

替考拉宁临床应用剂量中国专家共识

(第二稿)

1 前言

从20世纪80年代以来革兰氏阳性球菌在医院感染病原体中的比例显著上升，重新成为医院感染中最重要的病原体。目前出现医院革兰氏阳性球菌感染主要是甲氧西林耐药葡萄球菌(MRSA)以及肠球菌，而且在这些革兰氏阳性球菌中已经或正在出现对万古霉素耐药的严重状况。MRSA从60年代出现起迅速发展并持续至今，成为目前最重要的医院感染病原体之一，在大型教学医院MRSA占全部金黄色葡萄球菌感染的60%~80%。^[1]从2002年起，社区获得性MRSA的发病率正在快速增长，15年随访监测结果显示社区获得性MRSA的起源与同一社区分离出的医院感染MRSA菌株无关。^[2]

替考拉宁是糖肽类抗菌药物，被广泛用于治疗耐药G⁺菌感染，包括肺炎、脓毒血症、心内膜炎、皮肤和软组织感染以及导管相关感染等，并且对耐甲氧西林葡萄球菌(MRSA)感染与现有糖肽类其他药物同样有效，组织穿透率改善，而肾毒性显著为低。由于替考拉宁的有效血药浓度与临床疗效密切相关，因此合适的剂量方案有助于达到治疗相关血药浓度从而显现替考拉宁的疗效。为进一步规范和突出替考拉宁在不同人群中合适剂量，来自感染科，呼吸科，肾内科、血液科，ICU，微生物学方面的专家，共同起草讨论《替考拉宁临床应用剂量中国专家共识》，以供各位临床同仁参考。

2 替考拉宁在临床应用中的现状概况

2.1 替考拉宁的药物特点、药物敏感性以及临床常用范围

替考拉宁口服不吸收，肌注后的生物利用度为94%，蛋白结合率为90%-95%，绝大部分以原型经肾脏排出。静脉注射后其血清浓度为双相分布，快速分布期的半衰期为0.3小时，延长分布期的半衰期约为3小时，随后缓慢被排出，其最终清除半衰期大约为150小时。替考拉宁组织穿透性能好，尤其是皮肤和骨，在肾、支气管、肺和肾上腺也能达到很高的浓度，它可以进入白细胞内，不进入红细胞、脑脊液和脂肪。^[3]

EUCAST2011年抗菌药物敏感性试验专家共识中指出：替考拉宁对多种G⁺菌敏感，其中主要包括科氏葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、其他凝固酶阴性金黄色葡萄球菌、链球菌、肠球菌、棒状杆菌、单核细胞增生李斯特氏菌、多枝梭状芽胞杆菌。^[4]对临床分离出金黄色葡萄球菌，替考拉宁体外最小抑菌浓度(MIC)为1mg/l，MIC₅₀为

1mg/l，MIC₉₀为2mg/l。^[5]CLSI 2010年最新数据显示^[6]，替考拉宁对MRSA药物敏感性折点为8mg/L。

目前临床工作中，替考拉宁主要适用于呼吸道感染、泌尿道感染，导管相关感染、心内膜炎、腹膜炎、脓毒血症、中性粒细胞减少伴发热、骨和关节感染、皮肤软组织感染等考虑G+菌感染的疾病。在矫形手术具有革兰阳性菌感染的高危因素时，也可作预防术后感染应用。^[7、8]

2.2 替考拉宁处方资料推荐剂量以及目前临床常用剂量方案

替考拉宁药品说明书推荐使用方法为：中-重度耐药G+菌感染，起始负荷剂量方案是6mg/kg q12h*3次iv，维持剂量方案为3-6mg/kg qd iv，肾功能不全患者起始负荷剂量方案不变，维持剂量根据肾功能受损的程度按常规剂量，每隔一天或者每三天一次。某些临床情况，如严重烧伤感染或金葡菌心内膜炎病人，替考拉宁维持量可能需要达到12mg/kg。矫形手术预防感染方案为麻醉诱导期单剂量静脉注射6mg/kg。^[7]

目前临床实际应用中，普遍存在缺乏起始负荷剂量方案或者起始负荷剂量偏低的现象，因此，使得替考拉宁血药浓度达不到理想的有效浓度，从而评估临床疗效时影响最终结果。

2.3 对临床适用的替考拉宁剂量的探索和思考

在替考拉宁的应用过程中，早期给予足够负荷剂量对于其抗感染疗效具有举足轻重的影响。

谷浓度达到一定药物的最小有效浓度时，临床有效率、治愈率会提高，为此，临床现行的维持剂量用药方案对临床疗效可能存在一定的限制。下面，就替考拉宁起始负荷剂量+维持剂量用药方案进一步探讨，为优化用药方案提供参考。

3.替考拉宁起始负荷剂量+维持剂量用药方案的重要性

3.1 谷浓度是替考拉宁剂量方案的重要参数

药代动力学/药效学参数指标通常用于反映了各种抗菌药物的抗菌行为。喹诺酮类和氨基糖甙类药物表现为浓度依赖型杀菌模式，峰浓度/最小抑菌浓度（MIC）和浓度-时间曲线下面积（AUC）/MIC 是评价这两类药物临床疗效的重要指标^[9]。与之不同，糖肽类药物的杀菌曲线为相对缓慢的时间依赖型，当药物浓度超过 MIC 4-5 倍时，杀

菌率趋于饱和，并且细胞壁上的活性配体与β内酰胺类药物相似^[9]。动物研究表明，糖肽类药物的抗菌作用更大程度上依赖于给药间隔内药物浓度超过 MIC 的时间（ $T > MIC$ ）^[10]，即与抗菌疗效密切相关的最重要参数是谷浓度而不是峰浓度。

3.2 替考拉宁起始负荷剂量的重要性和临床意义

替考拉宁具有血浆蛋白结合率较高,游离浓度低的特点, 起始负荷剂量（6mg/kg q12h×3 次）能使多数患者达到治疗相关谷浓度（ $\geq 10\text{mg/L}$ ），较高的负荷剂量（12mg/kg q12h×3 次）可以缩短达到平稳谷浓度的时间，避免延误治疗。对于某些患者，如新生儿和儿童 G+ 菌感染,脓毒血症，骨和关节感染，感染性心内膜炎等，高负荷剂量则是必须的。

3.2.1 6mg/kg q12h×3 次的起始负荷剂量有助于多数患者达到有效谷浓度

Pea F 等对 202 例疑似或确诊 MRSA 感染的重症患者进行回顾性分析，研究发现，起始负荷剂量（平均剂量 5.84 mg/kg q12h×3 次）治疗的患者治疗后第 2，3，4 天的谷浓度分别为 6.47mg/L，10.80mg/L 和 11.22mg/L，明显高于维持剂量（平均剂量 4.67mg/kg qd）治疗的患者（第 2 天，4.24mg/L， $P=0.001$ ；第 3 天，6.11mg/L， $P<0.001$ ；第 4 天，8.66mg/L， $P=0.022$ ）。同时多因素分析显示，仅剂量/体重与第 2 天和第 3 天谷浓度密切相关^[11]。

对于多数患者，替考拉宁标准剂量方案（起始负荷剂量 6mg/kg q12h×3 次 iv，维持剂量 6mg/kg qd iv）能达到有效血药浓度（ $\geq 10\text{mg/L}$ ）^[12]。普遍认为，替考拉宁谷浓度 $> 10\text{mg/L}$ 适用于绝大多数严重感染，而对于感染性心内膜炎和骨或假体感染，谷浓度应达到 15-20mg/L^[11]。

3.2.2 较高的起始负荷剂量(12mg/kg q12h×3 次)有利于缩短达到平稳态谷浓度的时间

Wang JT 等对替考拉宁两种起始负荷剂量治疗多药耐药 G+ 菌感染的疗效进行比较。入选患者分为 2 组，A 组 12 例，替考拉宁剂量方案为 6mg/kg q12h×3 次，接着 6mg/kg qd；B 组 11 例，替考拉宁剂量方案为 12mg/kg q12h×3 次，接着 6mg/kg qd。结果发现，治疗后第 2 天和第 3 天，高负荷剂量组（12mg/kg）患者达到理想谷浓度的比例为 90%和 100%，而低负荷剂量组（6mg/kg）仅 18.2%和 16.7%（ $P<0.001$ ）^[13]。

急性白血病患者化疗后易发生中性粒细胞减少性发热，Pea F 等进行了一项前瞻性药代动力学研究用于确定替考拉宁对此类患者合适的剂量方案，以早期达到治疗相关谷浓度（给药后 24h 谷浓度 $>10\text{mg/L}$ 和 48h 谷浓度 $>20\text{mg/L}$ ）。33 例因化疗引起中性粒细胞减少性发热患者（肾功能均正常），分为 2 组，一组（11 例）给予标准剂量方案的替考拉宁（ $400\text{mg q12h}\times 3$ 次，接着 400mg qd ），另一组（22 例）接受高负荷剂量方案（ $800\text{mg}+400\text{mg q12h d1}$ ， $600\text{mg}+400\text{mg q12h d2}$ ，接着 400mg q12h ）。结果表明，标准剂量组仅 45% 患者在治疗后 120h 谷浓度 $\geq 10\text{mg/L}$ ，无一例患者谷浓度 $\geq 20\text{mg/L}$ 。而高负荷剂量组，平均谷浓度在给药后 24h 超过 10mg/L ，治疗后 72h，45%（10/22）患者谷浓度 $\geq 20\text{mg/L}$ 。无一例患者出现明显肾功能损害^[14]。

较高的替考拉宁起始负荷剂量($12\text{mg/kg q12h}\times 3$ 次)有利于缩短达到平稳态谷浓度的时间

3. 2.3 个体化的起始负荷剂量能够提高达到理想谷浓度的患者比例

Niwa T 等对替考拉宁个体化起始负荷剂量方案的药代动力学数据进行分析，70 例患者被纳入研究。其中 33 例患者根据年龄，体重和药物体内清除率（CL_{cr}），运用 TEICTEM 2.0 软件计算个体化的起始负荷剂量，33 例患者给予标准负荷剂量方案（替考拉宁 200mg 或 400mg q12h d1 ，接着 200mg qd ），4 例患者没有给予负荷剂量。结果显示，与标准起始负荷剂量方案相比，采用个体化起始负荷剂量方案治疗的患者达到有效谷浓度的比例更高（88% vs 33%， $P<0.001$ ）。同时，治疗后第 3 天，个体化负荷剂量组平均谷浓度达到 $13.1\pm 3.1\text{mg/L}$ ，高于标准负荷剂量组（ $9.2\pm 3.8\text{mg/L}$ ， $P<0.001$ ）。因而，个体化的起始负荷剂量有助于患者迅速达到理想谷浓度^[15]。

3. 2.4 起始负荷剂量方案同样适用于特殊患者，如新生儿、儿童和血液透析患者。

对于新生儿和儿童，必须给予较高的起始负荷剂量（根据体重计算）以确保维持有效的治疗浓度。Sunakawa K 等对替考拉宁治疗新生儿和儿童 MRSA 脓毒血症的药代动力学，疗效及安全性进行评估。研究共纳入 17 例患者（9 名新生儿和 8 名儿童），儿童患者的给药方案为负荷剂量 $10\text{mg/kg q12h}\times 3$ 次，接着 10mg/kg qd ，新生儿患者的剂量方案为负荷剂量 16mg/kg ，接着 8mg/kg qd 。研究显示，治疗后第 3，4，7 天，新生儿平均谷浓度分别为 15.2 ， 14.7 和 17.8mg/kg ，儿童平均谷浓度分别达到 12.5 ， 12.2 和 13.1ug/ml ^[16]。

Wolter K 等对替考拉宁在血液透析患者中的药代动力学和剂量方案进行研究，9 例慢性血透患者和 7 例因急性肾衰竭而持续静脉-静脉血透患者（CVVHD），给予 800mg 起始负荷剂量，接着根据谷浓度调整维持剂量（400mg）的给药间隔。结果发现，治疗后第 5 天，长期血透患者的谷浓度达到 7.1mg/L。因此建议，对于长期血透患者和 CVVHD 患者，替考拉宁起始负荷剂量也应达到 800mg^[17]。

4 替考拉宁抗感染治疗的临床应用

4.1 肺部感染

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌（MRSA）是引起医院获得性和社区相关性感染的重要原因，自 1961 年首次发现 MRSA 以来，其分离率不断增加，据 2010 年中国 CHINET 细菌耐药性监测报告，我国 10 省市 14 家教学医院临床分离出的 4452 株金黄色葡萄球菌中 MRSA 比例高达 51.7%。呼吸系统 MRSA 感染主要有社区相关 MRSA 肺炎和医院相关 MRSA 肺炎，后者包括呼吸机相关肺炎（VAP）。MRSA 是医院获得性肺炎的常见致病菌，抗菌治疗不充分和不及时导致这类感染死亡率增加。

Sato M 等对替考拉宁治疗 MRSA 相关肺炎的剂量和疗效进行研究。研究共纳入 48 例确诊为 MRSA 相关肺炎的患者，替考拉宁剂量方案为 200 或 400mg bid d1，接着 200 或 400mg qd。结果显示，45.8% 患者经替考拉宁治疗后获得治愈，29.2% 患者获得改善，平均谷浓度分别为 $7.9 \pm 4.7 \mu\text{g/ml}$ 和 $8.2 \pm 4.7 \mu\text{g/ml}$ ，第 1-3 天平均剂量则分别为 359.4mg 和 337.8mg；而预后不良的患者平均谷浓度仅 $6.5 \pm 3.0 \mu\text{g/ml}$ ，第 1-3 天平均剂量仅 297mg^[13]。可见，替考拉宁第 1-3 天平均剂量 266.7mg（第 1 天 400mg 负荷剂量，第 2，3 天 200mg 维持剂量）显然不能达到有效治疗谷浓度，而第 1-3 天平均剂量 533.3mg（第 1 天 800mg 负荷剂量，第 2，3 天 400mg 维持剂量）能确保 MRSA 相关肺炎患者谷浓度 $\geq 10 \text{mg/L}$ ，且预后更佳^[18]。

Cepeda JA 等进行了一项随机、双盲、多中心临床研究，用于比较利奈唑胺和替考拉宁治疗严重 G+ 菌感染的疗效。其中 50 例下呼吸道感染或肺部感染患者被纳入研究，替考拉宁剂量方案为 400mg q12h×3 次，接着 400mg qd，利奈唑胺为 600mg q12h。研究发现，替考拉宁起始负荷剂量方案治疗下呼吸道感染或肺部感染临床有效率和细菌清除率分别为 82.8%（24/29）和 68.2%（15/22），与利奈唑胺相似（ $P=1.00$ 和 $P=0.44$ ）^[19]。

此外，Mimoz O 等进行了一项前瞻性药代动力学研究，对高负荷剂量替考拉宁（12mg/kg）在呼吸机相关肺炎患者体内的血药浓度和肺泡上皮液浓度进行研究。13 例经机械通气治疗的医院获得性肺炎患者给予替考拉宁 12mg/kg iv，q12h，d1-2，接着 12mg/kg iv qd。研究发现，给药后第 4-6 天，替考拉宁血液中总药物谷浓度为 15.9 ug/ml，游离药物谷浓度为 3.7ug/ml，肺泡上皮液中药物浓度为 4.9ug/ml。可见，对于呼吸机相关肺炎的重症患者，高负荷剂量替考拉宁是必须的，有利于确保达到治疗相关谷浓度^[20]。

推荐剂量方案:

替考拉宁 6-12mg/kg（相当于 400-800mg）q12h×3 次，接着 6-12mg/kg qd，疗程 7-14 天；对于呼吸机相关性感染以及其他严重肺部感染，建议负荷剂量为 12mg/kg（相当于 800mg）q12h×3 次

4.2 中性粒细胞减少性发热

按照美国 NCCN 治疗指南，任何中性粒细胞减少患者（外周血中性粒细胞绝对值 $<1.0 \times 10^9/L$ ），单次口腔温度 $\geq 38.3^\circ C$ 或体温 $\geq 38.0^\circ C$ 持续 $>1 h$ ，称为中性粒细胞减少性发热。中性粒细胞减少期间出现的发热可能是严重潜在性感染存在的唯一征象，很多病例中炎症反应常不明显，这类患者极易发生危及生命的细菌性感染，需要及时广谱抗感染治疗。由于感染发展迅速，早期诊断和治疗尤其重要，糖肽类药物是针对革兰氏阳性病原菌的抗菌治疗药物之一。

一项前瞻性研究用于确定替考拉宁治疗中性粒细胞减少性发热的疗效。15 个月的观察期内，共纳入 76 例中性粒细胞减少伴菌血症患者，发热次数超过 265 次，其中 G+ 菌所致菌血症为 60%。所有患者均随机和经验性的给予哌拉西林（100mg/kg q8h）+ 阿米卡星（7.5mg/kg q12h）± 替考拉宁（10mg/kg q12h×5 次，接着 10mg/kg q24h）治疗。G+ 菌所致菌血症治疗中，替考拉宁作为一线治疗药物退热更快，且治疗成功率更高（ $P < 0.01$ ）。17 例对哌拉西林+阿米卡星初始治疗无效的患者，加用替考拉宁二线治疗后，亦获得可喜疗效，有效率达 70%（12/17）。没有观察到脓毒性休克或成人呼吸窘迫症，2 例后期死亡患者（死因为脓毒血症）都没有接受替考拉宁初始治疗^[21]。

此外，在韩国进行的一项研究，对不同剂量方案替考拉宁在中性粒细胞减少性发热患者体内的 PK/PD 进行分析。结果发现，替考拉宁（400mg q12h×3 次，接着 400mg qd）剂量方案，给药后第 1-3 天，平均谷浓度 $>10mg/L$ 的患者比例仅

36.2%，47%和 55.4%，远低于 80%的达标率。而替考拉宁（800mg q12h×3 次，接着 400mg qd）的剂量方案，给药后第 1-3 天，谷浓度达标率分别为 90.2%，92.8%和 86.1%。因此，替考拉宁（400mg q12h×3 次，接着 400mg qd）剂量方案不足以有效治疗金葡菌感染所致中性粒细胞减少性发热^[22]。

推荐剂量方案：

替考拉宁 6-12 mg/kg（相当于 800mg）q12h×3 次，接着 6-12mg/kg qd，疗程 7-14 天

4.3 菌血症和细菌性心内膜炎

感染性心内膜炎通常是细菌感染所致，不仅影响人体内自身瓣膜，越来越多的病例显示，还发生于心血管内植入物，如人工瓣膜和起搏器电极。虽然诊断和治疗水平取得巨大进步，但感染性心内膜炎的发病率居高不下，并且死亡率达到 20-30%^[18]。一旦明确诊断，糖肽类药物是感染性心内膜炎标准治疗药物^[23]。

Cepeda JA 等用于比较利奈唑胺和替考拉宁治疗严重 G+菌感染的疗效，研究包括 59 例 G+菌所致菌血症患者。替考拉宁剂量方案为 400mg q12h×3 次，接着 400mg qd，利奈唑胺为 600mg q12h。结果显示，替考拉宁组临床有效率和细菌清除率高达 81.3%（26/32）和 63%（17/27），与利奈唑胺相似（P=1.00 和 P=0.34）^[19]。

Wilson ARP 等对 101 例经替考拉宁治疗的心内膜炎患者进行疗效分析，其中 58 例为自体瓣膜感染，46 例为人工瓣膜感染。替考拉宁主要剂量方案为 400mg q12h×3 次，接着 400mg qd，平均疗程 28 天，合并使用的其他抗菌药物为吉他米星或利福平。主要致病菌为链球菌，金葡菌和表皮葡萄球菌。治疗前 80 例患者存在发热，79%患者平均在治疗后第 2 天退热。50%患者因替考拉宁治疗有效而避免手术，总生存率为 75%。多数不良反应温和，肾功能损害仅见于 5 例患者^[24]。

推荐剂量方案：

替考拉宁 6-12mg/kg（相当于 800mg）q12h×3 次，接着 6-12mg/kg qd，疗程 4-6 周

4.4 皮肤和软组织感染

皮肤及软组织感染包括毛囊炎、疖、痈、淋巴管炎、急性蜂窝织炎、烧伤创面感染、手术后切口感染及褥疮感染等。毛囊炎、疖、痈及创面感染的最常见病原菌为金葡菌，其中 MRSA 是引起皮肤软组织感染的常见病原体，临床用药中需包括对抗这些耐药株的成分。

一项大规模流行病学调查数据显示，住院患者中皮肤和软组织感染发生率和死亡率分别为 7.7%和 2.7%，其中 9.1%感染患者需要 ICU 重症监护治疗^[25]。Lang E 等进行了一项开放性、多中心研究，用于评估替考拉宁治疗皮肤和软组织感染的疗效。共纳入 64 例因皮肤和软组织感染需住院治疗的患者（80%患者状态欠佳或存在其他并发症），替考拉宁给药方式为静脉注射和/或肌肉注射，87.1%患者起始负荷剂量为 400mg d1，74.6%患者维持剂量为 200mg qd。共分离 58 株致病菌，其中金葡菌 41 株，凝固酶阴性葡萄球菌 6 株，链球菌 11 株。替考拉宁治疗后总有效率 96.8%（60/62），细菌清除率 78.7%（37/47）。不良反应仅见于 4 例，3 例为过敏反应，1 例为局部反应和转氨酶升高^[26]。因此，替考拉宁治疗皮肤和软组织感染是安全有效的^[26]。

推荐剂量方案：

替考拉宁 3-6mg/kg（相当于 200-400mg）q12h×3 次，接着 3-6mg/kg qd，疗程 7-14 天

4.5 骨和关节感染

骨与关节感染是指病原菌侵入骨组织或关节造成的感染,可分为非特异性感染和特异性感染。非特异性感染主要有急、慢性化脓性骨髓炎、化脓性关节炎以及与植入物相关的感染,即人工关节感染和内固定植入物的感染;特异性感染主要是指结核感染。病原菌侵入的途径包括血行感染、邻近部位感染蔓延以及直接种植。骨和关节感染通常需要较长时间的抗菌治疗，疗程一般为 4-6 周，发病早期需要住院治疗。虽然金葡菌是急性感染的常见致病菌，但多药耐药的凝固酶阴性葡萄球菌则是假体感染最常见的病原菌。

LeFrock J 等对 342 例经替考拉宁治疗的 G+菌感染所致骨髓炎或化脓性关节炎患者进行疗效和安全性评估。替考拉宁剂量方案为 6-12mg/kg q12h×3，接着 6-12mg/kg qd，连续治疗 4-6 周。220 例患者纳入最终评估，结果显示，急性骨髓炎，慢性骨髓炎和化脓性关节炎患者中临床治愈率分别为 90%，88.6%和 82.4%。平均治疗剂量 6mg/kg 的患者，治疗后第 1 周的谷浓度为 10mg/L，而平均治疗剂量为

12mg/kg 的患者，谷浓度达到 20mg/L。34.8%患者出现药物相关不良反应，59 例患者中断治疗。发热，寒颤和皮疹是最常见的不良反应，但多数轻微^[27]。

美国骨和关节协作组对替考拉宁治疗骨和关节感染的疗效进行研究，替考拉宁给药方式为起始负荷剂量 12mg/kg q12h×3 次，维持剂量为骨髓炎患者 6mg/kg qd iv 或 im，化脓性关节炎患者 12mg/kg qd iv 或 im。从骨髓中分离的致病菌主要为金葡菌和凝固酶阴性金葡菌等球菌属，关节液中分离的病原菌为金葡菌和表皮葡萄球菌。替考拉宁治疗后总有效率达 91.8%（90/98），37 例急性骨髓炎患者在治疗未获得治愈/改善，随后的 6 个月随访期中治愈率高达 90%，30 例慢性骨髓炎患者在治疗未被治愈/改善，随后的 6 个月随访期中治愈率达到 88%，所有化脓性关节炎患者均治愈，随后 1 个月随访观察中没有发现复发或治疗失败。不良反应轻微，且多数病例未中断治疗^[28]。

推荐剂量方案：

替考拉宁 12mg/kg（相当于 800mg）q12h×3 次，接着 6-12mg/kg qd，疗程 4-6 周

4.6 预防术后感染

感染是全关节置换术的主要问题，常伴随着严重并发症，并且因再次手术而增加医疗费用。围手术期预防性应用抗菌药物能有效避免术后伤口感染。

Nehrer S 等对替考拉宁预防髋关节置换术术后感染进行研究，111 例患者于手术前单次静脉注射 10mg/kg 替考拉宁，术后随访 14 个月，没有发现假肢深部感染。2 例患者出现浅表伤口感染，分离获得的致病菌为表皮葡萄球菌，铜绿假单胞菌和肠杆菌，无一例患者需要再次手术。手术期间替考拉宁血药浓度均达到治疗范围，其中骨髓中平均药物浓度为 6.2mg/kg，骨皮质中平均药物浓度为 7.1mg/kg，均超过 MRSA 最小抑菌浓度^[29]。

Periti P 等对替考拉宁预防骨科手术 G+菌感染进行回顾性分析，研究共包括 4 个临床对照研究，共 2233 例患者进入疗效评估。替考拉宁给药方式为 400mg 麻醉诱导期静脉推注，结果发现，经替考拉宁治疗的患者，术后早期伤口感染率为 1.1%，随访期感染率为 0.2%，药物相关不良反应为 1.0%。因此，对于存在 G+菌感染风险的骨科手术患者，替考拉宁预防性使用是恰当的选择^[30]。

随着越来越多的金葡菌和表皮葡萄球菌对头孢类和其它抗菌药物产生耐药，糖肽类抗菌药物被用于预防心胸手术术后感染。

一项多中心，双盲，随机临床研究对替考拉宁和头孢唑啉预防心胸手术术后感染的疗效进行评估，替考拉宁给药方案为 15mg/kg 围手术期单次静脉注射，术后 30 天和 6 个月，替考拉宁组胸骨深部感染率分别为 2.04%和 2.37%^[31]。

推荐剂量方案：

替考拉宁 12mg/kg（相当于 800mg）麻醉诱导期单剂量静脉注射

4.7 特殊人群的应用

4.71 儿童和新生儿 G+菌感染

感染是新生儿并发症和死亡的常见原因。Fanos V 等对若干个替考拉宁治疗新生儿 G+菌感染的临床研究进行回顾性分析，173 名新生儿经替考拉宁（10-20mg/kg/d 起始负荷剂量，接着 8-10mg/kg 维持剂量 iv 或 im）治疗后临床有效率和细菌学有效率分别达到 80-100%和 83-100%。不良反应少见^[32]。

Debbaq R 等对替考拉宁治疗儿童严重 G+菌感染进行回顾性分析，166 例确诊或疑是 G+菌感染儿童纳入最终评估，金葡菌和凝固酶阴性葡萄球菌是主要致病菌。骨关节炎和导管相关感染是主要感染源。替考拉宁治疗后治愈/改善率达到 93%，平均治疗时间为 10 天，不良反应发生率为 6%^[33]。

推荐剂量方案：

新生儿 替考拉宁 16mg/kg d1，接着 8mg/kg qd，儿童 替考拉宁 10mg/kg q12h×3 次，接着 10mg/kg qd，疗程 7-14 天。

4.72 老年 G+菌感染

MRSA 是老年患者重症感染的常见致病菌，并且持续 MRSA 相关菌血症将导致高死亡率。Lin SH 等比较万古霉素和替考拉宁治疗老年患者持续 MRSA 相关菌血症的疗效。结果发现，替考拉宁治疗后 MRSA 相关死亡率和 30 天死亡率分别为 28.6%和 50%，与万古霉素相似^[34]。

Rosina R 等对替考拉宁在老年伴轻度肾功能不全患者体内的谷浓度曲线进行分析，最终 9 例患者药代动力学数据纳入研究。替考拉宁剂量方案为 6mg/kg d1，接着 3mg/kg qd，给药后 14 天，谷浓度才达到 9.4mg/L；而替考拉宁剂量方案为 6mg/kg d1-4，接着 3mg/kg qd，给药后 3 天，谷浓度即达到稳态。可见，为达到有效治疗浓度，老年患者无须调整起始负荷剂量，可根据肌酐清除率调整维持剂量^[35]。

推荐剂量方案：

替考拉宁 6-12mg/kg（相当于 400-800mg）q12h×3 次，接着 6-12mg/kg qd，疗程 7-14 天

4.73 肾功能不全患者，需要根据患者的肌酐清除率来调整维持剂量

Falcoz C 等对替考拉宁在肾功能不全患者体内药代动力学数据进行分析。21 例受试者分为 3 组，1 组肾功能正常的健康志愿者（7 例），2 组中度肾功能不全患者（6 例，CLcr 48-64 ml/min/1.73m²），3 组严重肾功能不全患者（6 例，5-22 ml/min/1.73m²），所有入选研究的患者均无感染。替考拉宁 3 mg/kg iv 后，连续 120h 监测药物在血液和尿液中的分布，结果显示，肾功能受损并不改变替考拉宁的血药浓度模型或药物体内分布，但肾脏清除率显著降低（1-3 组分别为 9.3，3.2，0.6ml/h/kg），尿液中原型排出的药物比例显著降低（1-3 组分别为 50%，21%，5%），而药物半衰期延长（1-3 组分别为 62h，96h 和 111h）。因此建议，对于中度和重度肾功能不全的感染患者，6mg/kg qd 的维持剂量给药间隔应调整为 qod 或 q3d^[36]。

为了确定替考拉宁在长期血液透析患者中合适的剂量方案，Papaioannou MG 等在 7 名患者血透结束后，分别静脉注射 5mg/kg 和 10mg/kg 替考拉宁。结果发现，接受 5mg/kg 剂量的患者 Cmax 和 AUC 低于 10mg/kg 患者，但是平均药物半衰期，平均药物清除率和药物分布容积两者相似。替考拉宁在透析液中几乎未检出。给予 5mg/kg 替考拉宁，谷浓度高于 10mg/L 时间持续 24h，而给予 10mg/kg，谷浓度高于 10mg/L 时间持续 48h，因此建议对于治疗长期血液透析患者 G+ 菌感染，应给予 10mg/kg 替考拉宁，给药间隔为 qod 或 q3d^[37]。

5 替考拉宁推荐剂量汇总^[4]

适应症	起始负荷剂量方案*	维持剂量方案*
中-重度耐药 G+ 菌感染*		
成人或肾功能正常的老年患者	6-12mg/kg q12h×3 次 iv	6-12mg/kg qd iv
轻度肾功能不全患者 [▲]	6-12mg/kg q12h×3 次 iv	6-12mg/kg q48h iv
严重肾功能不全或透析治疗患者 [▲]	6-12mg/kg q12h×3 次 iv	6-12mg/kg q72h iv
新生儿	16mg/kg iv	8mg/kg qd iv
2 个月以上儿童	10mg/kg q12h×3 次 iv	10mg/kg qd iv
预防术后感染		
骨科或血管手术	6-12mg/kg iv	
心胸手术	12mg/kg iv	

* 400mg 和 800mg 标准剂量分别相当于 6mg/kg 及 12mg/kg 平均剂量，如病人体重超过 85kg 建议用相同治疗方案按公斤/体重给药

• 中度耐药 G+ 菌感染，如皮肤和软组织感染，泌尿系统感染，呼吸道感染等；重度耐药 G+ 菌感染，如骨和关节感染，脓毒血症，心内膜炎等

▲ 轻度肾功能不全：Ccr 10-50 ml/min，严重肾功能不全或透析治疗患者：Ccr <10ml/min

6 总结

替考拉宁的谷浓度与临床疗效密切相关，起始负荷剂量方案能确保达到治疗相关谷浓度。对于多数患者，替考拉宁起始负荷剂量方案 (6 mg/kg q12h×3 次，接着 6 mg/kg qd) 能达到有效治疗谷浓度 ($\geq 10\text{mg/L}$)。较高的负荷剂量(12 mg/kg q12h×3 次) 对某些患者是必须的，如 VAP，中性粒细胞减少性发热，骨和关节感染等，可避免延误治疗。药物清除率会因肾功能受损而减少，因此给予起始负荷剂量后，应根据肾功能受损的程度调整维持剂量给药间隔，如 qod 或 q3d。此外，围手术期单次静脉注射 12mg/kg 替考拉宁对预防骨科手术或心胸手术后感染是合适的选择。在应用替考拉宁时，无须为了避免不良反应而监测血药浓度，但对于某些疗效欠佳的患者，检测血药浓度可以提高临床有效率。

参考文献

- [1]何礼贤, 耐药革兰氏阳性球菌的医院流行病学及感染控制, 国外医药抗生素分册 2003; 24(3):103-7
- [2]Crum NF, Lee RU, Thornton SA et al, Fifteen-Year Study of the Changing Epidemiology of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus. The American Journal of Medicine 2006;119:943-951
- [3]耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染防治专家共识, 中华实验和临床感染病杂志 2011;5(3):66-72
- [4]Leclercq R, Canton R, Brown D. F. J, et al. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing, Clin Microbiol Infect 2013; 19: 141-160
- [5]Tascini C, Flammini S, Leonildi A, et al. Comparison of teicoplanin and vancomycin in vitro activity on clinical isolates of Staphylococcus aureus. J Chemother 2012 A;24(4):187-90.
- [6] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing 2010 M100-S20 Vol 30 No.1 P66
- [7]替考拉宁说明书
- [8]何礼贤, 潘珏, 陈世耀等, 替考拉宁治疗革兰阳性球菌感染的临床研究, 中华内科杂志 2005;44(5):337-341
- [9] Hyatt JM, McKinnon PS, Zimmer GS et al. The importance of pharmacokinetic/ pharmacodynamic surrogate markers to outcome. Focus on antibacterial agents. Clin Pharmacokinet. 1995 Feb;28 (2): 143-60.
- [10] Chambers HF, Kennedy S. Effects of dosage, peak and trough concentrations in serum, protein binding, and bactericidal rate on efficacy of teicoplanin in a rabbit model of endocarditis. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 510-4.
- [11] 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 Antimicrob Chemother. 2003 Apr; 51(4): 941-5.
- [12] Wilson AP. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin. Clin Pharmacokinet. 2000 Sep; 39 (3): 167-83.
- [13] Wang JT, Liao HI, Wu Lin FL et al. Loading dose required to achieve rapid therapeutic teicoplanin trough plasma concentration in patients with multidrug-resistant gram-positive infections. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2012 May;110 (5): 416-20.
- [14] Pea F, Viale P, Candoni A et al. Teicoplanin in patients with acute leukaemia and febrile neutropenia: a special population benefiting from higher dosages. Clin Pharmacokinet. 2004;43(6):405-15.

- [15] Niwa T, Imanishi Y, Ohmori T et al. Significance of individual adjustment of initial loading dosage of teicoplanin based on population pharmacokinetics. *Int J Antimicrob Agents*. 2010 May;35 (5): 507-10. Epub 2010 Feb 24.
- [16] Sunakawa K, Nonoyama M, Fujii R et al. Pharmacokinetic and clinical studies on teicoplanin for sepsis by methicillin-cephem resistant *Staphylococcus aureus* in the pediatric and neonate field. *Jpn J Antibiot*. 2002 Oct; 55 (5): 656-77.
- [17] Wolter K, Claus M, Wagner K, et al. Teicoplanin pharmacokinetics and dosage recommendations in chronic hemodialysis patients and in patients undergoing continuous veno-venous hemodialysis. *Clin Nephrol* 1994; 42: 389-97.
- [18] Sato M, Chida K, Suda T et al. Recommended initial loading dose of teicoplanin, established by therapeutic drug monitoring, and outcome in terms of optimal trough level. *J Infect Chemother*. 2006 Aug;12(4):185-9.
- [19] Cepeda JA, Whitehouse T, Cooper B et al. Linezolid versus teicoplanin in the treatment of Gram-positive infections in the critically ill: a randomized, double-blind, multicentre study. *J Anti Chem* (2004) 53,345-355.
- [20] Mimoz O, Rolland D, Marchand S et al. Steady-state trough serum and epithelial lining fluid concentrations of teicoplanin 12 mg/kg per day in patients with ventilator- associated pneumonia. *Intensive Care Med* (2006)32: 775-779.
- [21] Micozzi A, Venditti M, Amadori S et al. Teicoplanin in the treatment of gram- positive bacteraemia in neutropenic patients. *Br J Haematol*.1990 Dec; 76 Suppl 2: 19-23.
- [22] Ahn BJ, Yim DS, Lee DG et al. Teicoplanin Dosing Strategy for Treatment of *Staphylococcus aureus* in Korean Patients with Neutropenic Fever. *Yonsei Med J* (2011) 52(4):616-623.
- [23] Westphal N, Plicht B, Naber C. Infective endocarditis— prophylaxis,diagnostic criteria, and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2009 Jul;106(28-29):481-9; quiz 490. Epub 2009 Jul 13.Review.
- [24] Wilson AP, Gaya H. Treatment of endocarditis with teicoplanin: a retrospective analysis of 104 cases. *J Antimicrob Chemother*. 1996 Sep; 38 (3): 507-21.
- [25] Shen JN, Lu Chin-Li. Skin and soft tissue infections in hospitalized and critically ill patients: a nationwide population-based study. *BMC Infect Dis*. 2010; 10: 151.

- [26] Lang E, Foldes M, Marghescu S. Teicoplanin in the treatment of skin and soft tissue infections: results of a multicentre study. *Infection*. 1991 May-Jun; 19(3): 190-4.
- [27] LeFrock J, Ristuccia A. Teicoplanin in the treatment of bone and joint infections: An open study. *J Infect Chemother*. 1999 Mar;5(1): 32-39.
- [28] LeFrock JL, Ristuccia AM, Ristuccia PA et al. Teicoplanin in the treatment of bone and joint infections. Teicoplanin Bone and Joint Cooperative Study Group, USA. *Eur J Surg Suppl*. 1992;(567):9-13.
- [29] Nehrer S, Thalhammer F, Schwameis E et al. Teicoplanin in the prevention of infection in total hip replacement. *Arch Orthop Trauma Surg*. 1998;118(1-2): 32-6.
- [30] Periti P. Antimicrobial prophylaxis in orthopaedic surgery: the role of teicoplanin. *J Antimicrob Chemother*. 1998 41 ,329-340.
- [31] Saqinur R, Croteau D, Bergeron MG. Comparative efficacy of teicoplanin and cefazolin for cardiac operation prophylaxis in 3027 patients. The ESPRIT Group. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000 Dec;120(6):1120-30.
- [32] Fanos V, Kacet N, Mosconi G. A review of teicoplanin in the treatment of serious neonatal infections. *Eur J Pediatr*. 1997 Jun;156(6):423-7.
- [33] Debbaq R, Paqanini H, Gomez S et al. Role of teicoplanin in the ambulatory treatment of infections in children due to gram-positive microorganisms. *Medicina*. 2002;62 Suppl 2:48-51.
- [34] Lin SH, Lai CC, Tan CK et al. Comparative efficacy of vancomycin and teicoplanin in the treatment of hospitalised elderly patients with persistent meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia. *Int J Antimicrob Agents*. 2011 Feb;37(2): 179-81.
- [35] Rosina R, Villa G, Danese A et al. Pharmacokinetics of teicoplanin in the elderly. *J Anti Chem* (1998) 21, Suppl. A, 39-45.
- [36] Falcoz C, Ferry N, Pozet N et al. Pharmacokinetics of teicoplanin in renal failure. *Antimicrob Agents Chemother*. 1987 Aug; 31(8): 1255-62.
- [37] Papaioannou MG, Marinaki S, Pappas M et al. Pharmacokinetics of teicoplanin in patients undergoing chronic haemodialysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2002 Mar;19(3): 233-6.