

替考拉宁在ICU患儿中的应用评价

张楠 张古英*

(河北医科大学附属河北省儿童医院药学部, 石家庄 050000)

摘要: **目的** 评价替考拉宁在我院ICU患儿中的临床应用现状, 以促进其合理应用。**方法** 回顾性研究2018年1月至2019年12月我院ICU应用替考拉宁的134例住院患儿, 对其临床资料进行统计分析。**结果** 我院替考拉宁使用的问题主要集中在用药指征不明确、未给予初始负荷剂量、负荷剂量给药方案不合理等方面。**结论** 我院对替考拉宁的应用还存在一些误区, 需加强对替考拉宁的合理规范使用。

关键词: 替考拉宁; ICU患儿; 评价

中图分类号: R978.1 **文献标志码:** A

Evaluation of the application of teicoplanin in pediatric intensive care unit

Zhang Nan and Zhang Gu-ying

(Department of Pharmacy, Children's Hospital of Hebei Province Affiliated to Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000)

Abstract Objective To evaluate the clinical application status of teicoplanin in pediatric intensive care unit to promote its rational administration. **Methods** A total of 134 children who were treated with teicoplanin in pediatric intensive care unit from January 2018 to December 2019 were retrospectively analyzed. **Results** The problems of the use of teicoplanin in our hospital were mainly medication without clear indications, without the loading dose in initial treatment, and incorrect loading dose protocol. **Conclusion** There were still some misunderstandings about the application of teicoplanin in our hospital, and the rational use of teicoplanin should be strengthened.

Key words Teicoplanin; Pediatric intensive care unit; Evaluation

替考拉宁是由放线菌发酵产生的糖肽类杀菌性抗生素, 对革兰阳性需氧和厌氧菌均有效, 已成为临床常用的治疗各种严重革兰阳性菌感染的有力武器。我院为儿童专科医院, ICU患儿病情危重, 且重症感染者占相当比例, 本研究对我院ICU患儿在2018年1月至2019年12月期间应用替考拉宁的情况进行回顾性分析, 评价其用药合理性, 旨在探讨替考拉宁在重症感染患儿中的治疗定位。

1 资料与方法

1.1 资料来源

收集我院ICU患儿在2018年1月至2019年12月期间应用替考拉宁的住院病例, 放弃治疗者未纳入研究。

1.2 方法

采用回顾性分析方法, 记录患儿的性别、年龄、肾功能、临床诊断、感染部位、病原学检查和药敏结果、联合应用的抗菌药物以及替考拉宁的负荷剂量、维持剂量、疗程等。

1.3 用药合理性评价标准

收稿日期: 2020-05-28

作者简介: 张楠, 女, 生于1989年, 硕士, 主管药师, 研究方向: 临床药学, E-mail: zhangnanhebeimu@163.com

*通讯作者, E-mail: 956237135@qq.com

参照《抗菌药物临床应用指导原则》^[1]、替考拉宁药品说明书及国内外相关指南^[2-3]，对替考拉宁在我院ICU患儿中的应用进行评价。替考拉宁临床用于耐甲氧西林葡萄球菌、链球菌属和肠球菌属所致的感染，以及中性粒细胞缺乏者的革兰阳性菌感染。新生儿第一天的推荐剂量为16mg/kg，随后保持8mg/kg，每天一次。2月龄以上严重感染和中性粒细胞减少的患儿，推荐剂量为10mg/kg，前3剂量每12h静脉注射一次，随后剂量为10mg/kg，静脉或肌肉注射，每天一次。对中度感染，推荐剂量为10mg/kg，前3剂量每12h静脉注射一次，随后剂量为6mg/kg，静脉或肌肉注射，每天一次。

2 结果

2.1 一般资料

我院ICU患儿在2018年1月至2019年12月期间应用替考拉宁的有效病例共134份，其中男性患儿62例，女性患儿72例。年龄分布为：新生儿48例，1月龄至1岁者38例，1岁至3岁者22例，3岁至6岁者14例，6岁以上者12例。应用替考拉宁最多的为我院普外科-重症监护室62例(46.27%)，其他依次为重症医学科26例(19.40%)、胸外科-重症监护室24例(17.91%)、心外科-重症监护室12例(8.96%)和神经外科-重症监护室10例(7.46%)。纳入本研究的134例ICU患儿应用替考拉宁均为治疗用药，其中经验治疗68例(50.75%)，目标治疗66例(49.25%)。患儿的感染部位由我院ICU病例资料的临床诊断中提取，其感染部位分布为单部位感染80例(59.70%)，多部位感染54例(40.30%)，单部位感染主要以肺部感染、腹腔感染为主，多部位感染主要以血流感染合并腹腔感染、血流感染合并肺部感染为主，感染部位分布情况见表1。

2.2 病原学检查情况

纳入本研究的134例ICU患儿全部进行了病原学检查，其中66例(49.25%)患儿从不同标本中分离出革兰阳性球菌，其药敏结果提示分离的革兰阳性球菌均对替考拉宁敏感，病原学检查情况见表2。

2.3 联合应用抗菌药物情况

纳入本研究的134例ICU患儿中，有120例(89.55%)患儿联合应用抗菌药物。联合应用最多的抗菌药物为美罗培南50例(41.67%)，其他依次为美罗培南+伏立康唑34例(28.33%)、 β -内酰胺酶抑制剂复方制剂(注射用头孢哌酮钠/舒巴坦钠、注射用哌

表1 感染部位分布情况

Tab. 1 Distribution of infected sites

感染部位	例数	构成比(%)
血流感染合并腹腔感染	34	25.37
血流感染合并肺部感染	10	7.46
血流感染合并皮肤及软组织感染	8	5.97
血流感染合并尿路感染	2	1.49
肺部感染	32	23.88
腹腔感染	20	14.93
血流感染	16	11.94
皮肤及软组织感染	4	2.99
颅内感染	4	2.99
原因不明	4	2.99
合计	134	100

表2 病原学检查情况

Tab. 2 Pathology examination

病原菌	株数	标本来源					
		痰液	血液	尿液	脑脊液	分泌物	引流液
MRSA	14	8	0	0	0	4	2
MSSA	8	8	0	0	0	0	0
MRCNS	14	0	12	0	0	0	2
屎肠球菌	28	0	2	2	2	4	18
粪肠球菌	2	0	0	0	0	0	2
合计	66	16	14	2	2	8	24

MRSA: 耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌; MSSA: 甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌; MRCNS: 耐甲氧西林的凝固酶阴性葡萄球菌

拉西林钠/三唑巴坦钠)30例(25.00%)和头孢曲松6例(5.00%)。

2.4 用药合理性评价

纳入本研究的134例ICU患儿中，因抗感染疗效不佳，而停用替考拉宁，更换抗生素治疗者24例，临床有效率为82.09%，所有患儿在治疗过程中，未出现替考拉宁相关的不良反应。替考拉宁不合理应用共43例，表现为：用药指征不明确^[2]16例(37.21%)、未给予初始负荷剂量12例(27.91%)、负荷剂量给药方案不合理10例(23.26%)和未根据肾功能调整剂量5例(11.63%)。

3 讨论

纳入本研究的134例ICU患儿中，用药指征不明确者有16例，包括治疗颅内感染4例、甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌感染8例和血培养为耐甲氧西林的凝固酶阴性葡萄球菌(定植菌)4例。临床医师将替考拉宁用于治疗颅内感染，是对其组织分布不够了解。替考拉宁组织穿透性好，尤其在皮肤、骨、

腹腔、水疱液、肝、胆、胰、肾、支气管、肺、肾上腺及黏膜组织均可达有效浓度，对于合并多部位感染的患儿有其治疗优势，但替考拉宁难以透过血脑屏障，脑膜炎症时渗透性也差^[4]。ICU患儿病情危重，因此有些临床医生常把敏感菌当作耐药菌过度治疗，但重症感染并非由耐药菌引起，重症感染指感染引起器官功能障碍和/或衰竭，与致病微生物的毒力和机体的过度炎症反应有关，与致病微生物的耐药性无关。对于甲氧西林敏感的金黄色葡萄球菌， β -内酰胺类的抗菌活性要优于替考拉宁，临床应当保留替考拉宁在耐药革兰阳性球菌的治疗定位，过度增加抗菌药物的使用率，会导致耐药选择性压力增加。凝固酶阴性葡萄球菌可在人体各个部位定植或感染，临床常见的有表皮葡萄球菌、腐生葡萄球菌、溶血葡萄球菌、人型葡萄球菌等，ICU患儿是其易感人群，但并非所有阳性培养均有意义，需考虑正常寄居或污染可能。若临床出现单次血培养凝固酶阴性葡萄球菌阳性、无血管内导管留置或临床感染类型不支持等情况，强烈提示病原体是定植菌的可能。对于未分离到革兰阳性菌的病例，其中因患儿在外院治疗效果不佳而转入我院ICU者占相当比例，入院后多经验性给予替考拉宁联用 β -内酰胺类抗菌药物，替考拉宁在治疗过程中表现出稳定的治疗效果。

纳入本研究的134例ICU患儿中，有24例因抗感染疗效不佳，将替考拉宁更换为万古霉素后，治疗成功。这与我院临床不合理应用替考拉宁的现状有关，究其原因是临床对于抗菌药物药代动力学/药效学(pharmacokinetic/pharmacodynamic,PK/PD)理论认识不充分。PK/PD^[5]理论在临床用药决策的每个环节都有体现，替考拉宁属于时间依赖性(长抗生素后效应)抗菌药物，临床数据显示替考拉宁谷浓度与初始负荷剂量呈显著正相关^[6-8]，足够的负荷剂量可以快速达到目标血药浓度，而我院存在初始治疗未给予负荷剂量、负荷剂量太低的问题。临床药师应协助临床团队改善替考拉宁体内暴露水平不足的现状，充分发挥药物治疗效果。

ICU患儿的病理生理状态变化可影响替考拉宁的PK/PD参数^[9]，纳入本研究的134例ICU患儿中，低蛋白血症者有64例。而替考拉宁的蛋白结合率为90%~95%，血清白蛋白水平会影响替考拉宁的表观

分布容积和清除率，低蛋白血症可使游离替考拉宁浓度升高，从而增大其清除率，同时，替考拉宁的表观分布容积增大，进一步降低血药浓度。对于高蛋白结合率药物替考拉宁，在治疗重症感染时推荐进行治疗药物监测^[10]，因为越来越多的重症感染因为特殊的病理生理变化导致抗菌药物的体内过程和健康人有很大差异，造成常规用法用量治疗效果不好，我们需要通过治疗药物监测来实现个体化精准治疗^[11-12]。我院替考拉宁的治疗药物浓度监测还未广泛开展，而万古霉素已常规开展血药浓度监测，因此，对于替考拉宁治疗效果不佳的患儿，万古霉素有了相对优势。治疗药物监测在临床治疗中发挥着不可替代的作用，已成为指导临床合理用药的迫切工具，这也将更有利于临床药师参与个体化给药方案的制定与调整。

替考拉宁在我院ICU患儿中的应用，需要优化给药方案：重视病原学检查，严格掌握适应证，减少过度用药；规范给药方案，重视负荷剂量；根据肾功能水平调整维持剂量。ICU患儿还需要迅速达到有效血药浓度，说明书推荐的负荷剂量和维持剂量可能难以获得满意的临床疗效，血药谷浓度是调整替考拉宁负荷剂量的重要指标，高负荷剂量可以快速达到目标血药浓度，并呈现充分的临床有效性和安全性。然而，对于中国儿童人群，在推荐的治疗剂量下，其血药浓度值及其达标率情况还缺乏相关数据和较高质量的研究，希望通过临床医师与临床药师的紧密合作，共同探索替考拉宁的治疗窗范围，进一步规范儿童替考拉宁的用药策略。

4 结论

替考拉宁在我院ICU患儿中的应用仍存在误区，为提高替考拉宁在临床的应用合理性，须巩固好患儿、病原体和抗菌药物的三角结构，充分评估患儿的病理生理状态、充分评估病原体的耐药风险及充分利用抗菌药物PK/PD指导临床优化治疗方案。临床药师要持续关注儿科替考拉宁治疗药物监测进展情况，优化重症感染患儿的临床抗感染治疗策略，为儿童抗感染药物应用规范提供重要参考。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 抗菌药物临床应用指导原则(2015年版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.

- [2] 卫生部合理用药专家委员会. 中国医师药师临床用药指南[S]. 重庆: 重庆出版社, 2009: 159.
- [3] Leclercq R, Canton R, Brown D F J, *et al.* EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2013, 19(2): 141-160.
- [4] 刘月, 吕婵梅, 高洪朱, 等. 儿童替考拉宁药代动力学及给药方案的研究进展[J]. *中华临床感染病杂志*, 2019, 12(2): 134-141.
- [5] Ramos-Martin V, Paulus S, Siner S, *et al.* Population pharmacokinetics of teicoplanin in children[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(11): 6920-6927.
- [6] Yamada T, Kubota T, Nakamura M, *et al.* Evaluation of teicoplanin concentrations and safety analysis in neonates[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 44: 458-462.
- [7] Yamada T, Kubota T, Yonezawa M, *et al.* Evaluation of teicoplanin trough values after the recommended loading dose in children with associated safety analysis[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(4): 398-400.
- [8] Strenger V, Hofer N, Rodl S, *et al.* Age- and gender-related differences in teicoplanin levels in paediatric patients[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68(10): 2318-2323.
- [9] Lukas J C, Karikas G, Gazouli M, *et al.* Pharmacokinetics of teicoplanin in an ICU population of children and infants[J]. *Pharmaceutical Research*, 2004, 21(11): 2064-2071.
- [10] Boast A, Gwee A, Gwee A. Teicoplanin-should we be doing routine therapeutic drug monitoring in children?[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2017, 36(11): 1110.
- [11] 中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会. 治疗药物监测工作规范专家共识(2019版)[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2019, 19(8): 897-902.
- [12] 徐丙发, 李秀. 特殊患者替考拉宁药物浓度监测的临床应用进展[J]. *中国医院药学杂志*, 2017, 37(15): 1536-1539.