

한국 신생아에서의 Vancomycin 약동학과 Dosing Guideline에 대한 연구

최성주 · 서옥경 · 이숙향 · 신현택 · 노환성* · 피수영*
서울특별시 용산구 청파동2가 숙명여자대학교 약학대학
서울특별시 송파구 풍납동 388-1 울산대학교 의과대학*

The Study on Vancomycin Pharmacokinetics and Dosing Guideline in Korean Neonates

Sung Joo Choi, Okkyung Suh, Suk Hyang Lee, Hyun Taek Shin,
Hwan Seong Ro*, Soo-Young Pi*

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Chungpa-Dong 2-Ka
Yongsan-Ku, Seoul 140-742, Korea
College of Medicine, University of Ulsan, Poongnap-Dong 388-1
Songpa-Ku, Seoul 138-040, Korea*

The purposes of this study were to define the pharmacokinetic parameters of vancomycin in Korean neonates, to evaluate current neonatal vancomycin dosing guideline being used in a teaching hospital, and to develop the optimal vancomycin dosing guideline. The evaluation of 35 sets of peak and trough concentrations drawn on current dosing regimen showed that 29% of peak concentrations and 46% of trough concentrations were within therapeutic range. Otherwise, pharmacokinetic parameters, based on 62 sets of peak and trough serum concentrations obtained from 39 neonates, showed that mean vancomycin clearance (CL), volume of distribution (Vd), and terminal elimination half-life were 0.13 ± 0.08 L/hr, 0.94 ± 0.48 L, and 5.6 ± 2.13 hours, respectively. Volume of distribution (Vd) normalized for body weight remained constant throughout PCA range, whereas the absolute CL ($r=0.74$) and normalized CL ($r=0.36$) showed high correlation with PCA. Also, the normalized CL showed a strong inverse correlation ($r=-0.55$) with serum creatinine concentrations (SrCr). Based on the high correlation among PCA, serum creatinine concentration, CL, and the daily dosage requirements, the following dosing guideline for vancomycin in neonates was suggested: 10 mg/kg 12~18 hourly for <30 weeks PCA and <0.6 mg/dl SrCr; 10 mg/kg 18 hourly for <30 weeks PCA and 0.6~1.2 mg/dl SrCr; 10 mg/kg 8 hourly for 30~44 weeks PCA and <0.6 mg/dl SrCr; 10 mg/kg 12 hourly for 30~44 weeks PCA and 0.6~1.2 mg/dl SrCr. (Kor. J. Clin. Pharm. 1996; 6(2): 7-13)

□ Keywords – Neonate, Vancomycin, Pharmacokinetics, Dosing guideline

1980년대 이후 신생아중환자실에서 coagulase-negative *Staphylococci*에 의한 원내감염이 증가하고 있으며 또한, 항생제의 빈번한 사용으로 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*에 의한 원내감염도 증가하고 있는 추세이다.¹⁻⁴⁾ 그러므로, *Staphylococci*에 대한 항균제 내성의 발현으로 인해 신생아중환자실에서 *Staphylococci*에 대해 우수한 감수성을 나타내는 vancomycin이 우선적으로 사용되고 있으며, 그 사용

빈도가 증가하고 있다.^{2,4-6)}

주로 신사구체 여과에 의해 배설되는 vancomycin을 신생아에게 투여시 성인과 다른 약동학적 특성과 나이에 따른 신기능 발달, 신생아질환 및 미숙아와 만삭아간의 생리적 발달의 차이, 신생아간의 개체차 등 여러 면을 고려해야 한다. 그동안 신생아의 성장에 따른 vancomycin 약동학 변화를 반영하는 인자들에 관한 연구가 진행되어 왔으며,^{5,7-22)} 많은 연구들이

vancomycin clearance가 생후일수(postnatal age)보다 postconceptional age (이하 PCA) 및 체중과 더욱 상관성이 있다는 일치된 결과를 보고하면서도 다양한 dosing guideline을 제시하여 왔다.^{14,16-22)}

위와 같이 dosing guideline을 설정하는데 논란의 여지가 많을 뿐만 아니라 우리나라에서는 신생아에 대한 vancomycin 약동학 연구가 미비한 상태에서 서양인을 대상으로 연구된 dosing guideline을 그대로 사용하고 있는 실정이므로 현재 국내에서 사용하고 있는 dosing guideline의 적절성 여부를 평가해 볼 필요가 있다. 그러므로, 본 연구에서는 국내 신생아중환자실에서 사용하고 있는 vancomycin dosing guideline 중 하나를 vancomycin 혈중농도를 이용하여 평가하고 신생아의 약동학 매개변수를 산출한 후 그것에 가장 영향을 미치는 인자들을 고려하여 한국인 신생아에 적합한 dosing guideline을 제안하고자 하였다.

연구방법

1. 연구대상

본 연구는 1995년 10월부터 1996년 10월동안 서울중앙병원의 신생아중환자실에 입원하여 그람양성균에 의한 감염치료를 위해 vancomycin을 투여받은 신생아중 혈중농도를 측정환 환아를 대상으로 실시하였다. 연구대상은 vancomycin 투여 개시전 48시간내에 혈청 creatinine농도를 측정된 기록이 있으며, vancomycin 투여기간동안 혈청 creatinine농도가 0.4 mg/dl이상 변화하지 않은 신생아, vancomycin을 최소한 2회이상 투여한 후 측정된 최고 및 최저혈중농도 모두 유용한 신생아로 하였으며, 출생시 심한 가사상태 (asphyxia)를 경험했거나 vancomycin 투여기간동안 소변량이 1 ml/kg/hr이하 혹은 혈청 creatinine 농도가 1.3 mg/dl이상인 신생아, vancomycin 10 mg이하의 용량을 투여받고 있는 신생아, 그리고 의무기록에서 vancomycin의 채혈시간, 용량계획 및 투여시간, 혈청 creatinine 농도 측정 기록 등의 내용이 불충분한 신생아는 연구에서 제외하였다.

2. Vancomycin 투여, 채혈 및 분석

서울중앙병원에서 사용하고 있는 vancomycin dosing guideline²³⁾ (Table 1)에 따라 의사에 의해 처방된 용량을 infusion pump (Model # AS40A, Baxter Laboratories)를 이용해 간헐적 등속주입법으로 60분동안 투여하였다. 투여개시 후 적어도 예상반감기의

Table 1. Current vancomycin dosing guideline

PCA ^a (weeks)	Dose (mg/kg/dose)	Interval (hours)
≤ 29	20	24
30~33	20	18
34~37	20	12
38~44	15	8
≥ 45	10	6

From Neofax™ '94: A manual of drugs used in neonatal care, 7th ed, Columbus, Ohio, Ross products division, Abbott Laboratories, 1994; 44-45²³⁾

^aPCA=Postconceptional age.

2배의 시간이 지나서 채혈하기 위해 vancomycin을 2회이상 투여 후에 채혈하였으며 최고혈중농도는 vancomycin을 60분동안 infusion한 후 최소한 30분이 지난 뒤에, 최저혈중농도는 투약직전 혹은 다음 용량을 투여하기 전 30분내에 채혈하였다.

채혈 후 72시간내에 분석하였으며 분석전까지 냉장 보관하였다. Vancomycin 혈중농도는 형광편광면역법 (fluorescence polarization immunoassay; AxSYM, Abbott Diagnostics)으로 분석하였으며 연구기간동안 vancomycin 7, 35, 75 µg/ml의 농도에서의 coefficient of variation은 7%이내였다.²⁴⁾

3. 약동학 분석

Vancomycin의 약동학 매개변수인 약물소실속도상수 (elimination rate constant, K_e), 항정상태에서의 분포용적 (volume of distribution at steady state, V_d), 소실반감기 (half-life, $T_{1/2}$), clearance (CL)를 계산하기 위해 first order elimination kinetics와 one-compartment open model을 가정하였다. Simkim™ computer program을 이용하여 intermittent infusion model식²⁵⁻²⁷⁾에 따라 vancomycin 약동학 매개변수를 구하였다. 측정된 최고혈중농도에서 외삽 (extrapolation)하여 infusion 종료직후의 실제 최고혈중농도 (이하 C_{max})를, 측정된 최저혈중농도에서 외삽 (extrapolation)하여 투여간격 끝 즉, 다음용량 투여직전의 실제 최저혈중농도 (이하 C_{min})를 구하였다. 또한, 필요에 따라 최고 및 최저혈중농도가 치료농도범위에 도달하도록 용량 및 투여간격을 조절하였으며, 용량변경 후에 측정된 혈중농도도 연구자료에 모두 포함시켰다.

4. 통계처리

분포용적, 반감기, clearance, 약물소실속도상수 등의 약동학 매개변수와 재태기간, 출생체중, vancomy-

cin 투여개시시의 생후일수, PCA, 체중, 그리고 혈청 creatinine농도 등 신생아의 성장지표인자간의 상관성을 단순선형회귀분석법 (simple linear regression method)으로 평가하였으며, Pearson's correlation test로 각 변수간의 상관성에 대한 통계학적 유의성을 검정하였다. 또한, 새로운 dosing guideline을 고안하기 위해 항정상태의 평균목표농도 18 µg/ml이 되도록 vancomycin 일일필요량을 구한 뒤 같은 방법으로 신생아 특성인자와의 상관성을 평가하였다. 이 중 상관성이 높은 약동학 매개변수와 신생아 특성인자를 선정하여 상관관계에 대한 선형회귀그래프 (linear regression graph)를 그린 후 분산정도에 따라 PCA별로 2주, 3주, 4주 단위로 그룹을 나누었으며 Analysis of Variance (ANOVA)방법으로 각 그룹의 vancomycin 일일필요량의 차이를 통계학적으로 검정하였다. 모든 통계처리 는 SAS computer program을 사용하여 처리하였으며 연구결과는 p value가 0.05 미만일때 통계학적으로 유의성이 있다고 보았으며, '평균값±표준편차 (mean ±SD)'로서 표시하였다.

연구결과

1. 약동학 매개변수

연구기간동안 신생아중환자실에 입원한 신생아중 vancomycin을 투여받은 후 혈중농도를 측정환 환아는 총 77명이었으며, 이 중 연구대상에 적합한 환아는 39명으로 남아는 26명, 여아는 13명이었다. 39명의 환아로부터 62쌍의 최고 및 최저혈중농도를 측정하였으며, 이들의 인구통계학적 특징은 Table 2와 같다.

대상환아들은 vancomycin 17.04±4.14 mg/kg/dose

Table 2. Clinical characteristics of 39 infants

Characteristics	Mean ±SD	Range
Male/Female	44/18	-
GA (weeks)	33.20±4.76	25~42
PNA (days)	21.69±15.04	4~65
PCA (weeks)	36.30±4.46	25.57~43.71
Birth Weight (g)	2042.21±956.96	680~3500
Body Weight (g)	2066.13±946.72	604~4696
BSA (m ²)	0.16±0.049	0.074~0.278
SrCr (mg/dl)	0.59±0.21	0.2~1.2

*Total of 62 sets of peak/trough levels from 39 infants. GA=Gestational age at birth; PNA=Postnatal age at the start of therapy; PCA=Postconceptional age (GA+PNA) at the start of therapy; BSA=Body surface area at the start of therapy; SrCr=Serum creatinine concentrations at the time of measurement.

Table 3. Pharmacokinetic parameters

Pharmacokinetic Parameters	Mean ±SD	Range
Absolute CL (L/hr)	0.13±0.08	0.016~0.431
Normalized CL (L/kg/hr)	0.063±0.02	0.024~0.111
Absolute Vd (L)	0.94±0.48	0.193~1.962
Normalized Vd (L/kg)	0.46±0.12	0.232~0.723
Ke (hr ⁻¹)	0.14±0.059	0.056~0.39
T _{1/2} (hr)	5.59±2.13	1.78~12.44

CL=Vancomycin clearance; Vd=Volume of distribution; Ke=Terminal phase elimination rate constant; T_{1/2}=Terminal half-life.

(범위 9.68~32.03 mg/kg/dose)를 6~24시간 간격으로 평균 16.60±11.92일 (범위 3~44일)동안 투여받았다. Vancomycin 투여개시 및 용량변경 후 평균 65.72±55.72시간 (범위 7.5~343시간)이 경과된 후에 혈중농도를 측정하였다. 대부분 항정상태의 혈중농도를 측정하기 위해 최소한 반감기의 4배가 지난 뒤에 채혈하였으나 4에는 항정상태 도달 전에 채혈하였다. 항정상태에 도달시 예상되는 Cmax 및 Cmin은 각각 44.26±12.89 µg/ml (범위 20.49~72.7 µg/ml), 9.57±4.48 µg/ml (범위 0.6~33.6 µg/ml)이었다. 이들 농도에 의하여 분석된 vancomycin 약동학 매개변수는 Table 3과 같다.

2. 기존의 Dosing Guideline 평가

최고 및 최저혈중농도 62쌍중 vancomycin dosing guideline에 따라 용량을 투여후 혈중농도를 측정환 경우는 35예이었다. 이 중 Cmax가 유효혈중농도범위인 25~40 µg/ml에 속하는 경우는 10예 (28.6%)이었으며, 40~50 µg/ml은 15예 (42.9%), 그 이상은 10예 (28.6%)이었으며, 치료농도범위 이하인 경우는 없었다. 한편, Cmin이 유효혈중농도범위인 5~15 µg/ml에 속

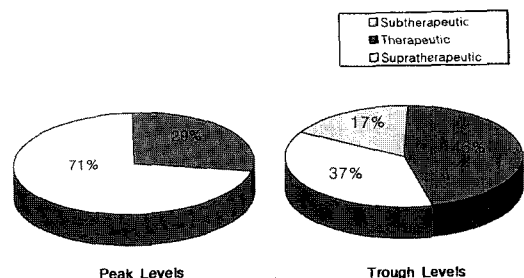


Fig. 1. Extrapolated true peak and trough levels (therapeutic range; Peak=25~40 µg/ml; trough=5~15 µg/ml).

Table 4. Correlations (*r* values) between pharmacokinetic parameters and various patient characteristics

	CL (L/hr)	CL (L/kg/hr)	Vd (L)	Vd (L/kg)	Ke (hr ⁻¹)	T _{1/2} (hr)	Dosage (mg/kg/d)
GA	0.73*	0.24	0.81*	0.03	0.22	-0.28*	0.24
PNA	-0.09	0.21	-0.16	0.23	0.06	-0.10	0.21
PCA	0.74*	0.36*	0.79*	0.15	0.26*	-0.35*	0.35*
BW	0.86*	0.23	0.81*	-0.10	0.35*	-0.34*	0.23
BSA	0.85*	0.24	0.83*	-0.07	0.32*	-0.33*	0.23
SrCr	-0.52	-0.55*	-0.30	-0.06	-0.51*	0.61*	-0.55*

**p*<0.05. GA=Gestational age; PNA=Postnatal age at the start of the therapy; PCA=Postconceptional age at the start of therapy; BW=Body weight at the start of therapy; BSA=Body surface area; SrCr=Serum creatinine concentrations at the time of measurement; Dosage=Vancomycin daily dosage requirements, CL(L/kg)×18 µg/ml (mean target concentration of vancomycin)/S·F.

하는 경우는 16예 (45.7%)이었으며, 15 µg/ml 이상인 경우는 13예 (37.2%), 치료농도범위 이하인 경우는 6예 (17.1%)이었다. Cmax와 Cmin 모두 유효혈중농도범위에 드는 경우는 5예 (14.3%)에 불과하였다. (Fig. 1)

도와의 상관성은 낮았다. 표준화된 Vd (L/kg)는 CL (L/kg)와는 달리 어느 인자와도 상관성을 보이지 않았다. Vancomycin 일일필요량은 PCA 및 혈청 creatinine 농도와 높은 상관성을 보였다. (Table 4, Fig. 2-5)

3. Vancomycin 약동학 매개변수와 신생아의 특성인자와의 상관관계

Vancomycin CL (L/hr)는 출생체중, vancomycin 투여 개시때의 체중, 체표면적, 재태기간, PCA 및 혈청 creatinine 농도와 높은 상관성을 보였으나, 표준화된 CL (L/kg/hr)는 단지 PCA와 혈청 creatinine 농도와 높은 상관성을 보였다. Vd (L)도 CL과 마찬가지로 출생체중, vancomycin 투여개시때의 체중, 체표면적, 재태기간, PCA와 높은 상관성을 보였으나, 혈청 creatinine 농

고 찰

신생아의 성장에 따른 vancomycin 약동학의 변화를 반영하는 인자들에 관한 연구들이 보고되어 왔다.^{9,22)} Scaad 등¹⁰⁾은 vancomycin clearance가 생후일수와 상관성이 있다고 보고하였지만, 최근 vancomycin을 반복 투여후 혈중농도를 측정한 연구에서는 vancomycin clearance가 생후일수보다 PCA 및 체중과 높은 상관성이 있음을 보고하고 있다.^{14,16-22)} 이런 결과들을 토대로

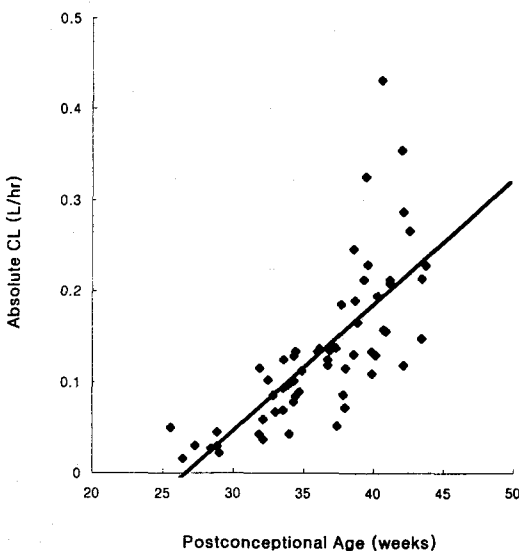


Fig. 2. Correlation between vancomycin clearance and postconceptional age (*r*=0.74, *p*<0.001).

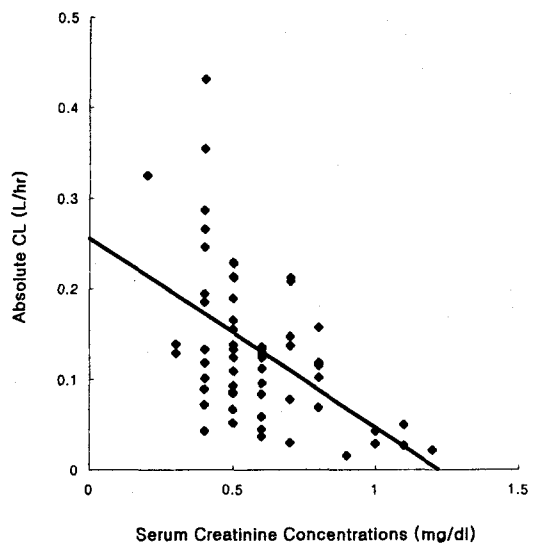


Fig. 3. Correlation between vancomycin clearance and serum creatinine concentrations (*r*=-0.52, *p*<0.001).

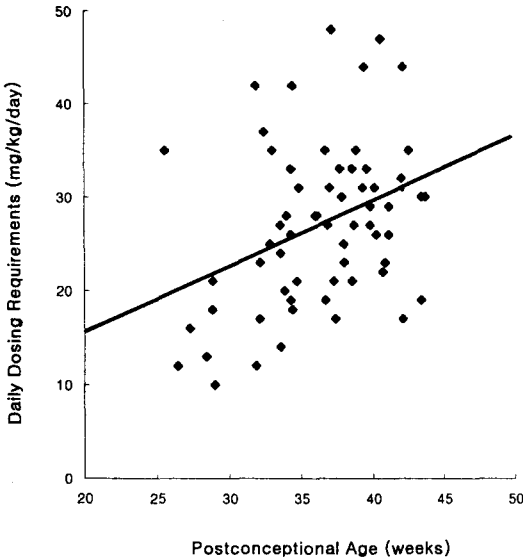


Fig. 4. Correlation between vancomycin daily dosing requirements and postconceptional age ($r=0.35$, $p<0.05$).

다양한 dosing guideline이 제시되어 왔으나,^{14,16-17,19,22} 신생아의 신기능 발달과정의 개체차, 미숙아와 만삭아간의 발달차이, 질병과 약물이 미치는 영향 등으로 인해 논란의 여지가 많다.²¹

Vancomycin 약동학 매개변수에 대한 기존의 연구들중 재태기간 27~37주의 미숙아를 대상으로 한 Lisby-Sutch와 Nahata¹⁷⁾의 연구에서는 Vd 및 CL가 각각 0.32~0.81 L/kg, 0.018~0.205 L/kg/hr임을 보고하였으며 Kildoo 등¹⁹⁾은 재태기간 26~44주의 신생아를 대상으로 한 연구에서 Vd, CL가 각각 0.28~0.66 L/kg, 0.65~1.74 ml/kg/min임을 보고하였다. 또한, 23~41주의 환아를 대상으로 한 Asbury 등²⁰⁾의 연구에서 CL가 0.037~0.193 L/kg/hr, Vd가 0.41~0.73 L/kg, 반감기는 2.0~9.6시간이라는 결과를 보고하였다. 따라서, 한국인 신생아를 대상으로 한 본 연구에서 산출한 vancomycin 약동학 매개변수가 서양인을 대상으로 한 기존의 연구결과^{12-14,16,17)}와 큰 차이가 없음을 확인할 수 있었다.

그러나, 현재 국내병원에서 사용되고 있는 NeofaxTM dosing guideline을 평가해 볼 때 다수의 환아가 최고 및 최저혈중농도가 치료농도범위에서 벗어나 용량조절이 필요하므로 우리나라 신생아에게 적합하지 않은 것으로 판단되었으며 새로운 dosing guideline의 도출이 필요하였다. 약동학 매개변수와 신생아

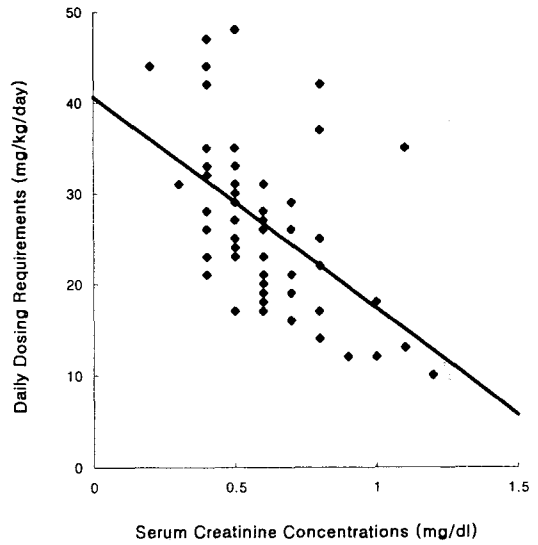


Fig. 5. Correlation between vancomycin daily dosing requirements and serum creatinine concentrations ($r=-0.55$, $p<0.001$).

의 특성인자와의 상관관계를 고찰해 보면 체중에 대해 표준화하였을 때 Vd(L/kg)는 신생아의 특성인자와 상관성을 보이지 않았으나 CL는 여전히 PCA 및 혈청 creatinine농도와 상관성을 보였는데 이는 Vd는 신생아의 신체의 크기와 관련이 있는 반면 CL는 신체의 크기뿐만 아니라 신기능의 성숙과 관련이 있음을 시사하고 있다. 본 연구결과는 신사구체 여과기능의 발달이 PCA와 밀접한 관련이 있다는 Arant 등²⁸⁾의 연구결과와 일치한다. 그러므로 본 연구에서는 신생아의 성장발달에 따른 vancomycin 약동학 매개변수 변화를 잘 반영하는 인자가 PCA와 혈청 creatinine농도임을 발견하고 이 인자들을 토대로 Table 5와 같은 새로운 dosing guideline을 설정하였다.

본 연구가 진행되는 동안 vancomycin을 조제시 100 mg/ml의 고농도를 포도당용액에 희석하기 위해 1 ml용 주사기로 투여용량만큼 취하는 과정에서 측정 오차로 인해 정확한 투여용량이 투여되지 못했을 수 있는 가능성 및 주사기내의 dead volume으로 인한 약액의 손실에 관한 가능성을 배제할 수 없었으므로 용량오차로 인해 약동학 매개변수의 산출에 크게 영향을 받을 수 있는 10 mg이하의 약용량으로 투여받은 환아들은 이 연구에서 제외하였다. 따라서 신생아에게 좀 더 정확한 용량이 투여될 수 있도록 vancomycin 조제방법의 개선이 필요하며, 본 연구에서 정확

Table 5. Vancomycin dosing guideline for neonates^a

PCA ^b (weeks)	SrCr ^c (mg/dl)	Dosage (mg/kg)
< 30*	< 0.6**	10 mg Q 12-18 hr ^d
	0.6-1.2	10 mg Q 18 hr
30-44	< 0.6	10 mg Q 8 hr
	0.6-1.2	10 mg Q 12 hr

^aTherapeutic range: peak=25~40 µg/ml, trough=5~15 µg/ml.

^bPCA=Postconceptional age (gestational age+postnatal age) at the start of therapy.

^cSrCr=Serum creatinine concentrations at the time of measurement.

^dThe data is empiric because we didn't have any patient in this category in our study to determine the dosage regimen.

*One-way analysis of variance (ANOVA) between the two groups: $p < 0.05$.

**ANOVA between the two groups: $p < 0.0001$.

한 용량투여의 어려움으로 인해 다수 제외된 저체중아 및 미숙아들에 관한 연구가 필요하다고 사료된다.

결 론

국내 교육병원의 신생아중환자실에서 사용하고 있는 vancomycin dosing guideline을 평가한 결과 최고 혈중농도의 약 29%만이, 최저혈중농도의 46%만이 유효혈중농도범위에 속하므로 우리나라 신생아에게 부적절한 dosing guideline이라 생각된다.

본 연구에서 얻은 약동학 매개변수 Vd, CL 등은 기존의 문헌에서 발표한 결과와 유사하므로 서양인과 한국인간의 큰 차이가 없음을 확인할 수 있었다. 또한, 체중에 대해 표준화하였을 때 Vd는 태인자에 영향을 받지 않았으며, CL는 PCA가 증가함에 따라 증가하고 혈청 creatinine농도에 반비례하는 경향을 보였다. 약동학 매개변수와 신생아의 특성인자간의 상관성을 고찰한 결과, CL는 PCA 및 혈청 creatinine 농도와 높은 상관성을 나타내었으며, vancomycin 일일 필요량도 PCA 및 혈청 creatinine농도와 높은 상관성을 보였다. 이 결과를 토대로 새로운 dosing guideline을 고안하였다.

새로운 dosing guideline은 혈청 creatinine농도가 1.2 mg/dl 이하인 환아를 대상으로 설정하였으므로 이보다 높은 혈청 creatinine농도를 보인 환아에게 적용시 용량조절이 필요하며, 본 연구 및 기타 연구에서도 모두 vancomycin의 약동학 매개변수에 대한 개체차가 크게 나타났으므로 3일이상 장기간 vancomycin을 투여할 환아의 경우 최고 및 최저혈중농도를 monitoring하여 용량의 적정성 여부를 확인하는 일이 필요하

다. 또한, 본 연구에서 제시한 dosing guideline의 정확성에 대한 검증이 필요할 것으로 사료된다.

감사의 말씀

본 연구는 1996년도 숙명여자대학교 교비연구비에 의해 수행되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

1. Kraus DM, Hatzopoulos FK. Neonatal therapy. In: Young LY, Koda-Kimble MA, eds. Applied Therapeutics. The clinical use of drugs. 6th ed. Vancouver, WA: Applied Therapeutics, Inc, 1995; Chapter 96.
2. Battisti O, Mitchison R, Davies PA. Changing blood culture isolates in a referral neonatal intensive care unit. Arch. Dis. Child. 1981; 56: 775-778.
3. Tam A, Yeung C. The changing pattern of severe neonatal staphylococcal infection. a 10-year study. Aust. Paediatr. J. 1988; 24: 275-278.
4. Freeman J, Platt R, Sidebottom DG, Leclair JM, Epstein MF, Goldman DA. Coagulase-negative staphylococcal bacteremia in the changing neonatal intensive care unit population. Is there an epidemic? JAMA 1987; 258(18): 2548-2552.
5. Fogarty KA, McClain WJ. Vancomycin. Current perspectives and guidelines for use in the NICU. Neonatal. Netw. 1989; 7(5): 31-35.
6. Payne NR, Schilling CG, Steinberg S. Selecting antibiotics for nosocomial bacterial infections in patients requiring neonatal intensive care. Neonatal. Netw. 1994; 13(3): 41-51.
7. Matzke GR, Zhanel GG, Guay DRP. Clinical pharmacokinetics of vancomycin. Clin. Pharmacokinet. 1986; 11: 257-282.
8. Matzke GR. Vancomycin. In: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ, eds. Applied pharmacokinetics: Principles of therapeutic drug monitoring. 3rd ed. Vancouver, WA: Applied Therapeutics, Inc., 1992; Chapter 15.
9. Wandstrat TL, Phelps SJ. Vancomycin dosing in neonatal patients. The controversy continues. Neonatal. Netw. 1994; 13(3): 33-39.
10. Schaad UB, McCracken GH, Nelson JD. Clinical pharmacology and efficacy of vancomycin in pediatric patients. J. Pediatr. 1980; 96(1): 119-126.
11. Alpert G, Campos JM, Harris MC, Preblud SR, Plotkin SA. Vancomycin dosage in pediatrics reconsidered. Am. J. Dis. Child. 1984; 138: 20-22.
12. Naqvi SH, Keenan WJ, Reichley RM, Fortune KP. Vancomycin pharmacokinetics in small, seriously ill infants. Am. J. Dis. Child. 1986; 140: 107-110.
13. Schaible DH, Rocci ML, Alpert GA, Campos JM,

- Paul MH, Polin RA, Plotkin SA. Vancomycin pharmacokinetics in infants: relationships to indices of maturation. *Pediatr. Infect. Dis.* 1986; 5(3): 304-308.
14. James A, Koren G, Milliken J, Soldin S, Prober C. Vancomycin pharmacokinetics and dose recommendations for preterm infants. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1987; 31(1): 52-54.
 15. Koren G, James A. Vancomycin dosing in preterm infants. Prospective verification of new recommendations. *J. Pediatr.* 1987; 110(5): 797-798.
 16. Reed MD, Kliegman RM, Weiner JS, Huang M, Yamashita TS, Blumer JL. The clinical pharmacology of vancomycin in seriously ill preterm infants. *Pediatr. Res.* 1987; 22(3): 360-363.
 17. Lisby-Sutch SM, Nahata MC. Dosage guidelines for the use of vancomycin based on its pharmacokinetics in infants. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1988; 35: 637-642.
 18. Leonard MB, Koren G, Stevenson DK, Prober CG. Vancomycin pharmacokinetics in very low birth weight neonates. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1989; 8: 282-286.
 19. Kildoo CW, Lin LM, Gabriel MH, Folli HL, Modanlou HD. Vancomycin pharmacokinetics in infants. Relationship to postconceptional age and serum creatinine. *Dev. Pharmacol. Ther.* 1990; 14: 77-83.
 20. Gabriel MH, Kildoo CW, Gennrich JL, Modanlou HD, Collins SR. Prospective evaluation of a vancomycin dosage guideline for neonates. *Clin. Pharm.* 1991; 10: 129-132.
 21. Asbury WH, Darsey EH, Rose BW, Murphy JE, Buffington DE, Capers C. Vancomycin pharmacokinetics in neonates and infants. a retrospective evaluation. *Ann. Pharmacotherapy* 1993; 27: 490-496.
 22. McDougal A, Ling EW, Levine M. Vancomycin pharmacokinetics and dosing in premature neonates. *Ther. Drug Monit.* 1995; 17(4): 319-326.
 23. Young TE, Mangum OB. Neofax™ '94: A manual of drugs used in neonatal care. 7th ed. Columbus, Ohio. Ross Products division, Abbott Laboratories, 1994; 44-45.
 24. Fiburn BH, Shull VH, Tempera YM, Dick JD. Evaluation of an automated fluorescence polarization immunoassay for vancomycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1983; 24(2): 216-220.
 25. Robinson JD, Laizure SC, Fisher ES, Tuch RM. Simkin™ pharmaceutical simulation system for therapeutic drug monitoring. Gainesville, Florida: Simkin, Inc. 1991; 111-116, 120-135.5.
 26. Swachuk RJ, Zaske DE. Pharmacokinetics of dosing regimens which utilize multiple intravenous infusions. Gentamicin in burn patients. *J. Pharmacokinet. Biopharma.* 1976; 4(2): 183-195.
 27. Swachuk RJ, Zaske DE, Cipolle RJ, Wargin WA, Strate RG. Kinetic model for gentamicin dosing with the use of individual patient parameters. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1977; 21: 362-369.
 28. Arant BS. Developmental patterns of renal functional maturation compared in the human neonate. *J. Pediatr.* 1978; 92(5): 705-712.