

· 中青年学者论坛 ·



王卓 海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院药学部主任,主任药师,博士生导师。中国药师协会治疗药物监测药师分会主任委员、中国药理学会治疗药物监测研究专业委员会常务委员及临床药师学组组长、全军临床药学研究专业分会副主任委员、上海市药学会药物治疗专业委员会副主任委员;《中国药房》《世界临床药物》《中国医院用药评价与分析》《中国药业》等杂志编委。发表论文200余篇,主编专著2部,副主编专著4部。主持国家自然科学基金3项、上海市科学技术委员会课题2项及其他课题10余项。

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230432

万古霉素治疗药物监测的热点与进展

范淑盼, 丁楠, 陈美琪, 王卓*

海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院药学部, 上海 200433

[摘要] 治疗药物监测是维持万古霉素疗效和预防不良反应的重要手段,并有助于制定个体化的给药剂量方案。随着中国和美国指南关于治疗药物监测指标的更新,以24 h药-时曲线下面积(AUC_{24h})引导的治疗药物监测逐渐成为热点。与谷浓度引导的治疗药物监测相比, AUC_{24h} 引导的治疗药物监测能够降低万古霉素引起的急性肾损伤的发生率。临床上可以通过贝叶斯法和线性药代动力学方法来实施 AUC_{24h} 引导的治疗药物监测,这2种方法均可以实现 AUC_{24h} 的预测,达到早期干预的目的。各医疗机构有必要根据机构实际情况选择合适的监测方法。

[关键词] 万古霉素;治疗药物监测;药-时曲线下面积;谷浓度

[引用本文] 范淑盼,丁楠,陈美琪,等.万古霉素治疗药物监测的热点与进展[J].海军军医大学学报,2024,45(2):135-144. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230432.

Therapy drug monitoring of vancomycin: focus and progress

FAN Shupan, DING Nan, CHEN Meiqi, WANG Zhuo*

Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Therapeutic drug monitoring (TDM) is crucial for preserving vancomycin efficacy and avoiding adverse effects, and it is helpful to develop individualized dosing regimens. With the update of China and US criteria for TDM indexes, the TDM guided by the area under the 24 h drug-time curve (AUC_{24h}) has gradually become a focus. Compared with trough concentration-guided TDM, AUC_{24h} -guided TDM can decrease the incidence of vancomycin-induced acute kidney injury. Clinical implementation of AUC_{24h} -guided TDM is possible using Bayesian and linear pharmacokinetic techniques. Both approaches can achieve AUC_{24h} prediction and provide early intervention. It is essential for healthcare organizations to select appropriate methods of monitoring based on their actual situation.

[Key words] vancomycin; therapeutic drug monitoring; area under the drug-time curve; trough concentration

[Citation] FAN S, DING N, CHEN M, et al. Therapy drug monitoring of vancomycin: focus and progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(2): 135-144. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230432.

[收稿日期] 2023-08-01 **[接受日期]** 2023-11-23

[基金项目] 国家自然科学基金青年项目(82300017),海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院“十四五”学科固海计划(GH145-38)。Supported by National Natural Science Foundation of China for Young Scientists (82300017) and “14th Five-Year” Discipline Guhai Plan of The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) (GH145-38).

[作者简介] 范淑盼,硕士生. E-mail: fansp066@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31162299, E-mail: wangzhuo088@163.com

万古霉素是糖肽类抗生素,广泛应用于治疗耐药革兰氏阳性菌特别是耐甲氧西林金黄色葡萄球菌引起的皮肤和软组织感染、心内膜炎、肺炎、骨关节感染以及中枢神经系统感染^[1-2]。万古霉素的治疗范围较窄,剂量不足时易导致细菌耐药性的增加,而超剂量治疗则与多种不良反应有关,如万古霉素引起的急性肾损伤(vancomycin-associated acute kidney injury, VA-AKI)^[3-4]和耳毒性^[5]。VA-AKI发生率随着每日给药剂量的累积而增加,并且大多数事件发生在万古霉素治疗的4~5 d后^[6]。这在临床上令人担忧,因为即使是中度VA-AKI也会导致死亡率和医疗资源占有率的大幅增加^[7-8]。血清肌酐是急性肾损伤的一种不灵敏和延迟的指标,只有在肾单位大量损伤后才会增加,在明确的肾损伤后,血清肌酐可能需要2~3 d才能上升^[9]。在检测到血清肌酐出现增加之前,已有超过一半的肾功能丧失^[10]。因此,临床上需要更加明确灵敏的指标以监测VA-AKI。

万古霉素的治疗药物监测已经被证实在维持疗效和减少肾毒性方面的有效性。中国和美国的指南均强调了采取治疗药物监测实践的重要性,并更新了治疗药物监测的监测指标,鼓励临床上采取以24 h药-时曲线下面积(area under the 24 h drug-time curve, AUC_{24h})引导治疗药物监测的方法^[11-12]。线性药代动力学方法通过药物浓度点收集及药代动力学原理可得到 AUC_{24h} 并进行万古霉素的监测。随着群体药代动力学的发展,用贝叶斯模型预测 AUC_{24h} 引导的万古霉素个体化给药也愈发受到人们的关注。然而,许多医疗机构对于万古霉素疗效指标的应用、治疗药物监测的监测方法不甚了解,临床上由于万古霉素使用剂量不当导致的治疗失败令人担忧。

本文就万古霉素的监测指标、使用剂量、 AUC_{24h} 引导治疗药物监测实施方法及未来发展等进行综述,以期万古霉素的临床应用提供参考。

1 万古霉素的临床监测指标

1.1 万古霉素药代动力学/药效学(pharmacokinetics/pharmacodynamics, PK/PD)指标

大量体外、动物和人体研究表明,万古霉素是时间依赖性并且有抗生素后效应的抗生素。在评估它的安全性和有效性时,最合适的PK/PD靶标是 AUC_{24h} 与最低

抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)的比值(AUC_{24h}/MIC) $\geq 400 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[13-15]。但由于 AUC_{24h} 计算相对复杂,谷浓度更易于获得,现在谷浓度仍然是世界各地万古霉素治疗药物监测的常规使用指标^[16]。

近年来,万古霉素治疗药物监测指南经历了许多变化。曾有研究将峰浓度作为监测指标之一,并将峰浓度的监测阈值设定为25~40 mg/L^[17-18],但后续被建议取消^[19-20]。2009年,美国卫生系统药师协会、美国传染病学会和传染病药剂师协会共同发布了万古霉素治疗药物监测综述,建议临床上进行万古霉素谷浓度监测^[19]。该指南认为临床上谷浓度应至少保持在10 mg/L以上,且谷浓度达到15~20 mg/L可视作 AUC_{24h} (MIC=1)达到 $400 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 的替代指标。2011年万古霉素临床应用中国专家共识表示,进行万古霉素治疗药物监测时应将谷浓度控制在10~20 mg/L,严重感染时应控制在15~20 mg/L^[21]。2020年,美国卫生系统药师协会、美国传染病学会、儿科传染病协会和传染病药剂师协会新发布的万古霉素对严重耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的治疗监测指南不再建议用谷浓度进行监测。修订后建议回归 AUC_{24h}/MIC 监测(常规假设MIC为1 mg/L,除非已测定MIC确切值),目标范围为 $400 \sim 600 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[12]。而2020年更新版中国治疗药物监测指南考虑到临床监测的方便性,依然保留了谷浓度这一指标,并建议 AUC_{24h}/MIC 监测的目标为 $400 \sim 650 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[11]。

1.2 AUC引导的治疗药物监测在降低肾毒性方面优于谷浓度

万古霉素谷浓度过高易导致不良反应的发生,高谷浓度和万古霉素诱导的肾毒性与全因死亡率增加有关^[22]。一项来自清迈大学的研究显示,万古霉素谷浓度从 $<15 \text{ mg/L}$ 增加到 $15 \sim 20 \text{ mg/L}$ 时,肾毒性发生率增加2.84倍^[23]。研究发现,万古霉素谷浓度在 $15 \sim 20 \text{ mg/L}$ 目标范围内不一定表示 AUC_{24h} 在 $400 \sim 600 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ ^[24]。用谷浓度指导监测往往低估了实际的 AUC_{24h} ,导致严重的肾毒性风险。

采用 AUC_{24h} 监测可降低急性肾损伤的发生率。与谷浓度监测相比,使用 AUC_{24h} 监测产生的谷浓度较低,并且达到 $400 \sim 600 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 目标范围的频率高于谷浓度监测。Neely等^[25]进行

了一项为期3年的前瞻性研究,共纳入了252例患者,第1年以谷浓度引导给药剂量,第2、3年以AUC引导给药。结果显示,这些监测方法临床疗效相当;与仅基于谷浓度的监测方法相比,基于万古霉素AUC的剂量调整减少了所需的血浆样本制备,缩短了抗生素治疗的持续时间,并降低了VA-AKI的风险(第1、2、3年VA-AKI发生率分别为8%、0、2%)。另一项回顾性研究纳入了1 024例接受万古霉素治疗的成人肥胖患者($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$),其中626例患者以谷浓度引导监测,发生急性肾损伤142例(22.7%);而以 AUC_{24h} 引导监测的398例患者中仅有65例(16.3%)发生了急性肾损伤。这表明,与谷浓度监测相比,采用 AUC_{24h} 监测对急性肾损伤发生率的降低具有显著意义^[26]。

1.3 谷浓度、AUC和急性肾损伤相关的预测临界值 巴西一项针对ICU患者进行的研究表明,当万古霉素给药后第2~4天的谷浓度 $> 17.53 \text{ mg/L}$ 时,可视为万古霉素诱导的急性肾损伤的预测临界值^[27]。此时,ROC曲线的灵敏度、特异度和AUC分别为79.7%、83.3%和0.806^[27]。Ghasemiyeh等^[28]在ICU患者中开展了一项前瞻性研究,他们发现能够引起VA-AKI的谷浓度和 AUC_{24h} 的临界值分别为 16.92 mg/L 和 $710.38 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 。为了避免万古霉素诱导的急性肾损伤,谷浓度和 AUC_{24h} 应保持在临界值以下。与此同时,基于 AUC_{24h} 的监测方法在肾毒性预测方面效果更佳。Lodise等^[29]和Zasowski等^[30]的研究结果表明, AUC_{24h} 为 $400 \sim 600 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 时最常实现临床治疗的成功,而当 AUC_{24h} 超过 $600 \sim 800 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 的范围时VA-AKI的风险增加。此外,最近一项针对退伍军人人群的回顾性研究显示, $AUC_{24h} \geq 550 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 的患者中万古霉素肾毒性的发生率高于 $AUC_{24h} < 550 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 的患者^[31]。这个预测临界值与Kim等^[32]的研究结果几乎一致,即 $AUC_{24h} > 563.45 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 是急性肾损伤的有效预测因子,并建议将该值作为治疗药物监测目标的上限。

1.4 中国成人患者的万古霉素PK/PD目标可能需要降低 Liang等^[33]在中国进行的一项多中心前瞻性研究共纳入510例患者,研究发现万古霉素谷浓度与临床疗效无相关性,但与肾毒性相关,且万古

霉素肾毒性的谷浓度临界点为 13 mg/L 。另一项前瞻性研究基于病原菌诊断和病原学治疗,并结合临床结果和微生物有效性评价来确定中国人群合适的PK/PD目标范围,纳入了中国11家医院402例住院成人患者。结果显示,中国患者中临床或微生物学有效率普遍高于相应的PK/PD目标达成率, AUC_{24h}/MIC 与临床/微生物学有效率具有弱相关性,并且似乎在 $200 \sim 300 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 时达到了平台期,这表明中国患者可能不需要保持 $AUC_{24h}/MIC \geq 400 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 就能达到临床疗效^[34]。未来还需要更多的临床前瞻性研究进一步验证该结果。此外,使用不同的生物分析方法检测万古霉素浓度可能存在一些偏倚,使用不同的方法测定万古霉素血清浓度可以观察到明显的不一致。目前国内万古霉素检测主要采取化学发光法和酶倍增免疫测定技术法,存在检测结果偏低的问题。对于相同的万古霉素样品,中国实验室的测量值普遍低于世界其他地区实验室的测量值^[35]。这意味着相比较其他国家,中国临床上的万古霉素治疗药物监测所要达到的PK/PD目标值可能需要降低。

2 万古霉素的临床使用剂量

2.1 指南剂量推荐 《万古霉素临床应用中国专家共识(2011版)》^[21]、《中国万古霉素治疗药物监测指南(2020更新版)》^[11]、《桑德福抗微生物治疗指南(热病)》(2020)^[36]及美国卫生系统药剂师协会、美国传染病学会等机构在2009年和2020年发表的万古霉素治疗药物监测指南^[19,12]中对于不同肾功能状态的成人患者的万古霉素给药剂量均提供了建议(表1)。

按照2020年中国治疗药物监测指南提供的给药方案,谷浓度达到 $10 \sim 15 \text{ mg/L}$ 的概率为55%^[11]。2022年牛津大学进行了一项关于万古霉素给药指南有效性的研究,他们基于2009年美国传染病协会指南制定了本机构给药指南,并纳入了3 767例患者;患者对推荐负荷剂量和初始维持剂量的依从性分别达到84%和70%,并且72%的患者的后续维持剂量被正确调整。然而,结果显示只有26%的首剂血药浓度和32%的后续浓度达到了目标范围^[37]。这表明,临床应用时不应当盲目遵从指南的给药建议,应根据患者的治疗药物监测结果个体化调整剂量。此外,万古霉素血药浓度可能

受到年龄、体重、重症感染等因素的影响^[38-42],按照固定剂量给药易导致浓度偏高或偏低。因此万古霉素实际剂量应综合考虑体重、年龄、病情和肾

功能等影响因素,最好通过治疗药物监测实施制定个体化的给药方案,以实现抗感染治疗的成功和患者临床结局的改善。

表1 各指南中不同肾功能患者的万古霉素给药剂量建议

Tab 1 Dosing of vancomycin recommended by guidelines for patients with different renal function states

| Clinical guideline | Creatinine clearance/different renal function states | Dosage | Dosing interval | Reference |
|---|--|---|-----------------|-----------|
| Chinese expert consensus on the clinical application of vancomycin (2011 edition) | $\geq 50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ | 1 000 mg | 12 h | [21] |
| | $20 < 50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ | 500 mg | 12-24 h | |
| | $10-19 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ | 500 mg | 24-48 h | |
| | $< 10 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ | 500 mg | 48-96 h | |
| Guidelines for drug monitoring of vancomycin therapy in China (2020 update) | $75-89 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ | 1 000 mg | 12 h | [11] |
| | $55-74 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ | 750 mg | 12 h | |
| | $40-54 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ | 500 mg | 12 h | |
| | $30-39 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ | 750 mg | 24 h | |
| | $20-29 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ | 500 mg | 24 h | |
| | $< 20 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ | 500 mg | 48 h | |
| The sanford guide to antimicrobial therapy 2020 | Normal renal function | $15-30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ | 12 h | [36] |
| | $> 50-90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ | $15-30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ | 12 h | |
| | $10-50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ | $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ | 24-96 h | |
| | $< 10 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ | $7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ | 2-3 d | |
| Guidelines for drug monitoring of vancomycin therapy (USA, ASHP/IDSA/SIDP, 2009) | Normal renal function | $15-20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ | 8-12 h | [19] |
| Guidelines for drug monitoring of vancomycin therapy (USA, ASHP/IDSA/PIDS/SIDP, 2020) | Normal renal function | $15-20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ | 8-12 h | [12] |

ASHP: American Society of Health-system Pharmacists; IDSA: Infectious Diseases Society of America; SIDP: Society of Infectious Diseases Pharmacists; PIDS: Pediatric Infectious Diseases Society.

2.2 负荷剂量的使用 使用负荷剂量的主要目的是使万古霉素在治疗刚开始的12~24 h内快速达到目标PK/PD值,即快速达稳态,从而对后续的治疗效果产生影响。此外,负荷剂量的使用缩短了耐甲氧西林金黄色葡萄球菌暴露于万古霉素亚治疗浓度的时间,因此从理论上讲使用负荷剂量有望作为减少葡萄球菌产生万古霉素耐药的一种方式。美国传染病学会在2009年的监测指南中首次建议使用负荷剂量^[19],并在2020年以更多证据再次重申该建议^[12]。负荷剂量可能会改善患者的预后。在Ueda等^[43]的研究中,负荷剂量提高了皮肤感染患者治疗后48~96 h的临床症状改善率。Casapao等^[44]评估了耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染性心内膜炎患者第1天万古霉素暴露曲线与临床结局之间的相关性,发现第1天的AUC/MIC $< 600 \text{ mg} \cdot \text{h} \cdot \text{L}^{-1}$ 与治疗失败风险增加有关。一项在ICU的研究显示,负荷剂量组在第2次给药前万古霉素的血清浓度明显高于对照组,而在第5次给药前两组的浓度相似,负荷剂量组的28 d死亡率低于对照组,且两组的血清肌酐差异没有统计学意义,

这表明使用万古霉素负荷剂量可以更早地达到万古霉素的目标血清浓度,且不会增加急性肾损伤的风险^[45]。为探索负荷剂量是否会增加肾功能不全患者的肾毒性风险,Marvin等^[46]于2019年进行了一项回顾性研究,研究的主要人群侧重于接受负荷剂量万古霉素且肌酐清除率低于30 mL/s的患者,主要结局是第5天的急性肾损伤发生率,结果发现与低剂量组相比,负荷剂量万古霉素不会增加严重肾功能不全患者的肾毒性。Wagner等^[47]的研究也证明,负荷剂量万古霉素的使用并不会增加患者第7天急性肾损伤发生的风险。在严重感染及肾功能不全的住院人群中,万古霉素负荷剂量与肾毒性之间的相关性有待进一步探索,最好开展大样本前瞻性随机对照研究。

3 万古霉素治疗药物监测实施热点: AUC_{24h} 引导的治疗药物监测

目前推荐的实现目标AUC_{24h}范围的2种最常见给药方法为贝叶斯计算机软件程序预测和基于对数线性药代动力学方程^[48-49],它们在实现AUC_{24h}

的期望目标方面都被证明是准确的。

3.1 贝叶斯方法 基于AUC_{24h}引导的治疗药物监测,贝叶斯软件程序是优选策略,它通过监测单个或多个血清万古霉素浓度来进行贝叶斯模拟并制定给药计划和最佳采样策略,在临床实践中已经使用了30多年^[50]。该方法不需要在稳态下进行采样,并且可以在达到稳态之前提供AUC的预测值,其他益处还包括实现较低的万古霉素日剂量、较少的万古霉素浓度收集、较少的后续剂量调整及较短的治疗持续时间^[25]。

许多研究利用非线性混合效应模型(nonlinear mixed-effects model, NONMEM)法建立万古霉素的群体药代动力学模型^[51-53]。为了提供准确的估计值,它们使用丰富的万古霉素采样历史数据作为

贝叶斯先验。在贝叶斯模型基础上,一些机构推出了便于操作的贝叶斯优化软件及小程序,可以预测AUC并给出个体化的给药剂量建议。Chen等^[54]审查了一些常见软件程序中包含的人口药代动力学模型,发现肌酐清除率正常的人更适合所有模型。Belz等^[55]则比较了4个免费在线贝叶斯软件测定AUC的准确度,发现它们在判断出AUC<400 mg·h·L⁻¹和AUC>600 mg·h·L⁻¹的患者方面的能力相当。已有研究全面评估和比较了已发表的针对新生儿和儿科患者的万古霉素药代动力学模型和贝叶斯预测工具^[56]。表2总结了常见的贝叶斯模型与软件,其中后5个是专门针对中国人群建立的软件与模型^[34,57-59],更加适合用于中国患者。

表2 用于万古霉素治疗药物监测的常见贝叶斯软件/模型

Tab 2 Common Bayesian softwares/models for therapy drug monitoring of vancomycin

| Bayesian software/model | Feature | Company/institution/website |
|-----------------------------|---|---|
| InsightRx ^a | Models can be added/easy-to-operate/wide range of applications | Insight Rx Inc. |
| DoseMeRx ^a | User-friendly/fewer models | Tabula Rasa HealthCare Company |
| PrecisePK ^a | Neonatal/children/small bias | Healthware Inc. |
| RxKinetics APK ^a | Models can be added/2 settings (normal and outlier) are available | School of Pharmacy and Health Profession, Creighton University |
| BestDose ^a | Models can be added or modified/wide range of applications | Laboratory of Applied Pharmacokinetics and Bioinformatics |
| ClinCalc ^b | Obesity/sepsis/critical care | https://clincalc.com/vancomycin/ |
| VancoPK ^b | Fewer models/less predictive power | https://www.vancopk.com/ |
| GlobalRPh ^b | Obesity/dehydrated/ICU/pregnant in 3 rd trimester or <48 h post partum | https://globalrph.com |
| TDMx ^b | Obesity/sepsis/critical care | https://tdmx.shinyapps.io/vancomycin/ |
| SmartDose ^b | China/wide range of applications | http://smartdose.cn |
| PPK model | China/adults/different renal function states | Fudan University |
| PPK model | China/elderly/lung infections | Peking University |
| PPK model | China/adults/different renal function states | Peking University |
| PPK model | China/ICU | Wenzhou Medical University |

^a: Purchased software; ^b: Free online software. PPK: Population pharmacokinetics; ICU: Intensive care unit.

由于使用了不同的群体药代动力学参数、变异性测定方法、给药及血药浓度数据,以及纳入协变量(如体重、肌酐清除率、年龄)的差异,各个贝叶斯软件/模型具有不同的预测能力。一些贝叶斯模型和剂量优化软件不适用于某些特殊人群,如肥胖患者、危重患者、儿童和肾功能不稳定患者,在对特殊临床病例如肾衰竭、脓毒症、囊性纤维化患者进行治疗时,使用不适当的贝叶斯软件估计AUC值可能无法得到准确的结论,使最终治疗效果不理想。总而言之,在临床应用贝叶斯

方法之前最好对群体药代动力学模型进行充分的外部验证,评估其预测性能,并在临床实践中应用于最接近模型人群的患者。一项在中国进行的大规模、多中心研究对10个来自不同国家的贝叶斯预测模型进行外部验证(中国6个,沙特阿拉伯1个,波斯尼亚和黑塞哥维那1个,泰国1个,荷兰1个)^[60],结果发现在预测性诊断中,平均百分误差在10%以内并具有良好拟合度的3个模型均来自中国人群;所有模型均存在明显的偏倚,没有1个模型在预测性和模拟性的诊断中均具有良好的

性能。这表明,万古霉素在人体内的药代动力学过程可能与种族因素相关,选择合适的模型并充分进行外部验证十分必要。

尽管贝叶斯预测是最准确的给药技术之一,但它需要访问计算机软件、在建模过程中准确收集患者信息,并根据药理学知识选择合理先验参数,因此在医疗机构的实际使用中存在着一定的准入门槛。

3.2 线性药代动力学方法 线性药代动力学方法是在单个给药间隔内收集2种血清万古霉素浓度(峰浓度和谷浓度),并使用几个药代动力学方程和线性梯形法确定药代动力学参数和AUC^[48-49]。与贝叶斯方法相比,一级药代动力学方程法对于常规临床实践使用来说足够简单,药师熟悉方程式后可以很容易地使用简易计算器计算AUC,甚至可以采取将公式输入Excel表格中的方式用以辅助计算。因此线性药代动力学方法可以作为贝叶斯预测软件的合理替代方案。

在仅用单谷浓度和用线性方程计算AUC_{24h}进行治疗药物监测能力的比较方面,一项回顾性研究比较了在中国老年人中仅用万古霉素单谷浓度法和用两点峰谷测定AUC_{24h}方法进行治疗药物监测的临床疗效^[61]。两点峰谷测定AUC_{24h}组患者对于万古霉素治疗反应良好的百分比显著高于万古霉素单谷浓度组,分别为90.0%(72/80)和73.3%(88/120),表明两点峰谷法测定万古霉素AUC是可行的^[61]。Al-Sulaiti等^[62]开展了一项前瞻性多中心随机对照试验,发现与仅基于谷的治疗药物监测相比,基于两点峰谷测定AUC_{24h}的治疗药物监测实现了更高的临床治愈率(76.7% vs 48.6%);基于两点峰谷测定AUC_{24h}的治疗药物监测还可以减少万古霉素每日总剂量的使用[减少量为12.05 mg·kg⁻¹·d⁻¹]。线性药代动力学方法除了在稳态时使用,也可用在初始给药时,即在首次给药后获取峰谷浓度,得到患者个体化药代动力学参数后计算AUC_{24h},从而引导后续万古霉素给药,最终更快地实现目标AUC,达到早期合理监测的标准^[63]。

在线性方程与贝叶斯方法计算AUC_{24h}的预测性能的比较方面,Aljutayli等^[64]发现使用来自第1个给药间隔的峰谷浓度的贝叶斯引导AUC_{24h}预测性能相当于使用来自第5个给药间隔的2个测

量值(峰浓度和谷浓度)的药代动力学方程的性能。当使用接近稳态的2个浓度水平时,贝叶斯和线性方程方法的准确性和精度相似。同样地,一项在2017—2019年进行的单中心、回顾性队列研究将稳态时使用一阶方程计算的万古霉素AUC_{24h}与贝叶斯双浓度法、单浓度法AUC_{24h}估计值进行比较,以评价3种方法计算的AUC_{24h}的总体一致性和相关变异性,结果发现,线性方程和贝叶斯单浓度方法表现出显著的变异性,缺乏高水平的一致性;而线性和贝叶斯双浓度方法显示出高水平的一致性,变异性可接受,可视两者万古霉素AUC_{24h}预测值相当^[65]。另有一项研究评价了使用贝叶斯建模软件InsightRx[®]和线性药代动力学方法计算AUC_{24h}从而引导治疗药物监测的时间效率,在没有电子健康记录(electronic health record, EHR)整合的情况下,贝叶斯建模平台中从评估到干预的时间中位数为9.3 min,而线性药代动力学方法组为6.8 min。但是如果将贝叶斯模拟软件集成到EHR中,中位时间将降低为3.8 min,这表明在没有EHR整合的情况下线性药代动力学方法评估万古霉素剂量比部分贝叶斯建模软件更省时^[66]。

线性药代动力学方法的主要缺点是时间窗要求严格,即需要采集同一给药周期内的2个万古霉素水平(峰浓度和谷浓度)来计算AUC_{24h}。与此同时,给药和样本采集时间需要准确的记录,以便于准确计算患者的万古霉素药代动力学参数。相较于贝叶斯方法,线性药代动力学方法所得的数据无法解释在采集时间之后可能发生的急性生理变化。

4 小结与展望

虽然各指南都表示优先选择基于AUC_{24h}监测的给药,但这一转变需要大量的时间、教育和培训过程,对各个医疗机构来说将是一项长期且艰巨的任务,在实施方面存在以下一些障碍:(1)很多临床医生及药师对线性药代动力学方程的计算方法掌握不熟练,并且可能没有选择合适的采血时间点;(2)并非所有实施万古霉素治疗药物监测的医疗机构都可以自制贝叶斯模型,或负担得起商业贝叶斯预测工具的许可费用;(3)临床医生和药师无法选择合适的贝叶斯软件为患者设计个体化给药方案;(4)在没有对模型应用和软件程序结果解释进行适当培训的情况下,临床工作者盲目实施

这些程序容易产生差错。

然而,这些困难和挑战主要是后勤和教育方面的,而不是技术方面的^[24]。鉴于VA-AKI带来的危害,作为医疗保健专业人员有责任采取基于最佳证据的做法,优先考虑患者的安全,并“不造成伤害”。目前AUC引导的给药方法正在逐步流行,一些医疗机构已经不再对万古霉素进行基于谷浓度的监测,开始改用基于AUC的万古霉素监测和给药计划^[49,67]。最近一项对美国各地医院的调查显示,大多数(70.3%, 142/202)受访机构尚未实施AUC监测给药,但许多(57.0%, 81/142)机构已经计划在未来1年实施。在已经实施AUC监测给药的医疗机构中,购买贝叶斯软件(38.3%, 23/60)和自制软件(35.0%, 21/60)是最常用的2种方法^[68]。未来,基于贝叶斯模型的治疗药物监测将广泛应用于临床实践,以实现患者的PK/PD目标,提高精准医疗水平。

值得注意的是,对于非严重感染的成人患者,基于AUC_{24h}的万古霉素给药的疗效改善尚待明确证明。大多数万古霉素的使用是经验用药,通常只需要几天的治疗,肾毒性风险非常低^[69]。在这种情况下,当医疗机构选择在所有接受万古霉素治疗的成年人中使用基于AUC_{24h}监测给药时,每例患者可能会需要抽取1~2个血样,这增加了医疗成本,对短期治疗几乎没有额外的好处。因此,合理的临床判断必须始终主导万古霉素的使用。

[参考文献]

- [1] LIU C, BAYER A, COSGROVE S E, et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(3): e18-e55. DOI: 10.1093/cid/ciq146.
- [2] BROWN N M, BROWN E M; Guideline Development Group. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): updated guidelines from the UK[J]. J Antimicrob Chemother, 2021, 76(6): 1377-1378. DOI: 10.1093/jac/dkab036.
- [3] FILIPPONE E J, KRAFT W K, FARBER J L. The nephrotoxicity of vancomycin[J]. Clin Pharmacol Ther, 2017, 102(3): 459-469. DOI: 10.1002/cpt.726.
- [4] ELYASI S, KHALILI H, DASHTI-KHAVIDAKI S, et al. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2012, 68(9): 1243-1255. DOI: 10.1007/s00228-012-1259-9.
- [5] FOROUZESH A, MOISE P A, SAKOULAS G. Vancomycin ototoxicity: a reevaluation in an era of increasing doses[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2009, 53(2): 483-486. DOI: 10.1128/AAC.01088-08.
- [6] LODISE T P, HALL R N 2nd, SCHEETZ M H. Vancomycin area under the curve-guided dosing and monitoring: “is the juice worth the squeeze”?[J]. Pharmacotherapy, 2020, 40(12): 1176-1179. DOI: 10.1002/phar.2482.
- [7] PATEL N, HUANG D, LODISE T. Potential for cost saving with iclaprim owing to avoidance of vancomycin-associated acute kidney injury in hospitalized patients with acute bacterial skin and skin structure infections[J]. Clin Drug Investig, 2018, 38(10): 935-943. DOI: 10.1007/s40261-018-0686-5.
- [8] DOYLE J F, FORNI L G. Acute kidney injury: short-term and long-term effects[J]. Crit Care, 2016, 20(1): 188. DOI: 10.1186/s13054-016-1353-y.
- [9] MOLEDINA D G, PARIKH C R. Phenotyping of acute kidney injury: beyond serum creatinine[J]. Semin Nephrol, 2018, 38(1): 3-11. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2017.09.002.
- [10] SONI S S, RONCO C, KATZ N, et al. Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers[J]. Blood Purif, 2009, 28(3): 165-174. DOI: 10.1159/000227785.
- [11] 何娜, 苏珊, 翟所迪, 等.《中国万古霉素治疗药物监测指南(2020更新版)》解读[J]. 临床药物治疗杂志, 2021, 19(1): 12-16. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.01.003.
- [12] RYBAK M J, LE J, LODISE T, et al. Executive summary: therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: a revised consensus guideline and review of the American Society of Health-system Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists[J]. Pharmacotherapy, 2020, 40(4): 363-367. DOI:10.1002/phar.2376.
- [13] KULLAR R, DAVIS S L, LEVINE D P, et al. Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52(8): 975-981. DOI: 10.1093/cid/cir124.
- [14] LEPAK A J, ZHAO M, ANDES D R. Comparative pharmacodynamics of telavancin and vancomycin in the neutropenic murine thigh and lung infection models against *Staphylococcus aureus*[J]. Antimicrob Agents

- Chemother, 2017, 61(7): e00281-17. DOI: 10.1128/aac.00281-17.
- [15] MOISE PA, FORREST A, BHAVNANI S M, et al. Area under the inhibitory curve and a pneumonia scoring system for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by *Staphylococcus aureus*[J]. Am J Health Syst Pharm, 2000, 57(suppl_2): S4-S9. DOI: 10.1093/ajhp/57.suppl_2.S4.
- [16] STEWART J J, JORGENSEN S C, DRESSER L, et al. A Canadian perspective on the revised 2020 ASHP-IDSA-PIDS-SIDP guidelines for vancomycin AUC-based therapeutic drug monitoring for serious MRSA infections[J]. J Assoc Med Microbiol Infect Dis Can, 2021, 6(1): 3-9. DOI: 10.3138/jammi-2020-0028.
- [17] YOSHIDA M, YASUDA N, NISHIKATA M, et al. New recommendations for vancomycin dosage for patients with MRSA pneumonia with various degrees of renal function impairment[J]. J Infect Chemother, 2005, 11(4): 182-188. DOI: 10.1007/s10156-005-0394-y.
- [18] MAEDA Y, OMODA K, FUKUHARA S, et al. Evaluation of clinical efficacy of maeda's nomogram for vancomycin dosage adjustment in adult Japanese MRSA pneumonia patients[J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2006, 21(1): 54-60. DOI: 10.2133/dmpk.21.54.
- [19] RYBAK M, LOMAESTRO B, ROTSCHAFFER J C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists[J]. Am J Health Syst Pharm, 2009, 66(1): 82-98. DOI: 10.2146/ajhp080434.
- [20] MATSUMOTO K, TAKESUE Y, OHMAGARI N, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring[J]. J Infect Chemother, 2013, 19(3): 365-380. DOI: 10.1007/s10156-013-0599-4.
- [21] 万古霉素临床应用中国专家共识(2011版)[J]. 中国新药与临床杂志, 2011, 30(8): 561-573.
- [22] AL-MAQBALI J S, SHUKRI Z A, SABAHI N A, et al. Vancomycin therapeutic drug monitoring (TDM) and its association with clinical outcomes: a retrospective cohort[J]. J Infect Public Health, 2022, 15(5): 589-593. DOI: 10.1016/j.jiph.2022.04.007.
- [23] KATIP W, OKONOGI S, OBERDORFER P. The Thirty-day mortality rate and nephrotoxicity associated with trough serum vancomycin concentrations during treatment of enterococcal infections: a propensity score matching analysis[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 773994. DOI: 10.3389/fphar.2021.773994.
- [24] NEELY M N, YOUNG G, JONES B, et al. Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing?[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2014, 58(1): 309-316. DOI: 10.1128/AAC.01653-13.
- [25] NEELY M N, KATO L, YOUNG G, et al. Prospective trial on the use of trough concentration versus area under the curve to determine therapeutic vancomycin dosing[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(2): e02042-17. DOI: 10.1128/AAC.02042-17.
- [26] D'AMICO H, WALLACE K L, BURGESS D, et al. Acute kidney injury associated with area under the curve versus trough monitoring of vancomycin in obese patients[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2022, 66(1): e0088621. DOI: 10.1128/AAC.00886-21.
- [27] ZAMONER W, EID K, DE ALMEIDA L, et al. The serum concentration of vancomycin as a diagnostic predictor of nephrotoxic acute kidney injury in critically ill patients[J]. Antibiotics (Basel), 2022, 11(1): 112. DOI: 10.3390/antibiotics11010112.
- [28] GHASEMIYEH P, VAZIN A, ZAND F, et al. Pharmacokinetic assessment of vancomycin in critically ill patients and nephrotoxicity prediction using individualized pharmacokinetic parameters[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 912202. DOI: 10.3389/fphar.2022.912202.
- [29] LODISE T P, ROSENKRANZ S L, FINNEMEYER M, et al. The emperor's new clothes: prospective observational evaluation of the association between initial vancomycin exposure and failure rates among adult hospitalized patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections (PROVIDE)[J]. Clin Infect Dis, 2020, 70(8): 1536-1545. DOI: 10.1093/cid/ciz460.
- [30] ZASOWSKI E J, MURRAY K P, TRINH T D, et al. Identification of vancomycin exposure-toxicity thresholds in hospitalized patients receiving intravenous vancomycin[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2018, 62(1): e01684-17. DOI: 10.1128/AAC.01684-17.
- [31] POSTON-BLAHNIK A, MOENSTER R. Association between vancomycin area under the curve and nephrotoxicity: a single center, retrospective cohort study in a veteran population[J]. Open Forum Infect Dis, 2021, 8(5): ofab094. DOI: 10.1093/ofid/ofab094.
- [32] KIM B, HWANG S, HEO E, et al. Evaluation of vancomycin TDM strategies: prediction and prevention of kidney injuries based on vancomycin TDM results[J]. J Korean Med Sci, 2023, 38(14): e101. DOI: 10.3346/jkms.2023.38.e101.
- [33] LIANG X, FAN Y, YANG M, et al. A prospective multicenter clinical observational study on vancomycin efficiency and safety with therapeutic drug monitoring[J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(suppl_2): S249-S255. DOI:

- 10.1093/cid/ciy680.
- [34] SHEN K, YANG M, FAN Y, et al. Model-based evaluation of the clinical and microbiological efficacy of vancomycin: a prospective study of Chinese adult in-house patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 67(suppl_2): S256-S262. DOI: 10.1093/cid/ciy667.
- [35] CHEN C Y, LI M Y, MA L Y, et al. Precision and accuracy of commercial assays for vancomycin therapeutic drug monitoring: evaluation based on external quality assessment scheme[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2020, 75(8): 2110-2119. DOI: 10.1093/jac/dkaa150.
- [36] 大卫·吉尔伯特,亨利·钱伯斯,迈克尔·萨格,等. 热病: 桑福德抗微生物治疗指南 2020 版[M]. 范洪伟,王焕玲,周宝桐,等译. 新译第 50 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2020: 242.
- [37] GU Q, JONES N, DRENNAN P, et al. Assessment of an institutional guideline for vancomycin dosing and identification of predictive factors associated with dose and drug trough levels[J]. *J Infect*, 2022, 85(4): 382-389. DOI: 10.1016/j.jinf.2022.06.029.
- [38] ALTOWAYAN W M, MOBARK M A, ALHARBI A S, et al. Factors influencing the vancomycin trough level in patients admitted at King Fahad Specialist Hospital, Qassim, KSA[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(13): 4840-4845. DOI: 10.26355/eurrev_202207_29209.
- [39] COVVEY J R, ERICKSON O, FIUMARA D, et al. Comparison of vancomycin area-under-the-curve dosing versus trough target-based dosing in obese and nonobese patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia[J]. *Ann Pharmacother*, 2020, 54(7): 644-651. DOI: 10.1177/1060028019897100.
- [40] ASSADOON M S, PEARSON J C, KUBIAK D W, et al. Evaluation of vancomycin accumulation in patients with obesity[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2022, 9(10): ofac491. DOI: 10.1093/ofid/ofac491.
- [41] SAKURAI N, KAWAGUCHI H, KUWABARA G, et al. Body mass index of elderly patients with normal renal function as a determining factor for initial vancomycin regimen designing[J]. *Chemotherapy*, 2022, 67(3): 193-200. DOI: 10.1159/000522455.
- [42] HE J, MAO E Q, FENG J, et al. The pharmacokinetics of vancomycin in patients with severe acute pancreatitis[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2016, 72(6): 697-702. DOI: 10.1007/s00228-016-2018-0.
- [43] UEDA T, TAKESUE Y, NAKAJIMA K, et al. Vancomycin loading dose is associated with increased early clinical response without attainment of initial target trough concentration at a steady state in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2020, 45(4): 682-690. DOI: 10.1111/jcpt.13144.
- [44] CASAPAO A M, LODISE T P, DAVIS S L, et al. Association between vancomycin day 1 exposure profile and outcomes among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infective endocarditis[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015, 59(6): 2978-2985. DOI: 10.1128/aac.03970-14.
- [45] HUANG Y, HE L, DENG Y, et al. Target serum concentration of vancomycin may be reached earlier with a loading dose[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(3): 317-323. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001905.
- [46] MARVIN J L, LEVINE B J, PAPAS M, et al. An evaluation of the incidence of nephrotoxicity after a loading dose of vancomycin in patients with severe renal impairment[J]. *J Emerg Med*, 2019, 56(6): 701-708. DOI: 10.1016/j.jemermed.2019.03.020.
- [47] WAGNER P, ARNOLD J, SHERIDAN K. Vancomycin loading doses and nephrotoxicity on medicine teaching services[J]. *Int J Gen Med*, 2022, 15: 7685-7692. DOI: 10.2147/ijgm.s380017.
- [48] PAI M P, NEELY M, RODVOLD K A, et al. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2014, 77: 50-57. DOI: 10.1016/j.addr.2014.05.016.
- [49] MOGLE B T, STEELE J M, SEABURY R W, et al. Implementation of a two-point pharmacokinetic AUC-based vancomycin therapeutic drug monitoring approach in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2018, 52(6): 805-810. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2018.08.024.
- [50] PRYKA R D, RODVOLD K A, GARRISON M, et al. Individualizing vancomycin dosage regimens: one-versus two-compartment Bayesian models[J]. *Ther Drug Monit*, 1989, 11(4): 450-454.
- [51] ZHANG T, KREKELS E, SMIT C, et al. How to dose vancomycin in overweight and obese patients with varying renal (dys)function in the novel era of AUC 400-600 mg·h/L-targeted dosing[J/OL]. *Clin Pharmacokinet*, 2023(2023-11-06)[2023-12-07]. DOI: 10.1007/s40262-023-01324-5. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40262-023-01324-5>.
- [52] RAO Z, GUO S M, WEI Y M. Individualized delivery of vancomycin by model-informed Bayesian dosing approach to maintain an AUC₂₄ target in critically ill patients[J]. *Chemotherapy*, 2023: 1-7. DOI: 10.1159/000531638.
- [53] JALUSIC K O, HEMPEL G, ARNEMANN P H, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in patients with external ventricular drain-associated ventriculitis[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(6): 2502-2510. DOI:

- 10.1111/bcp.14657.
- [54] CHEN A, GUPTA A, DO D H, et al. Bayesian method application: integrating mathematical modeling into clinical pharmacy through vancomycin therapeutic monitoring[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2022, 10(6): e01026. DOI:10.1002/prp2.1026.
- [55] BELZ S N, SEABURY R W, STEELE J M, et al. Accuracy of 4 free online dosing calculators in predicting the vancomycin area under the concentration-time curve calculated using a 2-point pharmacokinetic approach[J]. *Ann Pharmacother*, 2023, 57(4): 432-440. DOI: 10.1177/10600280221117256.
- [56] HAN J, SAUBERAN J, TRAN M T, et al. Implementation of vancomycin therapeutic monitoring guidelines: focus on Bayesian estimation tools in neonatal and pediatric patients[J]. *Ther Drug Monit*, 2022, 44(2): 241-252. DOI: 10.1097/ftd.0000000000000910.
- [57] ZHOU Y, GAO F, CHEN C, et al. Development of a population pharmacokinetic model of vancomycin and its application in Chinese geriatric patients with pulmonary infections[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2019, 44(3): 361-370. DOI: 10.1007/s13318-018-0534-2.
- [58] JI X W, JI S M, HE X R, et al. Influences of renal function descriptors on population pharmacokinetic modeling of vancomycin in Chinese adult patients[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(2): 286-293. DOI: 10.1038/aps.2017.57.
- [59] LIN Z, CHEN D Y, ZHU Y W, et al. Population pharmacokinetic modeling and clinical application of vancomycin in Chinese patients hospitalized in intensive care units[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 2670. DOI: 10.1038/s41598-021-82312-2.
- [60] ZHOU Y, LONG E, SHI T, et al. External validation of vancomycin population pharmacokinetic models in ten cohorts of infected Chinese patients[J]. *J Glob Antimicrob Resist*, 2022, 30: 163-172. DOI: 10.1016/j.jgar.2022.05.016.
- [61] WANG L, LIN X, WANG L, et al. Clinical validation of the two-point method for predicting vancomycin AUC based on peak and trough plasma concentrations[J]. *Int J Clin Pharm*, 2022, 44(6): 1325-1331. DOI: 10.1007/s11096-022-01474-9.
- [62] AL-SULAITI F K, NADER A M, SAAD M O, et al. Clinical and pharmacokinetic outcomes of peak-trough-based versus trough-based vancomycin therapeutic drug monitoring approaches: a pragmatic randomized controlled trial[J]. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2019, 44(5): 639-652. DOI: 10.1007/s13318-019-00551-1.
- [63] LIU Q, HUANG H, XU B, et al. Two innovative approaches to optimize vancomycin dosing using estimated AUC after first dose: validation using data generated from population PK model coupled with monte-carlo simulation and comparison with the first-order PK equation approach[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(5): 1004. DOI: 10.3390/pharmaceutics14051004.
- [64] ALJUTAYLI A, THIRION D J G, BONNEFOIS G, et al. Pharmacokinetic equations versus Bayesian guided vancomycin monitoring: Pharmacokinetic model and model-informed precision dosing trial simulations[J]. *Clin Transl Sci*, 2022, 15(4): 942-953. DOI: 10.1111/cts.13210.
- [65] OLNEY K B, WALLACE K L, MYNATT R P, et al. Comparison of Bayesian-derived and first-order analytic equations for calculation of vancomycin area under the curve[J]. *Pharmacotherapy*, 2022, 42(4): 284-291. DOI: 10.1002/phar.2670.
- [66] ALSOWAIDA Y, KUBIAK D, DIONNE B, et al. Vancomycin area under the concentration-time curve estimation using Bayesian modeling versus first-order pharmacokinetic equations: a quasi-experimental study[J]. *Antibiotics (Basel)*, 2022, 11(9): 1239. DOI: 10.3390/antibiotics11091239.
- [67] MENG L, WONG T, HUANG S, et al. Conversion from vancomycin trough concentration-guided dosing to area under the curve-guided dosing using two sample measurements in adults: implementation at an academic medical center[J]. *Pharmacotherapy*, 2019, 39(4): 433-442. DOI: 10.1002/phar.2234.
- [68] BRADLEY N, LEE Y, SADEIA M. Assessment of the implementation of AUC dosing and monitoring practices with vancomycin at hospitals across the United States[J]. *J Pharm Pract*, 2022, 35(6): 864-869. DOI: 10.1177/08971900211012395.
- [69] DILWORTH T J, SCHULZ L T, ROSE W E. Vancomycin advanced therapeutic drug monitoring: exercise in futility or virtuous endeavor to improve drug efficacy and safety?[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72(10): e675-e681. DOI: 10.1093/cid/ciaa1354.