

替考拉宁临床应用及药学监护横断面调查

郭冬杰, 孔旭东, 李朋梅* (中日友好医院药学部, 北京 100029)

摘要: 目的 替考拉宁是用于治疗革兰氏阳性菌感染的糖肽类抗菌药物, 掌握住院患者替考拉宁临床应用及其药学监护情况, 为完善药学监护方案提供参考。方法 采用横断面调查方法, 针对中日友好医院 2018 年 1 月 1 日—12 月 31 日出院, 且在住院期间接受替考拉宁治疗的全部 183 例住院患者的药学监护数据进行分析。结果 183 例患者以肺部感染为主, 占 71.58%。97 例(53.01%)患者给予了负荷剂量; 维持给药方案采用最多的为 0.4 g qd(32.24%)。共有 35 例(19.13%)患者监测替考拉宁血药谷浓度, 共监测 40 例次, 平均血药谷浓度(7.77 ± 4.31)mg·L⁻¹; 血药谷浓度 >10 mg·L⁻¹ 的只有 11 例次, 占总例次的 27.50%; 不同维持剂量下的平均血药谷浓度有随给药剂量增大而升高的趋势, 但各维持剂量组血药谷浓度值之间没有统计学差异($P=0.122$)。结论 住院患者的替考拉宁治疗剂量整体不足, 大部分谷浓度没有达到有效阈值, 这可能是临床感染性指标改善欠佳的主要原因。

关键词: 替考拉宁; 药学监护; 血药谷浓度; 横断面调查

中图分类号: R969

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2020)13-1642-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.13.020

引用本文: 郭冬杰, 孔旭东, 李朋梅. 替考拉宁临床应用及药学监护横断面调查[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(13): 1642-1646.

Cross-sectional Survey on Clinical Practice and Pharmaceutical Care of Teicoplanin

GUO Dongjie, KONG Xudong, LI Pengmei* (Department of Pharmacy, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE Teicoplanin is a glycopeptide antibiotic used to treat severe infections caused by Gram-positive bacteria. Through the analysis of monitoring data of drug use in inpatients, this paper optimizes pharmaceutical care and provides a method for rational use of teicoplanin in clinical practice. **METHODS** The cross-sectional survey was designed to collect the clinical data of 183 inpatients treated with teicoplanin in China-Japan Friendship Hospital in 2018 January 1–December 31. **RESULTS** One hundred and eighty-three cases were finally included in this study and the administration of teicoplanin in 71.58% cases were for the treatment of pulmonary infection. Ninety-seven patients(53.01%) were given loading dosage in the initial treatment. The maintained regimen was 0.4 g qd(32.24%). There were 35 patients(19.13%) monitored the serum trough concentration of teicoplanin for 40 times. The average plasma trough concentration was (7.77 ± 4.31)mg·L⁻¹. There were only 11 cases of plasma trough concentration >10 mg·L⁻¹, accounting for 27.50% of the total cases. There was a tendency that the average plasma trough concentration under different maintenance doses increased with the increase of dosage, but there was no significant difference($P=0.122$). **CONCLUSION** The overall treatment dose of teicoplanin in hospitalized patients is insufficient. Most of the plasma trough concentration did not reach the target concentration. These problems may be the main reason why there was no significant change in infectious markers before and after administration in survey.

KEYWORDS: teicoplanin; pharmaceutical care; plasma trough concentration; cross-sectional survey

替考拉宁是广泛用于治疗严重革兰氏阳性菌感染的糖肽类抗菌药物, 特别是对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)、耐甲氧西林表皮葡萄球菌和肠球菌属所致的感染有效。与万古霉素相比, 替考拉宁的不良反应发生率较低, 半衰期长, 使用方便。但是在临床应用中, 医师却常感到替考拉宁治疗效果不如万古霉素, 这可能与我国替考拉宁说明书推荐剂量偏低, 且临床医师通常忽略负荷剂量

的使用相关^[1]。

替考拉宁的杀菌活性为时间依赖性, 其杀菌效应与其血药浓度超过最小抑菌浓度的时间及抗菌药物后效应(post antibiotic effect, PAE)有关^[2], 当抗菌药物浓度保持在约为最小抑菌浓度的 4 倍时, 抗微生物作用和临床效果最好^[3]。有文献^[4]显示, 在 MRSA 感染的患者中, 替考拉宁的谷浓度被认为是影响临床效果的主要因素。替考拉宁的谷浓度需要维持在至少 10~15 mg·L⁻¹^[5], 严重或

作者简介: 郭冬杰, 女, 硕士 Tel: (010)84206020 E-mail: guodongjie1223@163.com
Tel: (010)84205330 E-mail: 2621299262@qq.com

*通信作者: 李朋梅, 女, 硕士, 副主任药师

复杂感染时,替考拉宁谷浓度建议达到 20~30 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 以保证有效的作用^[6]。

本研究采用横断面调查的方法,通过对住院患者替考拉宁临床应用及药学监护的情况调查,收集相关数据进行分析,探讨替考拉宁使用剂量、血药浓度、临床疗效三者之间的关系,旨在为临床合理使用替考拉宁以及实现替考拉宁个体化给药提供依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源和调查方法

采用回顾性调查方法,收集 2018 年 1 月 1 日—12 月 31 日中日友好医院出院,且在住院期间接受替考拉宁治疗的全部患者的一般情况、临床诊断、药物治疗情况、血药浓度监测值以及不良反应等信息。

1.2 血药浓度监测

采用 HPLC-UV 测定血浆中替考拉宁浓度。由中国药理学学会统一进行质量控制评价。

色谱柱: Waters Symmetry C₁₈ 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相: 0.01 $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ NaH_2PO_4 (pH=3.3)-乙腈(75:25); 等度洗脱; 流速 1.0 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$; 检测波长: 240 nm; 柱温: 35 $^{\circ}\text{C}$; 进样量: 0.020 mL; 内标物: 哌拉西林钠。

所有检测的血药浓度均为第 4 剂给药后的谷浓度(下一次给药前 30 min 内采血)。

1.3 评价标准

治疗效果评价参照原卫生部《抗菌药物临床应用指导原则》——有效: 症状、体温、实验室检查数据(如白细胞计数等)以及病原学检查均恢复正常; 好转: 病情明显好转, 上述检查未完全恢复正常; 无效: 疗程结束时病情无明显好转或加重; 并在此基础上加入其他: 非医疗原因结束治疗导致无法判定。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件分析处理所得数据。定性资料以例数和百分比进行统计和描述,采用 χ^2 检验分析差异性; 定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 进行统计和描述,采用 t 检验分析差异性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况

2018 年 1 月 1 日—12 月 31 日出院患者中共有 183 例接受替考拉宁治疗, 年龄最小 15 岁, 最大 97 岁, 平均年龄(66.33±16.90)岁, 平均住院天数

(18.62±9.44)d。其中男性患者 111 例(60.66%)、女性患者 72 例(39.34%)。

感染部位以肺部感染为主(131 例, 71.58%); 其次为腹腔感染(10 例, 5.46%)、泌尿系感染(6 例, 3.28%)、肺部感染合并泌尿系感染(5 例, 2.73%)、皮肤软组织感染(3 例, 1.64%)、肺部感染合并皮肤软组织感染(3 例, 1.64%)。

2.2 给药方案

在 183 例患者中共有 97 例(53.01%)患者的初始治疗给予了负荷剂量, 见表 1。

表 1 负荷剂量给药方案分布情况

Tab. 1 Distribution of loading dose regimens

负荷剂量	例次	占比/%
0.4 g q12h	62	63.92
0.4 g qd	22	22.68
0.6 g q12h	7	7.22
0.6 g qd	2	2.06
0.8 g qd	2	2.06
0.4 g q8h	1	1.03
0.8 g q12h	1	1.03

在维持剂量方面, 这 183 例患者采用最多的给药方案为 0.4 g qd(59 例, 32.24%), 其次为 0.2 g qd(52 例, 28.42%)和 0.4 g q12h(31 例, 16.94%)。

2.3 血药谷浓度监测情况

这 183 例患者共有 35 例(19.13%)患者监测替考拉宁血药谷浓度 40 例次, 血药谷浓度最小值 2.57 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 最大值 21.33 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 平均血药谷浓度(7.77±4.31) $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。在这些接受替考拉宁治疗的患者中, 男性监测血药谷浓度 25 例次(62.50%), 平均血药谷浓度(6.99±3.97) $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。女性监测血药谷浓度 15 例次(37.50%), 平均血药谷浓度(9.07±4.67) $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 。平均血药谷浓度男性低于女性。独立样本 t 检验结果显示, 两性监测血药谷浓度 ($F=1.502$, $P=0.141$)比较差异无统计学意义。

2.4 血药谷浓度分布情况

注射用替考拉宁(他格适)说明书于 2017 年 9 月 29 日获得原国家食品药品监督管理局关于修改说明书的批件。根据上述批件中对血药谷浓度的建议, 将血药谷浓度范围分为 4 级, 对各级血药谷浓度例次进行 χ^2 检验, 结果显示各级血药谷浓度例次的差异无统计学意义($P=0.213$)。血药谷浓度>10 $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的只有 11 例, 占总例次的 27.50%, 见表 2。

表2 各级血药谷浓度监测例次分布情况

Tab. 2 Distribution of all levels of plasma trough concentration

谷浓度范围/mg·L ⁻¹	例次	构成比/%	平均血药谷浓度/mg·L ⁻¹
<10	29	72.50	5.63±2.18
10~15	8	20.00	11.76±1.04
>15~20	2	5.00	16.06±1.42
>20	1	2.50	21.33

将患者按年龄分为4组: ≤40岁、>40~60岁、>60~80岁、>80岁, 分别统计各组的血药谷浓度。结果显示, >60~80岁组监测例数最多, 浓度最高的一次监测出现在>80岁组。见表3。

此次调查分析了不同维持剂量下的血药谷浓度, 结果显示维持剂量为0.2 g q12h的平均血药谷浓度(12.33±12.73)mg·L⁻¹, 0.2 g qd的平均血药谷浓度(5.30±2.30)mg·L⁻¹, 0.4 g q12h的平均血药谷浓度(9.25±3.32)mg·L⁻¹, 0.4 g qd的平均血药谷浓度(6.92±3.29)mg·L⁻¹, 0.6 g qd的平均血药谷浓度(11.42±5.72)mg·L⁻¹, 0.4 g qod和0.8 g q12h分别只有1次谷浓度监测, 其值分别为6.83 mg·L⁻¹和11.94 mg·L⁻¹。各维持剂量组血药谷浓度值之间经单因素ANOVA检验, 差异没有统计学意义(P=0.122)。见图1。

2.5 患者肾功能变化情况

本次调查参考的肾功能指标为血肌酐(Scr)以及根据年龄和体质量估算的内生肌酐(Ccr)清除率=[(140-年龄)×体质量(kg)]/[0.818×Scr(μmol·L⁻¹)](女性按计算结果×0.85)。

统计结果显示, 用药前全部患者均检测了Scr, 而使用替考拉宁之后有4例患者没有检测Scr。用药前患者平均Scr(136.60±130.36)μmol·L⁻¹, 用药后患者平均Scr(139.44±131.96)μmol·L⁻¹, 用药前后Scr比较差异无统计学意义(P=0.837)。用药前患者平均Ccr(75.22±53.38)mL·min⁻¹, 用药后患者平均Ccr(81.31±79.09)mL·min⁻¹, 用药前后Ccr

表3 各年龄组监测例次和血药谷浓度分布情况

Tab. 3 Distribution of monitoring cases and plasma trough concentration in each age group

年龄	例次	构成比/%	血药浓度范围							
			< 10 mg·L ⁻¹		10~15 mg·L ⁻¹		> 15~20 mg·L ⁻¹		> 20 mg·L ⁻¹	
			例次	构成比/%	例次	构成比/%	例次	构成比/%	例次	构成比/%
≤40岁	1	2.50	0	0	1	2.50	0	0	0	0
>40~60岁	12	30.00	9	22.50	2	5.00	1	2.50	0	0
>60~80岁	20	50.00	15	37.50	4	10.00	1	2.50	0	0
>80岁	7	17.50	5	12.50	0	0	0	0	1	2.50

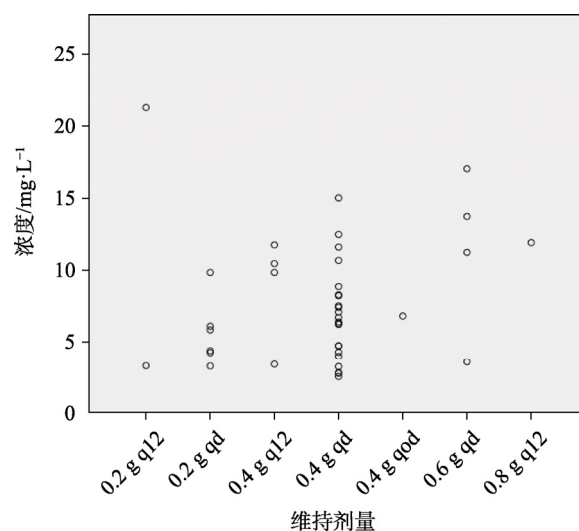


图1 各维持剂量组监测例次和血药谷浓度分布情况

Fig. 1 Distribution of monitoring cases and plasma trough concentrations in each maintenance dose group

比较差异无统计学意义(P=0.447)。

将患者按年龄分为4组: ≤40岁、>40~60岁、>60~80岁、>80岁, 分别统计不同年龄组Scr和Ccr。见表4。

不同维持剂量用药前后Scr和Ccr清除率变化情况见表5。

2.6 病原学检查情况

在183例患者中共有94例(51.37%)进行了病原学检查。送检标本最多为痰, 其次是全血和尿液、其他还有肺泡灌洗液、胸水、腹水、导管头、胆汁、腹膜后血肿液等。其中31例(16.94%)培养出对替考拉宁敏感的革兰阳性球菌: 粪肠球菌8例(25.81%)、MSSA 6例、MRSA 4例、表皮葡萄球菌4例、人葡萄球菌4例、屎肠球菌4例, 其余为沃式葡萄球菌1例及屎肠球菌和粪肠球菌合并感染1例。笔者所在医院替考拉宁药敏试验采用纸片扩散法(K-B法), 因此无法获得替考拉宁最小抑菌浓度。

表 4 不同年龄组用药前后血肌酐(Scr)和内生肌酐(Ccr)清除率变化情况

Tab. 4 Changes of serum creatinine(Scr) and endogenous creatinine clearance(Ccr) before and after treatment in different age groups

项目	≤40 岁组		>40~60 岁组		>60~80 岁组		>80 岁组	
	平均	平均	平均	平均	平均	平均	平均	平均
	Scr/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Ccr/ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$	Scr/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Ccr/ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$	Scr/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Ccr/ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$	Scr/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Ccr/ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$
用药前	196.10±206.94	80.07±78.27	120.51±154.55	102.45±63.41	135.71±115.25	54.25±47.64	126.84±98.20	51.71±35.26
用药后	236.12±210.31	67.84±80.03	105.36±112.52	118.36±113.81	139.27±130.07	58.05±52.36	127.48±93.94	49.89±33.71
<i>t</i>	0.534	0.448	0.455	0.617	0.205	0.539	0.189	0.150
<i>P</i>	0.597	0.659	0.651	0.539	0.838	0.590	0.851	0.881

表 5 不同维持剂量用药前后血肌酐(Scr)和内生肌酐(Ccr)清除率变化情况

Tab. 5 Changes of serum creatinine(Scr) and endogenous creatinine clearance(Ccr) before and after different maintenance doses

项目	0.2 g q12h		0.2 g qd		0.4 g qd		0.4 g q12h		0.6 g qd	
	平均	平均	平均	平均	平均	平均	平均	平均	平均	平均
	Scr/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Ccr/ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$	Scr/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Ccr/ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$	Scr/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Ccr/ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$	Scr/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Ccr/ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$	Scr/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Ccr/ $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$
用药前	179.54±166.31	56.76±51.75	176.25±163.07	59.27±50.19	120.01±105.05	67.17±41.43	101.88±117.25	91.42±56.62	66.92±41.42	117.20±43.51
用药后	215.49±222.55	51.28±44.04	168.14±141.24	61.40±51.93	100.81±74.92	96.59±141.45	95.20±86.12	96.59±60.40	59.35±17.62	107.66±13.96
<i>t</i>	0.367	0.228	0.244	0.191	0.773	1.037	0.344	0.468	0.412	0.512
<i>P</i>	0.719	0.823	0.808	0.849	0.443	0.308	0.732	0.641	0.689	0.620

2.7 治疗效果

患者治疗转归情况:治愈 3 例,好转 93 例,无效 42 例,死亡 41 例,其他 4 例。统计结果显示,使用替考拉宁前患者平均体温(37.70 ± 0.96) $^{\circ}\text{C}$,使用替考拉宁后患者平均体温(39.12 ± 25.20) $^{\circ}\text{C}$,平均体温用药后较用药前有所升高,但无显著性差异($P=0.447$)。平均白细胞计数用药前(11.72 ± 10.14) $\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,用药后(10.77 ± 11.33) $\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$,无显著性差异($P=0.398$)。平均中性粒细胞百分比用药前(68.58 ± 29.68)%,用药后(69.19 ± 25.45)%,无显著性差异($P=0.834$)。平均降钙素原用药前(8.80 ± 27.53),用药后(10.54 ± 24.05),无显著性差异($P=0.618$)。

2.8 合并使用抗感染药物

在 183 例患者中共有 29 例(15.85%)没有合并使用其他抗感染药物,合并使用 1 种抗感染药物的有 96 例(52.46%),合并使用 2 种抗感染药物的有 38 例(20.77%),合并使用 3 种抗感染药物的有 17 例(9.30%),合并使用 4 种抗感染药物的有 3 例(1.64%)。

3 讨论

药学监护又称为药学保健或药学服务,是药师应用药学专业知识向公众(含义务人员、患者及家属)提供直接的、负责的、与药物使用有关的服务(包括药物选择、药物使用知识和信息),以期提高药物治疗的安全性、有效性与经济性,实现改善和提高人类生活质量的理想目标^[7]。美国医院

药师协会认为,药学监护是通过解决与药物相关的各种问题,以保证患者用药安全和有效,从而提高患者的生活质量。

有研究显示替考拉宁应用于严重感染的患者时,负荷剂量可以加速血药谷浓度达到 $20\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的时间^[8]。Pea 等^[5]对 202 例疑似或确诊 MRSA 感染的重症患者进行回顾性分析,发现给予负荷剂量治疗的患者,谷浓度明显高于未给予负荷剂量治疗的患者。Ueda 等^[9]对 138 例肾功能正常的患者进行不同负荷剂量的研究,发现高负荷剂量组血药谷浓度达标的数量明显多于低负荷剂量组,而不良反应发生率差异无统计学意义;并且谷浓度高于 $15\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的患者临床应答率高于谷浓度 $<15\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的患者。

这次调查中使用负荷剂量的患者比例只有 53.07%,这意味着在临床用药中还有很多的医师并没有意识到替考拉宁给予负荷剂量的意义和重要性。另外在给予的负荷剂量方案中,大部分(86.60%)采用的是现行说明书中推荐 400 mg q12h 和 400 mg qd 的负荷剂量给药方案,并且还有一小部分的负荷剂量给药方案没有依据可寻。注射用替考拉宁(他格适)说明书于 2017 年 9 月 29 日获得原国家食品药品监督管理局关于修改说明书的批件(2017B02784),该批件中对于负荷剂量的给药方案有了更细致的划分:复杂性皮肤和软组织感染、肺炎、复杂性尿道感染— 400 mg q12h ,给药 3 次;骨和关节感染、感染性心内膜炎— 800 mg q12h ,

给药 3~5 次。由此可见,此次调查中大部分负荷剂量是明显不足的。

通过分析维持剂量与谷浓度的关系,发现这次调查中 0.2 g q12h 只有 2 例监测血药谷浓度,0.4 g qod 和 0.8 g q12h 则各仅有 1 例血药谷浓度监测,去除这 3 种维持剂量后,其余不同维持剂量下的平均血药谷浓度有随给药剂量增大而升高的趋势。

对于 MRSA 引起的感染,替考拉宁谷浓度一般要求至少达到 $10\sim 20\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$,而对于严重和复杂的感染则需要达到 $20\sim 30\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ [10-12]。

在这次调查中,替考拉宁血药谷浓度的监测主要存在两方面的问题:监测比例少、血药谷浓度大部分不达标。其中进行替考拉宁血药谷浓度监测的病例仅有 35 例(19.13%),这主要与部分医师不清楚可以进行替考拉宁血药浓度监测以及医师忽视血药浓度监测的重要性有关,而谷浓度低于 $10\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的比例则高达 72.5%,而高于 $15\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的却仅有 3 例。不监测血药谷浓度,给药剂量就有盲目性,而血药谷浓度不达标则会大大影响使用替考拉宁的效果。

通过分析不同维持剂量给药前后患者肾功能变化的情况,可以发现随着维持剂量的增大,患者的用药后的肾功能并没有变坏的趋势,反而有好转的倾向。重症感染的患者往往合并急性肾功能损伤,随着感染的好转,肾功能也会同时向好的方向发展。那么肾功能的好转一定程度上也提示着感染情况的好转。

这 183 例患者的感染性指标整体显示用药后较用药前没有改善,平均体温和平均降钙素原甚至有升高趋势[尽管均无统计学差异($P=0.398$, $P=0.618$)]。这可能与负荷剂量和维持剂量不足、血药谷浓度监测不到位有很大关系。

这次的调查也具有一定的局限性,首先,监测谷浓度的病例太少,很多分析具有局限性,并且很多问题没有体现;第二,此次调查没有将采血时间纳入调查范围,而有文献显示用药第 4 天的血药谷浓度与替考拉宁临床疗效改善显著相关[4];第三,由于替考拉宁的杀菌效应与其血药浓度超过最小抑菌浓度的时间及抗菌药物后效应有关,所以笔者认为如果能得到每个患者替考拉宁的最小抑菌浓度值将对本研究更有意义。

4 结语

这次调查结果显示目前使用替考拉宁的剂量整体不足,血药谷浓度监测过少,且大部分谷浓度没有达到有效阈值。这些问题可能是造成此次调查用药前后感染性指标没有明显变化的主要原因。由此笔者推测临床在使用替考拉宁时经常提出的起效慢、疗效不显著等问题,可能与上述调查结果相关。通过这次调查,药师对于替考拉宁的用药指导有了较明确的方向,这将在今后替考拉宁个体化给药中发挥重要的作用。

REFERENCES

- [1] 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[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(7): 500-508.
- [2] GUO D J, ZHANG X L. Therapeutic drug monitoring of aminoglycosides and glycopeptides [J]. Pract Pharm Clin Remed(实用药物与临床), 2013, 16(2): 145-147.
- [3] CRAIG W A. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of β -lactams, glycopeptides, and linezolid [J]. Infect Dis Clin N Am, 2003, 17(3): 479-501.
- [4] PEA F, VIALE P, CANDONI A, et al. Teicoplanin in patients with acute leukaemia and febrile neutropenia: A special population benefiting from higher dosages [J]. Clin Pharmacokinet, 2004, 43(6): 405-415.
- [5] 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]. J Antimicrob Chemother, 2003, 51(4): 971-975.
- [6] MACGOWAN A P. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic drug monitoring of glycopeptides [J]. Ther Drug Monit, 1998, 20(5): 473-477.
- [7] 赵志刚, 吕强. 当代药理学辞典[M]. 北京: 化学工业出版社, 2006: 285.
- [8] NAKAMURA A, TAKASU O, SAKAI Y, et al. Development of a teicoplanin loading regimen that rapidly achieves target serum concentrations in critically ill patients with severe infections [J]. J Infect Chemother, 2015, 21(6): 449-455.
- [9] UEDA T, TAKESUE Y, NAKAJIMA K, et al. High-dose regimen to achieve novel target trough concentration in teicoplanin [J]. J Infect Chemother, 2014, 20(1): 43-47.
- [10] HARDING I, MACGOWAN A P, WHITE L O, et al. Teicoplanin therapy for *Staphylococcus aureus* septicaemia: Relationship between pre-dose serum concentrations and outcome [J]. J Antimicrob Chemother, 2000, 45(6): 835-841.
- [11] WILSON A P. Clinical pharmacokinetics of teicoplanin [J]. Clin Pharmacokinet, 2000, 39(3): 167-183.
- [12] MIMOZ O, ROLLAND D, ADOUN M, et al. Steady-state trough serum and epithelial lining fluid concentrations of teicoplanin 12 mg/kg per day in patients with ventilator-associated pneumonia [J]. Intensive Care Med, 2006, 32(5): 775-779.

收稿日期: 2019-06-11

(本文责编: 沈倩)