

替考拉宁在老年和非老年人群中血药浓度的影响因素研究

何丹^{1,2}, 朱怀军¹, 金路¹, 罗雪梅¹, 梁培¹, 张海霞^{1*}

1. 南京大学医学院附属鼓楼医院 南京鼓楼医院 药学部, 江苏 南京 210008

2. 中国药科大学 基础医学与临床药学学院, 江苏 南京 210008

摘要: **目的** 分析替考拉宁在不同患者人群中的血药浓度达标率、安全性和有效性。**方法** 回顾性分析南京鼓楼医院2016年6月—2018年1月使用替考拉宁的195例患者,按患者人群特点分为老年人和非老年人组,分析两组人群血药浓度达标情况、临床疗效、细菌清除率和影响谷浓度的主要相关因素。**结果** 195例患者共302例次血药谷浓度监测结果,其中老年人113例,谷浓度达标率34.58%,临床有效率75.22%;非老年人82例,谷浓度达标率13.16%,临床有效率71.95%;两组间谷浓度达标率差异具有统计学意义($P < 0.05$),而临床有效率差异无统计学意义。此外,内生肌酐清除率(CCr)是影响老年人谷浓度达标的主要因素;血肌酐和是否合并其他抗菌药是影响非老年人谷浓度达标的主要因素。**结论** 按替考拉宁说明书进行给药,老年患者目标谷浓度更易达标,且要根据患者CCr来调整给药剂量;非老年患者可根据血肌酐或减少合用影响替考拉宁代谢的抗菌药来提高替考拉宁的谷浓度。

关键词: 替考拉宁; 血药浓度; 老年人; 非老年人

中图分类号: R978.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)08-2554-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.08.065

Influencing factors of plasma teicoplanin concentration of in elderly and non-elderly population

HE Dan^{1,2}, ZHU Huai-jun¹, JIN Lu¹, LUO Xue-mei¹, ZHANG Hai-xia¹

1. Department of Pharmacy, Nanjing Drum Tower Hospital Affiliated to Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

2. School of Basic Medicine and Clinical Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 210008, China

Abstract: Objective To evaluate the serum trough concentration, safety, and efficacy of teicoplanin in different populations.

Methods Patients (195 cases) who took teicoplanin from June 2016 to January 2018 were enrolled in a retrospective study and were divided into elderly and non-elderly groups according to patient characteristics, then analyze the serum trough concentration, clinical efficacy, bacterial clearance rate, and the main factors affecting the serum concentration. **Results** A total of 302 cases of serum trough concentration and 113 patients were elderly. The rate of effective serum trough concentration of the elderly was 34.58%, clinically effective rate was 75.22%. And 82 patients were non-elderly, and the rate of effective serum trough concentration was 13.16%, clinically effective rate was 71.95%. There was a statistically significant difference in the rate of serum trough concentration between the two groups ($P < 0.05$), but the difference in clinical effective rate was not statistically significant. In addition, creatinine clearance (CCr) was the main factor affecting the serum trough concentration of the elderly. Serum creatinine and whether or not combined with other antibacterials were the main factors affecting the serum trough concentration of the non-elderly.

Conclusion According to the instructions of the teicoplanin, the target trough concentration is more easily achieved in the elderly, and the dosage should be adjusted according to the patient's CCr. The non-elderly can adjust the dosage regimen based on serum creatinine or reduce the use of antibacterial agents that affects the metabolism of teicoplanin.

Key words: teicoplanin; serum trough concentration; elderly; non-elderly

收稿日期: 2019-02-20

基金项目: 南京市科技发展计划项目(201503020); 南京市医学科技发展项目(YKK16088)

作者简介: 何丹(1995—),女,安徽人,中国药科大学在读硕士研究生,研究方向为临床药学。E-mail: 2208099820@qq.com

*通信作者 张海霞(1979—),女,江苏人,副主任中药师,硕士,研究方向为临床药学。

替考拉宁是一种新型糖肽类抗菌药物,对革兰阳性菌具有强大的抗菌活性,尤其是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌,临床主要用于对青霉素或头孢菌素耐药的革兰阳性菌所致的严重感染。因其抗菌作用强、肾毒性低的优势,临床应用日益增多,特别是用于肾功能不全的老年严重感染患者的治疗^[1]。它与万古霉素抗菌谱、作用机制类似,通过附着于细菌的表面,阻止细菌细胞壁的合成,进一步产生杀菌的作用。虽然基本结构与万古霉素相似,但它具有组织穿透力强、血浆蛋白结合率高(90%)、半衰期长(70~100 h)等特性,且与万古霉素相比,替考拉宁对肠球菌更为敏感^[2]。替考拉宁是时间相关性抗菌药,具有较弱的抗生素后效应,国外相关文献推荐 $AUC_{0-24h}/MIC \geq 900 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 可达到较好的疗效^[3]。替考拉宁说明书指出:监测替考拉宁血药浓度可使治疗更完善;治疗严重感染时,有效血谷浓度不应小于 10 mg/L。国外亦有相关文献推荐^[4-6]:对于一般感染患者有效血谷浓度 $\geq 10\sim 15 \text{ mg/L}$,重症感染患者谷浓度 $\geq 20\sim 40 \text{ mg/L}$,可达到较好的疗效,当其有效谷浓度大于 60 mg/L 时会引起一定的毒性。此外,该药在新生儿、儿童、成人和老年人群中也具有较大的个体间药动学差异性^[7-9]。替考拉宁的给药剂量与谷浓度、临床疗效间有较强的关联性,个体间药动学的差异将影响替考拉宁谷浓度的达标率,老年人的代谢功能减退、脂肪组织增加等生理改变将影响替考拉宁在体内的血药浓度。因此本研究从不同人群角度出发,分析替考拉宁在老年和非老年人群中的有效谷浓度达标情况、临床疗效、细菌清除率,以期对临床个体化治疗提供相关依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象和分组

回顾性收集南京鼓楼医院 2016 年 6 月—2018 年 1 月使用替考拉宁并至少进行一次血药浓度监测的患者临床资料。

入选标准:临床静脉使用替考拉宁的患者;替考拉宁为治疗性使用;性别不限,年龄 ≥ 18 岁;临床医生确诊和拟诊革兰阳性球菌引起感染的患者。

排除标准:进行肾脏替代治疗患者;替考拉宁为非静脉预防性使用;治疗过程中未进行替考拉宁血药浓度监测;使用替考拉宁后 24 h 内死亡;给药过程中缺乏体质量、肾功能等生化指标的患者。

分组方法:年龄 > 65 岁定义为老年人群,年龄

在 18~65 岁为非老年人群。

1.2 药物和给药

注射用替考拉宁(浙江医药股份有限公司新昌制药,规格 0.2 g/支,批号 113160204、113160302、13060508、113161112、113170404);注射用替考拉宁(北京赛诺菲制药有限公司,规格 200 mg/瓶,批号 A5486, A5510、A6540、A6568、A6D08)。

按替考拉宁说明书进行给药:(1)轻、中度感染:负荷剂量头一剂 400 mg,静脉注射,1次/d;维持剂量 200 mg,静脉注射,1次/d。(2)严重感染:负荷剂量头 3 剂 400 mg,静脉注射,每 12 小时 1 次;维持剂量 400 mg,静脉注射,1次/d。(3)肾功能不全的患者:前 3 d 仍然按常规剂量,第 4 天开始根据血药浓度的测定结果调整给药剂量。

1.3 血样采集和 HPLC 法测定

按替考拉宁说明书推荐:本品的有效血谷浓度应 $\geq 10 \text{ mg/L}$ 。所有患者在第 4 次或第 5 次给药前 30 min 采静脉血送检。若有效谷浓度不达标,调整剂量后再次按相同采血时间采样送检。

采用 HPLC 法测替考拉宁稳态谷浓度 (C_{\min}),静脉滴注替考拉宁,经 5 个半衰期达到稳态血药浓度后,于用药前 30 min 抽取静脉血 3 mL 于 EDTA-2Na 抗凝管中送检,3 000 r/min 离心 10 min 后取血浆加入 2 倍体积 90% 乙腈水溶液沉淀,取上清 30 μL 进样,Agilent 1200 HPLC-DAD 完成检测。

色谱条件:Agilent Zorbax SB-C₁₈ 色谱柱(250 mm \times 4.6 mm, 5 μm);流动相:乙腈-0.01 mol/L NaH₂PO₄ 溶液(26:74, pH 2.8),体积流量:1.0 mol/L,检测波长:240 nm,柱温:30 $^{\circ}\text{C}$ 。

替考拉宁线性范围为 3~100 $\mu\text{g}/\text{mL}$,线性范围良好;方法学试验中精密性、稳定性等试验 RSD 值均 $< 15\%$,符合生物样本检测标准。

1.4 内生肌酐清除率 (CCr)

采用经典的 Cockcroft-Gault 公式计算 CCr:

$$\text{CCr (男)} (\text{mL}/\text{min}) = [1.23 \times (140 - \text{年龄}) \times \text{体质量} (\text{kg})] / \text{血肌酐} (\mu\text{mol}/\text{L})$$

$$\text{CCr (女)} (\text{mL}/\text{min}) = [1.04 \times (140 - \text{年龄}) \times \text{体质量} (\text{kg})] / \text{血肌酐} (\mu\text{mol}/\text{L})$$

1.5 临床资料收集

分别收集患者的人口统计学信息:性别、年龄、身高、体质量,用药前后的体温、血培养和痰培养、血常规、肝功能、肾功能情况及是否合并使用具有潜在肾毒性的药物,如氨基苷类、青霉素类、第一

代头孢菌素、非甾体抗炎药、袪利尿药、碘造影剂、多粘菌素等。

1.6 临床疗效评价标准

根据《抗菌药物临床研究指导原则》^[10]进行疗效评价。痊愈：症状、体征、实验室、病原学检查均恢复正常；显效：病情明显好转，其中 1 项指标未完全恢复正常；进步：病情好转，但不够明显；无效：用药 72 h 后，病情无好转或加重。

$$\text{有效率} = (\text{痊愈} + \text{显效}) / \text{总例数}$$

1.7 细菌清除评价标准

根据《全国临床检验操作规程》^[11]进行细菌清除情况评定，分为完全清除、部分清除、未清除和无法评价。

$$\text{细菌清除率} = (\text{完全清除} + \text{部分清除}) / \text{总例数}$$

1.8 不良反应观察

替考拉宁目前存在的不良反应主要有肾毒性和皮疹。急性肾损伤 (AKI) 的诊断标准^[12]：1 期：用药后血肌酐升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ (0.3 mg/dL) 或相对于基线升高 1.5~1.9 倍；2 期：相对于基线血肌酐升高 2~2.9 倍；3 期：相对于基线血肌酐升高 3

倍或升高 $\geq 350 \mu\text{mol/L}$ (4.0 mg/dL) 或启动肾脏替代治疗。

1.9 统计学方法

采用 SPSS 19.0 进行数据分析，计数资料采用 Pearson χ^2 检验，计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用两样本 t 检验，方差齐性采用 Levene F 检验；多组间比较采用单因素方差分析，方差齐性采用 LSD 检验，方差不齐采用 Games-Howell 检验。

2 结果

2.1 患者临床资料

本研究回顾性收集患者 195 例，共 302 例次血药浓度监测结果，其中老年人 113 例，共 188 例次血药浓度监测值；非老年人 82 例，共 114 例次血药浓度监测值。老年组和非老年组除了年龄、内生肌酐清除率 (CCr) 差异有统计学意义外，其他一般临床资料均无统计学差异。两组人群平均使用替考拉宁的疗程均为 12~14 d，在治疗过程中大部分都合并了其他种类的抗菌药和利尿剂，老年人群中在使用替考拉宁进行抗感染治疗时有 1 例合并了万古霉素。见表 1。

表 1 患者的临床资料

Table 1 Clinical characteristics of patients

项目	非老年组	老年组	F 值	P 值
n/例	82	113		
男性/女性	48/34	85/28		
年龄	50.15 ± 12.59	78.31 ± 10.45	2.713	0.000
给药剂量/mg	380.49 ± 102.37	401.77 ± 114.94	0.049	0.183
疗程/d	12.11 ± 9.19	13.82 ± 8.91	1.346	0.192
血药浓度/(mg·L ⁻¹)	6.73 ± 3.09	6.91 ± 3.64	2.092	0.720
血肌酐/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	87.05 ± 85.92	98.19 ± 114.29	0.045	0.458
肾小球滤过率	122.49 ± 75.84	102.75 ± 63.40	1.641	0.050
血清白蛋白	33.23 ± 5.64	32.39 ± 4.64	0.107	0.256
白细胞计数	10.37 ± 7.74	10.48 ± 5.29	10.776	0.902
内生肌酐清除率	111.73 ± 57.33	70.57 ± 39.91	14.871	0.000
合并抗革兰阳性菌药		0.88%		
合并其他类抗菌药	90.4%	87.61%		
合并利尿剂	44.6%	69.91%		
合并抗休克血管活性药	12.0%	20.35%		
合并非甾体抗炎药	44.6%	29.20%		
合并抗病毒药	14.5%	5.31%		

2.2 患者有效谷浓度达标情况

将替考拉宁的血药浓度进行分组分析, 分为>10、10~15、15~20、>20、>60 mg/L 组。所有患者平均治疗 12~14 d 后, 老年组血药浓度达标 65 例次, 非老年组血药浓度达标 15 例次, 两组目标谷浓度达标率分别为 34.58%、13.16%, 且差异具有统计学意义 ($P<0.01$)。由此可知: 老年人交替替考拉宁说明书推荐的剂量进行给药, 谷浓度更易达标。见表 2。

表 2 替考拉宁在不同人群中谷浓度分布
Table 2 Trough concentration distribution of teicoplanin in different populations

谷浓度/ (mg·L ⁻¹)	非老年组		老年组	
	n/例	谷浓度均值/ (mg·L ⁻¹)	n/例	谷浓度均值/ (mg·L ⁻¹)
<10	99	6.18±2.06	123	5.83±2.10
10~15	10	12.07±0.97	47	11.71±1.30
15~20	4	15.96±0.94	9	17.80±1.30
>20	1		9	23.88±2.93
>60				
总例次	114		188	
达标例次	15		65	
达标率	13.16%		34.58%	

2.3 患者内生肌酐清除率和谷浓度

CCr 是临床常用的评价肾功能的指标, 临床药师常根据患者的 CCr 水平进行个体化的给药指导。对于经肾脏排泄的药物而言, 患者的 CCr 水平将决定初始给药剂量、给药后血药浓度是否达标。根据患者 CCr 水平不同可分为 CCr<30、31~50、51~70、71~90、≥90 mL/min 组, 结果见表 3。结果显示: 在非老年人群患者中, 31~50、51~70、71~90、≥90 mL/min 组间的谷浓度差异无统计学意义, 分别与<30 mL/min 组相比差异也无统计学意义, 说明在非老年人群中, CCr 水平对患者目标谷浓度的影响较小。而在老年人群中, 51~70、71~90 mL/min 组与<30 mL/min 组相比, 谷浓度差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 根据慢性肾脏病 (CKD) 分级, CCr<30 mL/min 为重度肾功能损伤, 51~70、71~90 mL/min 组为轻度肾功能受损, 说明在老年人中, 肾功能受损的程度即 CCr 水平将影响替考拉宁的血药谷浓度分布。

表 3 患者 CCr 和谷浓度分布

Table 3 Distribution of CCr and trough concentrations

CCr/(mL·min ⁻¹)	非老年组		
	n/例	C _{min} /(mL·min ⁻¹)	P 值
<30	8	9.15±4.92	
31~50	8	7.48±3.72	0.374
51~70	14	7.84±5.47	0.430
71~90	14	7.06±2.03	0.210
≥90	70	6.58±3.21	0.071
CCr/(mL·min ⁻¹)	老年组		
	n/例	C _{min} /(mL·min ⁻¹)	P 值
<30	39	10.38±5.68	
31~50	42	8.62±4.92	0.111
51~70	36	7.44±4.33	0.011
71~90	26	5.97±3.32	0.001
≥90	45	8.98±5.47	0.183

2.4 不同人群中的临床疗效、细菌清除率和不良反应比较

在替考拉宁平均给药剂量无统计学差异, 平均治疗 12~14 d 后, 老年组 113 例患者中 11 例痊愈, 74 例显效, 共 85 例有效, 有效率为 75.22%; 非老年组 82 例患者中 12 例痊愈, 47 例显效, 共 59 例有效, 有效率为 71.95%, 两组临床有效率差异无统计学意义。

老年组 113 例患者中 11 例完全清除, 74 例部分清除, 共 85 例清除, 细菌清除率为 75.22%; 非老年组 82 例患者中 12 例完全清除, 46 例部分清除, 共 58 例清除, 细菌清除率为 70.73%, 两组细菌清除率比较差异无统计学意义。

用药期间老年组发生肾毒性 2 例, 非老年组发生皮疹 1 例, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

2.5 影响不同人群替考拉宁谷浓度的相关因素分析

替考拉宁的谷浓度、给药剂量和临床疗效之间具有较强的关联性, 老年和非老年患者的体内药理学存在一定差异, 将影响替考拉宁在不同人群中的谷浓度达标率。查阅国内外替考拉宁人群药理学 (PPK) 建模文献^[13-21]得知: 患者的年龄、体质量、血肌酐、肾小球滤过率 (eGFR)、内生肌酐清除率 (CCr)、白细胞计数 (WBC) 等对替考拉宁的体内药理学参数存在较大影响, 但这些建模人群都是外国人, 由于存在种族差异, 影响中国患者替考拉宁

血药浓度的相关因素是否与国外一致, 需要验证。因此收集本院患者以上相关信息, 进行多元线性回归分析, 探究影响替考拉宁谷浓度的主要因素。结果显示, 在非老年人群中, 影响替考拉宁谷浓度的主要因素有血肌酐和是否合并了其他抗菌药, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 而性别、年龄、体质量、CCr 等因素对谷浓度影响不大; 而在老年人群中只有 CCr 对谷浓度的影响较大, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 其他因素差异均无统计学意义, 结果见表 4。

表 4 替考拉宁谷浓度的影响因素分析

Table 4 Analysis of factors affecting the concentration of teicoplanin

因素	非老年组		老年组	
	t 值	P 值	t 值	P 值
性别	0.198	0.843	0.039	0.969
年龄	1.250	0.216	1.192	0.236
体质量	0.298	0.767	-1.482	0.141
血肌酐	3.137	0.003	0.422	0.674
eGFR	0.854	0.396	1.549	0.124
CCr	0.139	0.890	-2.040	0.044
ALB	0.410	0.683	-1.510	0.134
WBC	1.130	0.262	0.970	0.334
合并袪利尿药	1.588	0.117	0.112	0.911
合并其他抗菌药	-2.316	0.024	-0.054	0.957
抗病毒药	-0.716	0.476	-0.006	0.995
非甾体抗炎药	0.140	0.889	-0.922	0.359

3 讨论

替考拉宁是 1975 年首次被发现, 继万古霉素后开发的又一新型的糖肽类抗生素, 在发挥与万古霉素相同疗效的同时可以弥补万古霉素的一些缺点。但其上市后, 在临床使用过程中存在着“起效慢, 药效温和”的现象。本研究发现, 替考拉宁在老年和非老年人群中, 目标谷浓度达标率远低于相关文献报道值 (74%)^[22]。其中在非老年人群中的达标率仅为 13.16%。2017 年, 我国替考拉宁的说明书进行了更新, 将 200~400 mg 的负荷剂量提高到 400~800 mg, 负荷剂量的增加将有助于替考拉宁谷浓度的达标率, 增强其抗革兰阳性菌的疗效。

此外, 研究发现老年人目标谷浓度较非老年人群易达标, 且差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 影响老年人血药浓度的主要因素是患者的 CCr, 与相

关文献报道一致^[22]。老年人常因多病共存, 需同服多种药物, 如抗革兰阴性菌药、利尿剂、抗血管活性药物等, 这些药物将影响替考拉宁在老年人体内的代谢, 从而影响替考拉宁的谷浓度^[23]。同时老年人随着年龄的增加, 肝脏代谢、肾脏排泄功能减退, 加上老年人大多合并高血压、心血管等基础疾病, 这都将影响肾脏的排泄^[24]。替考拉宁是主要经肾脏排泄的药物, 肾功能减退极易导致替考拉宁在体内蓄积, 这可能是替考拉宁谷浓度在老年人中较高的原因之一。相关文献报道^[25], 相比普通成人, 替考拉宁在中国老年患者体内药动学存在显著差异, 其体内清除率 (CL)、表观分布容积 (V) 稍高于普通患者, 而药时曲线下面积 (AUC) 是普通患者的 5~10 倍。替考拉宁在老年人体内分布较广, 而机体代谢相对减慢, 这也是导致替考拉宁在老年患者中血药浓度较高的原因之一。本研究并未发现合并用药对老年人替考拉宁谷浓度有影响, 而在非老年人中发现合并较多的其他抗革兰阴性菌药物会影响替考拉宁的谷浓度达标率。这可能与本研究收集的病例来源有关, 从非老年患者的一般临床资料可以看出, 相对于老年人, 非老年人合并使用了更多的其他抗菌药。

综上所述, 目前替考拉宁在我院不同人群中的目标谷浓度达标率普遍较低。随着替考拉宁说明书的不断更新, 虽然增加了初始负荷剂量, 但目前对于不同人群患者并没有做出相关的推荐治疗方案。因此本研究希望为替考拉宁临床个体化给药提供合理依据, 从而优化替考拉宁的初始给药方案, 增加目标谷浓度的达标率, 提高其临床疗效。

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] 吴玉荣. 万古霉素与替考拉宁治疗重症革兰氏阳性菌感染的评价分析 [J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(13): 172-173.
- [3] Matsumoto K, Watanabe E, Kanazawa N, et al. Pharmacokinetic/ pharmacodynamic analysis of teicoplanin in patients with MRSA infections [J]. *Clin Pharmacol*, 2016, 8: 15-18.
- [4] Matthews P C, Chue A L, Wyllie D, et al. Increased teicoplanin doses are associated with improved serum levels but not drug toxicity [J]. *J Infect*, 2014, 68(1): 43-49.

- [5] Boulamery A, Venisse N, Le Guellec C. Level of evidence for therapeutic drug monitoring of teicoplanin [J]. *Therapie*, 2011, 66(1): 45-50.
- [6] Matsumoto K, Kanazawa N, Ikawa K, et al. Determination of teicoplanin trough concentration target and appropriate total dose during the first 3 days: a retrospective study in patients with MRSA infections [J]. *J Infect Chemother*, 2010, 16(3): 193-199.
- [7] Ramos-Martin V, Paulus S, Siner S, et al. Population pharmacokinetics of teicoplanin in children [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2014, 58(11): 6920-6927.
- [8] Lukas J C, Karikas G, Gazouli M, et al. Pharmacokinetics of teicoplanin in an ICU population of children and infants [J]. *Pharm Res*, 2004, 21(11): 2064-2071.
- [9] Wang S, Lin F, Ruan J, et al. Pharmacokinetics of multiple doses of teicoplanin in Chinese elderly critical patients [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2018, 11(5): 537-541.
- [10] 抗菌药物临床研究指导原则 [J]. 中国临床药理学杂志, 1987(2): 126-130.
- [11] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程 [M]. 第3版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 11.
- [12] Lentine K L, Kasiske B L, Levey A S, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors [J]. *Transplantation*, 2017, 101(8S Suppl 1): S1-S109.
- [13] Yu D K, Nordbrock E, Hutcheson S J, et al. Population pharmacokinetics of teicoplanin in patients with endocarditis [J]. *J Pharmacokinet Biopharm*, 1995, 23(1): 25-39.
- [14] Lortholary O, Tod M, Rizzo N, et al. Population pharmacokinetic study of teicoplanin in severely neutropenic patients [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1996, 40(5): 1242-1247.
- [15] 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.
- [16] Soy D, López E, Ribas J. Teicoplanin population pharmacokinetic analysis in hospitalized patients [J]. *Ther Drug Monit*, 2006, 28(6): 737-743.
- [17] Ogawa R, Kobayashi S, Sasaki Y, et al. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses of teicoplanin in Japanese patients with systemic MRSA infection [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2013, 51(5): 357-366.
- [18] Ramos-Martin V, Neely M N, Padmore K, et al. Tools for the individualized therapy of teicoplanin for neonates and children [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(10): e00707-e00717.
- [19] Wi J, Noh H, Min K L, et al. Population pharmacokinetics and dose optimization of teicoplanin during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2017, 61(9): e01015- e01017.
- [20] Cazaubon Y, Venisse N, Mimoz O, et al. Population pharmacokinetics of teicoplanin administered by subcutaneous or intravenous route and simulation of optimal loading dose regimen [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72(10): 2804-2812.
- [21] Kasai H, Tsuji Y, Hiraki Y, et al. Population pharmacokinetics of teicoplanin in hospitalized elderly patients using cystatin C as an indicator of renal function [J]. *J Infect Chemother*, 2018, 24(4): 284-291.
- [22] Wang T, Li N, Hu S, et al. Factors on trough teicoplanin levels, associations between levels, efficacy and safety in patients with gram-positive infections [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2015, 53(5): 356-362.
- [23] Shi S, Klotz U. Age-related changes in pharmacokinetics [J]. *Curr Drug Metab*, 2011, 12(7): 601-610.
- [24] Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly [J]. *Drug Metab Rev*, 2009, 41(2): 67-76.
- [25] Wang S, Lin F, Ruan J, et al. Pharmacokinetics of multiple doses of teicoplanin in Chinese elderly critical patients [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2018, 11(5): 537-541.