

# 重症感染患者使用不同剂量替考拉宁的血药浓度达标情况及其影响因素分析<sup>△</sup>

朱虚阳<sup>1,2\*</sup>, 王伟娇<sup>1,2</sup>, 刘文凯<sup>1,2</sup>, 秦侃<sup>1,2#</sup> (1. 安徽医科大学药学院, 合肥 230032; 2. 安徽医科大学第三附属医院药学部, 合肥 230061)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)03-0301-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.03.010



**摘要** 目的:探讨不同剂量替考拉宁在重症感染患者中的血药浓度分布特征、达标情况及影响血药浓度的相关因素。方法:回顾分析2021年12月至2023年12月该院使用替考拉宁的63例重症感染患者及其106份血样,按给药剂量分为标准剂量组(400 mg)33例和高剂量组(800 mg)30例,采用高效液相色谱法测定替考拉宁血药浓度,采用多元线性回归分析影响替考拉宁血药浓度的相关因素。结果:替考拉宁平均血药浓度为(13.91±11.53) μg/mL,仅54.72%的患者(58例次/106例次)血药浓度在治疗窗范围内。标准剂量组、高剂量组患者替考拉宁平均血药浓度分别为(10.19±8.59)、(17.34±12.85) μg/mL,两组的差异有统计学意义( $P<0.05$ )。标准剂量组、高剂量组患者替考拉宁的血药浓度达标率分别为43.14%(22例次/51例次)、65.45%(36例次/55例次),两组的差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗期间,所有患者的不良反应发生率为22.22%(14/63),标准剂量组患者的不良反应发生率为24.24%(8/33),高剂量组患者的不良反应发生率为20.00%(6/30),两组的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。多元线性回归分析显示,肾小球滤过率、给药剂量、白蛋白水平和性别对替考拉宁血药浓度具有显著影响。结论:为了确保血药浓度保持在治疗窗内,应根据患者的感染情况和肾功能实施个体化的负荷剂量给药,以提高替考拉宁在重症感染患者中的治疗效果。

**关键词** 替考拉宁; 血药浓度; 血药浓度监测; 影响因素

## Blood Concentration and Influencing Factors of Different Doses of Teicoplanin in Patients with Severe Infection<sup>△</sup>

ZHU Xuyang<sup>1,2</sup>, WANG Weijiao<sup>1,2</sup>, LIU Wenkai<sup>1,2</sup>, QIN Kan<sup>1,2</sup> (1. School of Pharmacy, Anhui Medical University, Hefei 230032, China; 2. Dept. of Pharmacy, the Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230061, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the distribution characteristics, compliance rate and influencing factors of blood concentration of different doses of teicoplanin in patients with severe infection. **METHODS:** A total of 63 patients with severe infection received ticlopidine and 106 blood samples in the hospital from Dec. 2021 to Dec. 2023 were retrospectively analyzed, which were divided into 33 cases in the standard-dose group (400 mg) and 30 cases in the high-dose group (800 mg) according to administration dosage. High-performance liquid chromatography was used to determine the blood concentration of ticlopidine, and multivariate linear regression was used to analyze the correlation factors affecting the blood concentration of ticlopidine. **RESULTS:** The average blood concentration of ticlopidine was (13.91±11.53) μg/mL, and only 54.72% of the patients (58 samples/106 samples) had blood concentrations within the therapeutic window. The average blood concentration of ticlopidine in standard-dose group and high-dose group was respectively (10.19±8.59) μg/mL and (17.34±12.85) μg/mL, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). The compliance rate of blood concentration of ticlopidine in standard-dose group and high-dose group was respectively 43.14% (22 samples/51 samples) and 65.45% (36 samples/55 samples), with statistically significant difference ( $P<0.05$ ). During treatment, the incidence of adverse drug reactions was 22.22% (14/63) in all patients, 24.24% (8/33) in the standard-dose group, and 20.00% (6/30) in the high-dose group, the difference between two groups was not statistically significant ( $P>0.05$ ). Multiple linear regression analysis showed that glomerular filtration rate, administration dosage, albumin level and gender had significant effects on the blood concentration of ticlopidine. **CONCLUSIONS:** To ensure that blood concentration remains within the therapeutic window, individualized loading

△ 基金项目:2021年省医疗卫生重点专科建设项目(No.皖卫函[2021]273号)

\* 硕士研究生。研究方向:临床药学。E-mail:1425465066@qq.com

# 通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。E-mail:qinkan99@163.com

dose should be implemented based on patients' infection and renal function to improve the therapeutic efficacy of ticlopidine in patients with severe infection.

**KEYWORDS** Teicoplanin; Blood concentration; Therapeutic drug monitoring; Influencing factor

近年来,随着细菌的进化和抗菌药物的滥用,导致细菌产生耐药性,例如耐药机制非常复杂的金黄色葡萄球菌,因此,细菌耐药性成为临床抗菌药物使用的一大难题<sup>[1]</sup>。抗微生物药物耐药性(antimicrobial resistance, AMR)流行病学的研究进展是对2019年细菌AMR负担的全球估计发现,在当年因细菌感染导致的约890万例死亡中,127万例死亡可归因于AMR,495万例死亡与AMR相关。此外,这些死亡中有超过10万例是由耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)引起的<sup>[2]</sup>。万古霉素是全球用于治疗MRSA感染的标准药物<sup>[3]</sup>。但是万古霉素会导致急性肾损伤,所以在日本管理和治疗MRSA引起的感染的实践指南中,推荐替考拉宁作为万古霉素的替代药物。研究发现,替考拉宁与万古霉素的临床疗效相似,但在肾毒性和皮疹方面更具有优势<sup>[4-5]</sup>;且替考拉宁的不良反(耳毒性和红人综合征等)发生率低于万古霉素<sup>[6]</sup>。

替考拉宁与血浆白蛋白的结合率高达90%~95%,分布容积低,消除半衰期很长(40~100 h),因此需要给予负荷剂量快速达到稳定的血清浓度<sup>[7]</sup>。替考拉宁主要通过肾脏消除代谢,静脉给药后仅有2%~3%的剂量被代谢,因此血药浓度差异大,建议对替考拉宁实施血药浓度监测,以确保疗效和安全性<sup>[8]</sup>。研究表明,替考拉宁的血清浓度差异很大,可能是由于人群特征,如年龄、基础疾病(如白血病)、肾功能、血清白蛋白(ALB)和替考拉宁个体化给药剂量等因素,这些差异性可能导致临床结局的差异<sup>[9]</sup>。一般认为,成功治疗金黄色葡萄球菌败血症应维持替考拉宁血药谷浓度( $C_{\min}$ ) $>10 \mu\text{g}/\text{mL}$ ,而深部感染如心内膜炎、骨关节感染和骨髓炎则需要 $C_{\min} > 20 \mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>[10]</sup>。另一方面,已证实替考拉宁 $C_{\min} \geq 20 \mu\text{g}/\text{mL}$ 的患者中观察到肝功能异常,因此,确定替考拉宁 $C_{\min}$ 的目标治疗范围以确保疗效和安全性非常重要。本研究回顾性分析我院替考拉宁血药浓度的分布及达标情况,并分析不同替考拉宁剂量对 $C_{\min}$ 的主要影响因素。因替考拉宁主要经肾脏排出,所以本研究主要监测肾功能等相关生化检查指标进行分析,为重症感染患者使用替考拉宁提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

本研究对象为2021年12月至2023年12月于我院接受替考拉宁治疗并进行血药浓度监测的重症感染患者。纳入标准:符合替考拉宁治疗适应证的重症感染住院患者;患者至少检测1次替考拉宁 $C_{\min}$ ;医院HIS系统中患者信息及其他需要收集的资料完整。排除标准:年龄 $<18$ 岁者;对本研究药物过敏者;住院期间使用替考拉宁不足3 d者;未进行替考拉宁血药浓度监测者;用药期间其他临床数据收集不全者。共纳入63例患者,其中男性39例,女性24例;年龄为19~93岁,平均年龄为(65.54±17.6)岁。按给药剂量分为标准剂量组( $G_{400 \text{ mg}}$ 组)33例和高剂量组( $G_{800 \text{ mg}}$ 组)30例;感染类型:肺部感染22例,导管感染19例,其他感染22例。两组患者的一般资料

比较见表1。

表1 两组患者的一般资料比较

项目	$G_{400 \text{ mg}}$ 组( $n=33$ )	$G_{800 \text{ mg}}$ 组( $n=30$ )	$P$
性别(男性/女性)/例	18/15	21/9	0.049
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	68.67±15.29	62.10±19.52	0.14
肺部感染/例	14	8	0.19
导管感染/例	13	6	0.094
其他感染/例	8	14	0.062

### 1.2 给药方案

所有患者均给予注射用替考拉宁(规格:200 mg)。 $G_{400 \text{ mg}}$ 组患者每12 h给予400 mg负荷剂量,连续3次。 $G_{800 \text{ mg}}$ 组患者每12 h给予800 mg负荷剂量,连续3次; $G_{400 \text{ mg}}$ 、 $G_{800 \text{ mg}}$ 组患者的维持剂量分别为400、800 mg,1日1次。根据肾功能情况及时调整患者用药剂量与治疗方案。

### 1.3 血药浓度测定方法与血样采集

色谱柱为Waters System- $C_{18}$ 色谱柱(250 mm×4.6 mm, 5  $\mu\text{m}$ );流动相为乙腈-0.01 mol/L的 $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ 缓冲液( $V:V=25:75$ , $\text{H}_3\text{PO}_4$ 调pH为2.8);流速为1.0 mL/min;患者给药第3日或给药后3 d(剂量维持期),在给药前30 min内,采集静脉血4 mL并置于含EDTA的采血管中,随后在室温(25  $^{\circ}\text{C}$ )下以3 000 r/min离心10 min,以提取血清进行后续处理,采用高效液相色谱法进行检测。

### 1.4 资料收集

收集患者临床资料:(1)一般资料,包括性别、年龄、身高和体重等;(2)药物联合使用情况;(3)替考拉宁使用情况,包括给药剂量及给药时间等;(4)替考拉宁血药浓度;(5)生化检查指标,包括用药期间的降钙素原(PCT)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT)、总胆红素(TBIL)、总蛋白(TP)、ALB、白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分比(NEU)和C反应蛋白(CRP)等。记录治疗过程中发生的不良反应,包括肾功能损伤、肝功能损伤、血小板减少症和中性粒细胞缺乏症等。

### 1.5 统计学方法

使用统计软件SPSS 27.0进行数据分析与处理。计数资料以频数和百分比表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;对于符合正态分布的计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,运用独立样本 $t$ 检验进行分析。首先采用单因素相关分析筛选出潜在影响替考拉宁血药浓度的因素,随后对这些因素进行多元线性回归分析,以进一步识别主要影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者的生化指标水平

患者的生化指标水平见表2。

### 2.2 替考拉宁血药浓度

63例患者共进行血药浓度监测106例次。结果显示,替考拉宁的平均 $C_{\min}$ 为(13.91±11.53)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,具体分布情况见表3。 $G_{400 \text{ mg}}$ 患者组(51例次)中,替考拉宁的平均 $C_{\min}$ 为

表2 患者的生化指标水平

项目	均值( $\bar{x}\pm s$ )	最大值	最小值
PCT/(ng/mL)	6.81±38.80	128.00	0.05
Cr/( $\mu\text{mol/L}$ )	339.12±333.39	1 222.00	0.28
BUN/(mmol/L)	13.86±10.12	41.70	0.08
ALT/(U/L)	35.55±33.84	170.00	0.60
AST/(U/L)	32.77±38.18	208.38	8.00
GGT/(U/L)	32.33±26.09	142.30	8.90
TBIL/( $\mu\text{mol/L}$ )	10.52±6.77	37.90	2.70
TP/(g/L)	59.65±10.34	94.29	34.64
ALB/(g/L)	33.15±7.18	47.90	10.50
WBC/( $\times 10^9/L$ )	8.94±10.06	69.14	0.13
NEU/%	15.57±24.03	91.30	0.01
红细胞计数/( $\times 10^{12}/L$ )	2.82±0.90	5.52	0.97
血小板计数/( $\times 10^9/L$ )	136.21±123.20	692.20	2.00
血红蛋白/(g/L)	83.43±28.41	159.00	12.00
CRP/(mg/L)	59.95±53.76	296.40	1.11
肾小球滤过率/[ $\text{mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{m}^2)$ ]	54.95±49.74	158.20	4.15

(10.19±8.59)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 范围为 0.60~38.80  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ;  $G_{800\text{mg}}$  患者组 (55 例次) 中, 替考拉宁的平均  $C_{\text{min}}$  为 (17.34±12.85)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 范围为 0.35~74.60  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。分析结果表明,  $G_{400\text{mg}}$  组与  $G_{800\text{mg}}$  组患者的替考拉宁  $C_{\text{min}}$  比较, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。不同剂量组患者  $C_{\text{min}}$  监测结果见图 1。

表3 替考拉宁血药浓度分布情况

项目	例次数	替考拉宁血药浓度		
		均值/( $\bar{x}\pm s, \mu\text{g}/\text{mL}$ )	最低值/( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	最高值/( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
<10 $\mu\text{g}/\text{mL}$	48	5.09±2.98	0.35	9.73
10~<15 $\mu\text{g}/\text{mL}$	19	12.66±1.21	10.55	14.40
15~<20 $\mu\text{g}/\text{mL}$	14	17.79±1.36	15.30	19.83
$\geq 20 \mu\text{g}/\text{mL}$	25	29.61±11.83	20.30	74.60
合计	106	13.91±11.53	0.35	74.60

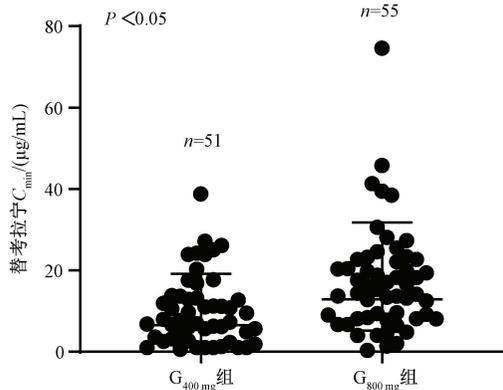


图1 替考拉宁血药浓度监测结果分布

$G_{400\text{mg}}$  组、 $G_{800\text{mg}}$  组患者的替考拉宁  $C_{\text{min}}$  达标率 (即  $C_{\text{min}} > 10 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) 分别为 43.14% (22/51)、65.45% (36/55), 两组的差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。  $G_{400\text{mg}}$  组患者中, 有 29 例次 (占 56.86%) 的  $C_{\text{min}} < 10 \mu\text{g}/\text{mL}$ , 11 例次 (占 21.57%) 的  $C_{\text{min}}$  为 10~<15  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 3 例次 (占 5.88%) 的  $C_{\text{min}}$  为 15~<20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 8 例次 (占 15.69%) 的  $C_{\text{min}} \geq 20 \mu\text{g}/\text{mL}$ ;  $G_{800\text{mg}}$  组患者中, 有 19 例次 (占 34.55%) 的  $C_{\text{min}} < 10 \mu\text{g}/\text{mL}$ , 8 例次 (占 14.55%) 的  $C_{\text{min}}$  为 10~<15  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 11 例次 (占 20.00%) 的  $C_{\text{min}}$  为 15~<20  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 17 例次 (占 30.91%) 的  $C_{\text{min}} \geq 20 \mu\text{g}/\text{mL}$ , 见图 2。

### 2.3 不良反应发生情况

整个治疗期间, 患者的不良反应发生率为 22.22%

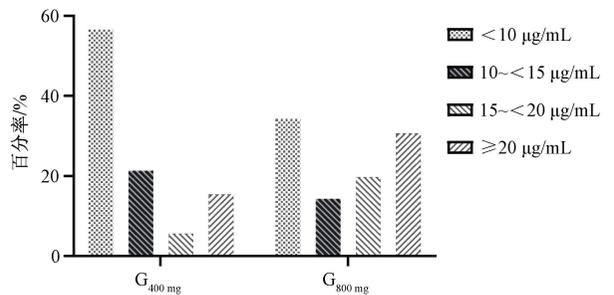


图2 两组患者替考拉宁血药浓度达标情况

(14/63);  $G_{400\text{mg}}$  组患者不良反应发生率为 24.24% (8/33),  $G_{800\text{mg}}$  组患者不良反应发生率为 20.00% (6/30), 两组的差异无统计学意义 ( $P=0.884$ ), 见表 4。

表4 替考拉宁不良反应发生情况[例(%)]

组别	肾功能损伤	肝功能损伤	血小板减少症	中性粒细胞缺乏症	合计
$G_{400\text{mg}}$ 组( $n=33$ )	4 (12.12)	1 (3.03)	2 (6.06)	1 (3.03)	8 (24.24)
$G_{800\text{mg}}$ 组( $n=30$ )	2 (6.67)	1 (3.33)	1 (3.33)	2 (6.67)	6 (20.00)

### 2.4 替考拉宁血药浓度单因素相关性分析

本研究分析了替考拉宁的  $C_{\text{min}}$  与性别、年龄、给药剂量等一般资料及实验室检查参数之间的相关性, 结果显示, 替考拉宁的  $C_{\text{min}}$  与性别 ( $P<0.001$ )、给药剂量 ( $P<0.001$ )、Cr ( $P<0.001$ )、BUN ( $P<0.001$ )、GGT ( $P=0.025$ )、肾小球滤过率 ( $P=0.005$ )、TBIL ( $P=0.001$ )、ALB ( $P=0.035$ ) 和 NEU ( $P=0.027$ ) 存在显著相关性; 与住院时间、CRP 及血红蛋白等实验室检查项目无相关性 ( $P>0.05$ ), 见表 5。

表5 替考拉宁的  $C_{\text{min}}$  与各指标的相关性分析

影响因素	相关系数	$R^2$	$P$
性别	0.827	0.684	<0.001
年龄	-0.209	0.044	0.100
给药剂量	0.842	0.709	<0.001
住院时间	0.173	0.300	0.175
PCT	-0.050	0.003	0.701
Cr	0.628	0.394	<0.001
BUN	0.502	0.252	<0.001
ALT	-0.110	0.012	0.389
AST	-0.066	0.004	0.605
GGT	-0.283	0.080	0.025
肾小球滤过率	0.348	0.121	0.005
TBIL	-0.405	0.164	0.001
TP	0.197	0.039	0.122
ALB	0.266	0.071	0.035
CRP	0.099	0.010	0.441
WBC	-0.044	0.002	0.732
NEU	-0.278	0.077	0.027
红细胞计数	0.076	0.006	0.555
血小板计数	0.034	0.001	0.789
血红蛋白	0.017	0.000	0.897

### 2.5 替考拉宁血药浓度影响因素的多元线性回归分析

根据单因素分析的结果进行筛选, 进一步对影响替考拉宁血药浓度的相关因素进行多元线性回归分析。结果表明, 给药剂量 ( $P<0.001$ )、肾小球滤过率 ( $P=0.009$ )、性别 ( $P=0.008$ ) 和 ALB ( $P=0.029$ ) 与替考拉宁血药浓度存在显著相关性, 得到回归方程  $Y = -6.233 + 4.263 X_1 (\text{剂量}) + 2.485 X_2 (\text{性别}) + 0.014 X_3 (\text{肾小球滤过率}) + 0.077 X_4 (\text{ALB})$ , 见表 6。

### 3 讨论

替考拉宁是治疗 MRSA 的首选药物之一, 其血药浓度与

表 6 替考拉宁血药浓度影响因素的多元线性回归分析

影响因素	相关系数	标准差	t	P
性别	2.485	0.298	2.765	0.008
给药剂量	4.263	0.526	5.068	<0.001
肾小球滤过率	0.014	0.169	2.689	0.009
ALB	0.077	0.136	2.237	0.029

临床疗效之间密不可分,由于蛋白结合率高,分布容积低,接近人体细胞外液,绝大部分以原型药经肾脏排出,其消除半衰期长,难以达到有效治疗浓度。专家共识指南建议,治疗一般感染时,替考拉宁血清  $C_{\min}$  >10 mg/L 时可以发挥有效的抗菌作用,而治疗严重感染或深部感染时需要达到  $\geq 15$  mg/L,甚至 20 mg/L 以上<sup>[11]</sup>。然而,重症患者通常伴随有器官功能不全、低蛋白血症或接受肾替代治疗等情况,这些因素可能会影响替考拉宁在体内的分布和代谢。因此,对替考拉宁进行血药浓度监测,可以为剂量调整提供指导,从而提高临床疗效。

### 3.1 不同给药剂量组替考拉宁 $C_{\min}$ 的差异

本研究按照不同给药剂量将入组的 63 例患者分为  $G_{400\text{mg}}$  组、 $G_{800\text{mg}}$  组。结果显示,106 例次替考拉宁血药浓度监测中,48 例次低于有效治疗浓度,不达标率高达 45.28%,其中  $G_{400\text{mg}}$  组不达标率 (56.86%) 远高于  $G_{800\text{mg}}$  组 (34.54%)。由此可见,采用常规剂量 (负荷 400 mg) 给药,仍有 56.86% 的感染患者替考拉宁血药浓度未达到有效浓度。并且  $G_{400\text{mg}}$  组患者替考拉宁的平均  $C_{\min}$  为 (10.19 ± 8.59)  $\mu\text{g/mL}$ , 在 0.60 ~ 38.80  $\mu\text{g/mL}$  范围波动;  $G_{800\text{mg}}$  组患者替考拉宁的平均  $C_{\min}$  为 (17.34 ± 12.85)  $\mu\text{g/mL}$ , 在 0.35 ~ 74.60  $\mu\text{g/mL}$  范围波动。本研究发现,增加替考拉宁负荷剂量可以显著提高替考拉宁血药浓度及达标率,改善治疗效果。因此,为了确保替考拉宁能发挥治疗作用,达到有效治疗浓度,建议根据患者的感染情况及身体各项指标情况在治疗早期给予足够的负荷剂量。有文献报道,需要达到 15  $\mu\text{g/mL}$  的  $C_{\min}$ , 才能获得替考拉宁对 MRSA 感染的高临床疗效,因此建议将 15 ~ 30  $\mu\text{g/mL}$  作为新的靶点范围<sup>[12]</sup>。如果以 15  $\mu\text{g/mL}$  为新的  $C_{\min}$ , 按照原给药方案给药,替考拉宁的血药浓度达标率将进一步降低。

### 3.2 替考拉宁血药浓度影响因素分析

单变量分析结果显示,性别、给药剂量、Cr、BUN、GGT、肾小球滤过率、NEU 和 TBIL 水平对替考拉宁血药浓度可能造成影响。将上述变量纳入逐步多元线性回归模型,结果表明,性别、给药剂量、ALB 水平和肾小球滤过率是影响替考拉宁  $C_{\min}$  的关键因素,与 Fu 等<sup>[13]</sup>、贾萌萌等<sup>[14]</sup> 研究的影响因素分析结果一致。Strenger 等<sup>[15]</sup> 在研究中发现,青春期女孩的有效血药浓度达标率要高于男孩,推测性别的差异可能与蛋白结合、组织分布或肾排泄方面有关,提出性别也对替考拉宁药物浓度存在影响。

给药剂量、肾小球清除率及 ALB 水平也是影响替考拉宁血药浓度的主要因素<sup>[14]</sup>。本研究发现,使用替考拉宁治疗过程中,  $G_{800\text{mg}}$  组患者的平均血药浓度显著高于  $G_{400\text{mg}}$  组,主要是剂量与药动学差异导致。替考拉宁血药浓度受个体差异及身体机能等多方面影响,并且有研究证明性别、年龄、肌酐清除率和血清 ALB 水平也是影响血药浓度的关键因素<sup>[16]</sup>。提高负荷剂量后,患者的  $C_{\min}$  达标率较高,从而临床疗效有所提高,临床结局得到改善<sup>[17]</sup>。上述研究结果体现了在使用替考

拉宁治疗过程中监测血药浓度的重要性。

由于替考拉宁属于高蛋白结合率的抗菌药物,因此,在患有低蛋白血症的患者中,由于替考拉宁游离部分的增加,药物清除可能会增加,影响抗感染的治疗效果<sup>[18]</sup>。在危重患者中进行的一项早期研究结果显示,替考拉宁清除量与 ALB 水平之间存在显著的负相关<sup>[19]</sup>。事实上,在不同患者群体中,未与血浆蛋白结合的替考拉宁比例可能有很大的差异。呼吸机相关肺炎和严重低蛋白血症 (中位 ALB 水平为 1.6 g/dL) 患者游离替考拉宁的比例为 8% ~ 42%<sup>[20]</sup>; 而低蛋白血症患者 (中位 ALB 水平为 2.9 g/dL) 患者的游离替考拉宁比例为 3.4% ~ 18.8%<sup>[21]</sup>。一般来说,替考拉宁的游离部分越多,药物清除量就越高。一项多变量分析研究发现,严重的低蛋白血症 (血浆白蛋白 < 2.2 g/dL) 可能是替考拉宁  $C_{\min}$  降低的 1 个重要危险因素<sup>[22]</sup>。因此,对于低蛋白血症患者,要谨慎选择抗菌药物和剂量。相关分析结果发现,替考拉宁血药浓度与患者肾功能情况相关,其中与肾小球滤过率、肌酐清除率有较大关联。对于重症感染患者,使用 8 ~ 12 mg/kg 为起始负荷剂量的替考拉宁可以较快达到有效  $C_{\min}$ , 尤其是肾小球滤过率  $\geq 60\text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{ m}^2)$  的患者达标率更高<sup>[23]</sup>。当肌酐清除率  $\geq 130\text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{ m}^2)$  达到肾功能亢进时,表现为肾小球滤过率升高,此时会严重影响经肾脏排泄的药物的血药浓度,进而影响治疗情况<sup>[24]</sup>。

本研究缺少替考拉宁血药浓度监测后对替考拉宁用药方案的调整信息及后续的血药浓度监测,缺少对替考拉宁血药浓度与药物联合应用之间的相关性的考虑。本研究的影响因素分析旨在为一些不具备血药浓度监测条件的医疗机构使用替考拉宁剂量提供参考,建议关注感染患者的低蛋白血症及肾小球滤过率情况,对药物的选择及使用剂量进行个体化给药,提高临床使用替考拉宁治疗感染的疗效。

### 参考文献

- [1] LAXMINARAYAN R, DUSE A, WATTAL C, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions [J]. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(12): 1057-1098.
- [2] Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis [J]. *Lancet*, 2022, 399(10325): 629-655.
- [3] BROWN N M, BROWN E M. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): updated guidelines from the UK [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2021, 76(6): 1377-1378.
- [4] KATO-HAYASHI H, NIWA T, OHATA K, et al. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin in febrile neutropenic patients receiving hematopoietic stem cell transplantation [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2019, 44(6): 888-894.
- [5] KAUR J, MIR T, DIXIT P, et al. The use of vancomycin versus teicoplanin in treating febrile neutropenia: a meta-analysis and systematic review [J]. *Cureus*, 2021, 13(5): e15269.
- [6] KAWASUJI H, NAGAOKA K, TSUJI Y, et al. Effectiveness and safety of linezolid versus vancomycin, teicoplanin, or daptomycin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2023, 12(4): 697.

(下转第 308 页)