。

1.3 观察指标与疗效评价

1.3.1 观察指标

检测 2 组患者的第 3、6 剂谷浓度,计算目标谷浓度达标率;检测 2 组患者在第 1、4 天的体温、白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)水平的变化情况;观察 2 组的安全性指标:病死率及不良反应发生情况(肾损伤、肝损伤、血小板减少发生率)。

1.3.2 疗效评价

按照《抗菌药物临床应用指导原则(2015 年版)》进行疗效评价,分为治愈、显效、改善、无效 4 级,总有效率=(治愈病例数+显效病例数+改善病例数)/总病例数×100%。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,计数资料以率表示,比较采用 χ^2 检验。采用散点图进行浓度相关性分析并用多元线性回归拟合方程式。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HPLC 的质控结果

以血清中替考拉宁的总浓度为 X 轴,以替考拉宁及哌拉西林钠峰面积比值($A_{\text{替}}/A_{\text{哌}}$)为 Y 轴作图,采用最小二乘法进行线性回归,方程式: $Y = 20.638X + 0.540, r^2 = 0.999$,在 $3.5 \sim 100.0 \mu\text{g/mL}$ 范围内线性关系良好。回收率均大于或等于 80%,准确度高,精密度变异系数均小于或等于 15%,重复性及再现性好。

2.2 PK/PD 相关参数

观察组第 6 剂谷浓度及目标谷浓度达标率均明显高于对照组($P < 0.05$),两组第 3 剂谷浓度及目标谷浓度达标率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见

表 2。

表 2 两组患者第 3、6 剂谷浓度及目标谷浓度达标率比较($n=30, \bar{x} \pm s$)

组别	第 3 剂		第 6 剂	
	浓度(mg/L)	达标率[n(%)]	浓度(mg/L)	达标率[n(%)]
对照组	7.38±3.25	4(13.3)	8.85±4.28	9(30.0)
观察组	8.60±4.79	7(23.3)	11.26±5.19	24(80.0)
χ^2/t	0.872	1.295	4.175	12.448
P	0.126	0.163	0.000	0.000

2.3 临床疗效

对照组患者中治愈 3 例(10.0%)、显效 6 例(20.0%)、改善 10 例(33.3%)、无效 11 例(35.0%),总有效率为 63.3%;观察组患者中治愈 8 例(25.0%)、显效 10 例(35.0%)、改善 8 例(25.0%)、无效 4 例(15.0%),总有效率为 86.7%;两组之间比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

第 1 天,两组之间的体温、WBC、CRP 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);第 4 天,两组的 WBC、CRP 水平均较第 1 天明显降低($P < 0.05$),两组之间的 WBC、CRP 水平比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组的体温无明显变化($P > 0.05$)。见表 4。

表 3 两组患者临床疗效的比较($n=30, n(\%)$)

组别	治愈	显效	改善	无效	总有效
对照组	3(10.0)	6(20.0)	10(33.3)	11(36.7)	19(63.3)
观察组	8(26.7)	10(33.3)	8(26.7)	4(13.3)	26(86.7)
χ^2	8.539	8.703	9.184	8.885	9.778
P	0.028	0.026	0.021	0.024	0.016

表 4 第 1、4 天患者体温、WBC、CRP 水平的比较($n=30, \bar{x} \pm s$)

组别	体温(℃)		WBC($\times 10^9/L$)		CRP(mg/L)	
	第 1 天	第 4 天	第 1 天	第 4 天	第 1 天	第 4 天
对照组	38.2±0.8	37.3±0.6	16.67±8.22	10.35±5.18*	164.62±87.33*	112.58±68.49*
观察组	38.5±0.9	37.2±0.7	17.53±9.22	7.20±3.45*	163.15±83.50*	72.18±50.49*
t	0.472	0.668	0.341	3.593	0.716	4.492
P	0.513	0.329	0.650	0.007	0.283	0.000

*: $P < 0.05$,与第 1 天比较。

2.4 安全性

对照组患者中死亡 1 例(3.30%),观察组患者中死亡 0 例,两组病死率比较差异无统计学意义($\chi^2 = 1.255, P = 0.384$);对照组中发生肾损伤 0 例、肝损伤 2 例(6.7%)、血小板减少 2 例(6.7%),不良反应发生率为 13.3%;观察组中发生肾损伤 0 例、肝损伤 2 例(6.7%)、血小板减少 0 例,不良反应发生率为 6.7%;

两组之间不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.154, P = 0.258$)。

3 讨 论

革兰阳性菌感染,特别是耐药革兰阳性菌感染,如耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA),耐万古霉素肠球菌(VRE),耐万古霉素的表皮葡萄球菌(VRSE)等,直接威胁患者生命^[9-10]。替考拉宁较万古霉素、利

奈唑胺更优的安全性、相同的疗效,逐渐成为重症革兰阳性菌感染患者的最优选择^[11-13]。在药代动力学的指导下,尝试将血药浓度分层给予不同剂量的调节后,观察组较标准组患者的第 6 剂谷浓度、谷浓度达标率均明显增加;观察组患者炎症指标下降更快,临床疗效更优。总之,观察组患者的疗效更佳,且并未增加不良反应发生率和病死率。上述结果均提示药代动力学参数的综合分析指导用药具有显著优势。

本研究中,对照组第 3 剂谷浓度(7.38 ± 3.25) mg/L 和第 6 剂谷浓度(8.85 ± 4.28) mg/L 较 10 mg/L 的目标值相差甚远,提示 400 mg 的负荷剂量和维持剂量对于重症患者远不足,仅适用于一般感染。观察组虽然提高了第 6 剂谷浓度,但治疗总有效率仍未达 90%,而对照组第 6 剂谷浓度达标率则更低,考虑与目标谷浓度不足有关。国外文献报道,建议 MRSA 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染患者目标谷浓度($>15 \sim 30$ mg/L),才能取得较好的疗效,才能达到较高的细菌清除率^[14-16]。因此,建议提高剂量、目标谷浓度以进一步到达满意疗效。

通过 HPLC 方法学验证结果证实本方法准确、可靠,能实时监测患者血药浓度。本研究中两组患者第 3 剂谷浓度无明显差异,考虑两组患者体重、血肌酐水平无明显差异,故负荷剂量差异不大。两组患者的体温在治疗前后对比差异不大,考虑与患者合并症多、个体对体温的调节能力不同有关。本次试验病例数仍较少,时间相对较短,有望纳入更多的患者进一步研究。

综上所述,对于重症革兰阳性菌感染的重症患者,在药代动力学指导下指导替考拉宁个体化给药治疗的临床疗效明显,安全性高,能为患者提供精准治疗,使更多的重症患者受益,为临床用药提供一定的参考。

参考文献

- [1] 刘成,余美玲,许雅倩,等. 国产与进口万古霉素在重症病人并发 G^+ 球菌感染中的临床效果观察[J]. 蚌埠医学院学报,2018,43(8):31-34.
- [2] 邹心. 万古霉素治疗儿童重症 G^+ 球菌肺炎血药浓度分布与疗效分析[D]. 重庆:重庆医科大学,2016.
- [3] 梁蓓蓓,倪文涛,王瑾,等. 替考拉宁与万古霉素治疗革兰氏阳性菌感染的临床疗效和安全性对比的 Meta 分析[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(2):176-180.
- [4] 江学维,白楠,倪文涛,等. 替考拉宁和万古霉素治疗革兰阳性菌感染疗效及安全性比较[J]. 中

国药物应用与监测,2017,14(1):10-12.

- [5] 朱亚虹,唐晓英. 替考拉宁治疗 MRSA 感染肺炎患者对血清 CRP 与 PCT 水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2017,16(10):992-995.
- [6] 陆鹏,吴宝发,何聪,等. 替考拉宁与万古霉素治疗革兰阳性菌感染的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志,2018,28(2):173-176.
- [7] 梁培,郭晓芳. 重症感染患者替考拉宁血药谷浓度 68 例次监测分析[J]. 实用药物与临床,2018,21(5):79-82.
- [8] 替考拉宁临床应用剂量专家共识组.《替考拉宁临床应用剂量专家共识》发布[J]. 中华结核和呼吸杂志,2016,39(14):9.
- [9] 孙广信,王锦涛,李宝珠,等. 替考拉宁维持剂量个体化给药治疗老年患者下呼吸道耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的临床研究[J]. 中华医院感染学杂志,2018,28(5):671-674.
- [10] 叶合,项迎春,韩奇,等. 液相色谱-质谱法测定替考拉宁在重症感染患者血浆中的浓度[J]. 中国临床药理学杂志,2018,34(5):572-575.
- [11] 沈业周,张俭,余骄阳,等. 不同起始剂量替考拉宁对革兰阳性菌感染重症肺炎患者的效果观察[J]. 中国微生态学杂志,2018,30(5):580-583.
- [12] 邓华,万坤华,杨艳莎. 不同剂量替考拉宁对老年重症革兰阳性菌感染患者的临床疗效比较[J]. 抗感染药学,2017,14(6):1226-1227.
- [13] 王妍,朱章华,顾勤,等. 重症患者不同负荷剂量替考拉宁早期谷浓度的监测[J]. 中国感染控制杂志,2018,17(2):112-115.
- [14] DAVIDO B, LEPLAY C, BOUCHAND F, et al. Oral teicoplanin as an alternative first-line regimen in clostridium difficile infection in elderly patients: a case series[J]. Clinical Drug Investigation, 2017, 37(Suppl 2): S1-5.
- [15] THOMAS D N, MATHILDE F, AGN? S S, et al. Efficacy of teicoplanin monotherapy following initial standard therapy in Enterococcus faecalis infective endocarditis: a retrospective cohort study[J]. Infection, 2019, 47(3): 463-469.
- [16] KENSHI T, HIROAKI Y, YOSHITO Z, et al. Evaluation of factors associated with the achievement of an optimal teicoplanin trough concentration[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2017, 55(8): 672-677.