

반코마이신의 임상약동학 모니터링 서비스에 대한 임상적 및 경제적 손익의 평가

배성미 · 안혜림 · 홍경자 · 나현오^a · 조혜경^b

^a서울시 서초구 반포동 505, 가톨릭대학교 강남성모병원 약제과

^b서울시 서대문구 대현동 11-1, 이화여자대학교 약학대학

Clinical and Economic Benefit Evaluation of Therapeutic Drug Monitoring Service on Vancomycin

S. M. Bae, H. L. Ann, K. J. Hong, H. O. La^a, and H. K. Cho^b

^aDepartment of Pharmacy, Kangnam St. Mary's Hospital, Catholic University
#505, Banpo-dong, Seocho-ku, Seoul, 137-701, Korea

^bCollege of Pharmacy, Ewha Women's University
11-1 Daehyun-dong, Sodaemun-ku, Seoul, 120-750, Korea

ABSTRACT

This research is conducted to evaluate the clinical and economic benefits from therapeutic drug monitoring(TDM) service on vancomycin in a tertiary general hospital. Total 99 pairs of steady state peak and trough concentrations of vancomycin were obtained from 73 patients. To see the clinical benefits, the appropriateness of vancomycin dosing before TDM was evaluated. In 72 pairs of vancomycin blood concentrations obtained prior to TDM consultation, 47.2% of the cases had reached within therapeutic range. Serum vancomycin levels in patients with creatinine clearance $40 \leq \text{CLcr} < 60$ (ml/min) were higher than the levels in patients with $40 > \text{CLcr}$ and $60 \leq \text{CLcr}$ (ml/min). Dose reduction rate in patients with creatinine clearance $40 \leq \text{CLcr} < 60$ (ml/min) were also significantly higher than those of compared groups (61.5%, $p=0.0138$). Serum vancomycin concentrations were re-obtained from 21 patients who received modified dose through TDM service. Ninety percent (19/21cases) of them were within the target therapeutic range. For the evaluation of economic benefits from TDM consultation, estimated cost savings were calculated in those patients. The total drug saving were 586 vials in 21 patients. The calculated mean cost saving from the drugs was 314,570 won (range: 11,273~473,466) per patient. The study revealed that TDM service for vancomycin is necessary because empirical dosing is not effective for obtaining therapeutic drug level, especially patients with mild renal insufficiencies. The cost saving from TDM is also beneficial for the patients.

□ Keywords – Vancomycin, Therapeutic drug monitoring, Cost saving

Vancomycin은 *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* 속의 그람양성균들에 의한 감염증에 쓰이는 glycopeptide계 항생제이다.^{1~3)} 특히 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA)감염증에는 1차 선택 약

으로서 국내 여러 병원에서 제한 항균제로 지정하여 균배양 및 감수성결과에 따라서 혹은 감염내과 의사의 사용허가를 받아서 사용하도록 하고 있다.⁴⁾ 최근 MRSA에 의한 감염증이 증가하면서 vancomycin의 사용도 증가하고 있으며, 이에 따른 vancomycin의 남용과 부적절한 용량사용 및 내성균 출현 등 여러 문제점들이 제기되고 있다.⁵⁾

Vancomycin은 주로 사구체 여과에 의해 배설되는 약

교신저자: 조혜경 Pharm.D.

서울시 서대문구 대현동 11-1

이화여자대학교 약학대학 (우)120-750

TEL. 02-3277-3044, FAX. 02-3277-2851

물이므로 신기능 감소에 따른 용량조절이 필요하며, 약동학적 변수의 개체차가 크므로 경험적 용량조절만으로는 적절한 치료효과를 거두기가 어렵다.^{6,7)} 그러므로 vancomycin 투여환자에 대한 약동학적 자문업무 (therapeutic drug monitoring service: TDM service)는 고용량에 의한 신독성이나 효과발현이하의 저농도를 예방함으로써 적절한 약물 치료가 되도록 도와 줄 수 있다.^{8~11)}

본 연구에서는 경험적 임의용량의 vancomycin을 투여받은 환자의 혈장 약물농도를 측정하여 적정치료농도 도달 여부를 판별하고, 약동학적 자문을 통해 용량 조절을 받은 경우의 임상적 적절성과 용량감량에 따른 약가 절감효과를 살펴보고자 하였다.

연구방법

1. 대상

강남성모병원에서는 감염내과 의사와 약사가 실시하는 제한 항균제 회의를 통하여 적응증이 인정되고 2주 이상 장기간 사용할 환자를 선정하여 vancomycin 혈장농도를 측정하도록 하고 있다. 본 연구는 후향적 연구로 행하여졌으며, 대상은 1999년 3월부터 2000년 2월까지의 기간 중 vancomycin 혈장농도가 측정된 환자로써 다음과 같은 제외조건에 해당되지 않는 환자로서 하였다.

제외 대상

- 가. Non-steady state에서 채혈된 경우
- 나. 채혈시간을 지키지 못한 경우
- 다. 채혈한 후 7일 이내 사망한 경우
- 라. 20세 이하인 경우
- 마. 급성신부전으로 진단된 경우 혹은 채혈전후 1주 이내 혈청 creatinine농도가 0.5 mg/dl이상의 변화가 있었던 경우

2. 약물투여, 채혈 및 농도분석

Vancomycin은 각 병동에서 간호사에 의해 1회 용량을 생리식염액 100 ml에 혼합하여, 60분간 투여되었다. 투여간격이 12시간과 24시간인 경우에는 적어도 3일째 투여시부터 채혈하도록 하였고, 투여간격이 그 이상인 경우에는 2번째 투여시 이후부터 채혈하도록 하였다. 최고농도의 채혈은 점적주입이 종료된 후 1시간에, 최저농도의 채혈은 다음 투여직전에 채혈되었다. 경우에 따라 반감기의 5배 이상이 지난 steady state에서는 투여직전과 투여종료후 1시간의 순서로 채혈되었다.

Vancomycin농도는 형광편광면역법 (fluorescence polarization immunoassay; TDx, Abbott사)으로 분석하였으며, 시험법의 sensitivity는 2.0 µg/ml이었다.

3. 약동학적 분석

환자의 나이, 성별, 키, 몸무게, 혈청 creatinine농도, vancomycin 용량, 투여간격, 채혈시간, 측정된 혈장 vancomycin 농도, 병용된 신독성 약물을 조사하였으며, 결과 분석에는 포함시키지 않았으나 환자의 상병, 균배양 검사결과, 병용항생제, 체온, 백혈구수치 등을 함께 조사하였다.

Vancomycin의 약동학적 매개변수인 소실속도상수 (Ke), 분포용적(Vd), 소실 반감기(T_{1/2}), 클리어런스(Cl)를 계산하기 위하여 first-order elimination kinetics와 one-compartment model로 가정하고 intermittent infusion model식 (식1~4)을 사용하였다.

$$K_e = \frac{\ln C_{\text{peak}} - \ln C_{\text{trough}}}{\Delta t} \quad (\text{식 } 1)$$

$$V_d = \frac{\text{Dose}/t_{\text{in}}(1 - e^{-K_e \cdot t_{\text{in}}})}{K_e C_{\text{peak}}(1 - e^{-K_e \cdot \tau})} e^{-K_e \cdot t_1} \quad (\text{식 } 2)$$

$$T_{1/2} = \frac{0.693}{K_e} \quad (\text{식 } 3)$$

$$Cl = K_e \times V_d \quad (\text{식 } 4)$$

K_e : elimination rate constant

V_d : volume of distribution

C_{peak} : peak concentration

C_{trough} : trough concentration

t_{in} : infusion time

t₁ : 1 hour

τ : 투여간격

Δt : τ-2

용량 조절이 필요한 환자의 경우는 계산된 Ke와 Vd를 이용하여 peak 농도 20~40 µg/ml, trough 농도 5~15 µg/ml(target 농도는 각각 30 µg/ml, 7.5 µg/ml)가 되도록 용량과 투여간격을 조절하여 자문하였고, 자문용량으로 변경투여 후 다시 steady state상의 농도를 확인하여 예측한 peak, trough 농도와 실측된 농도와의 차이를 보았다.

신기능에 따른 약동학 및 임상적 차이를 보기 위해 각 환자의 creatinine clearance(CL_{Cr})를 Cockcroft & Gault식으로 계산한 후 CL_{Cr} ≥ 60, 40 ≤ CL_{Cr} < 60, CL_{Cr} < 40 (ml/min)의 세 군으로 나누어 각각의 약동학적 매개변수를 비교하였다. 그리고 신독성 약물이 신기능 분류에 영향을 주었는지 확인하기 위하여 vancomycin 투여기간동안 신독성 약물을 병용한 군과 병용하지 않은 군에서 creatinine clearance와 약동학적 매개변수의 유의적인 차이가 있는 지 검정하여 보았다. 또한 환자의 나이에 따라 40세 이하, 40세 초과 60세 이하, 60

세 초과와 세 군으로 나누어 그 차이를 고찰하였다.

4. 약가 계산

약동학적 자문이전에 채혈된 건에서 감량이 추천된 경우의 투여량과 자문량의 차이를 계산한 후 vial당위로 환산하고, 연구 당시 사용된 vancomycin (500 mg/vial)의 가격을 곱하여 약가의 차액을 계산하였다. 그리고 그 자문량으로 2주간 사용하였을 때 절감될 수 있는 약가를 계산하여 1건당 평균값(최저~최고값)으로 나타내었다.

5. 통계처리

연구대상 환자의 신기능과 나이에 따른 약동학적 차이를 비교하기 위해서 Analysis of Variance (ANOVA) 방법을 사용하였으며, 약동학적 자문이전의 채혈건에 대한 각 군의 투여량과 자문량 비교와 추적검사가 이루어진 건에 대한 예측농도와 실측농도와의 차이 비교는 그 대상수가 작았기 때문에 비모수 통계기법인 Mann-Whitney test를 이용하였다. 신독성약물 병용군과 병용하지 않은 군의 비교는 t-test를 이용하였다. 모든 분석결과는 p value가 0.05미만일 경우 통계학적으로 유의성이 있다고 보았다.

결 과

1. 연구 대상

연구기간동안 측정된 vancomycin 혈장농도는 peak와 trough 1 쌍을 1건으로 하였을 때 146건이었으며, non steady-state에서 채혈된 경우 20건, 잘못된 채혈시간인 경우 9건, 채혈된 후 7일 이내 사망한 경우 6건, 소아 혹은 20세 이하의 청소년인 경우 6건, 급성

Table 1. Patients' characteristics and calculated vancomycin pharmacokinetic parameters

Characteristic	Mean ± SD (range)
Number of patients	99
Age (yr)	58.49 ± 14.13 (22 ~ 84)
Male/female ratio	60/39
Weight (kg)	59.82 ± 10.49 (39 ~ 93)
Serum creatinine (mg/dl)	1.14 ± 1.25 (0.4 ~ 11.68)
Creatinine clearance (CLcr, ml/min)	66.57 ± 28.41 (6.7 ~ 145)
Ke (hr ⁻¹)	0.089 ± 0.054 (0.006 ~ 0.218)
t _{1/2} (hr)	13.26 ± 13.86 (3.18 ~ 110.87)
Vd (L/kg)	0.73 ± 0.27 (0.16 ~ 1.53)
Vancomycin clearance (ml/min)	58.98 ± 34.04 (4.64 ~ 150.38)

신부전으로 진단된 경우 혹은 채혈전후 1주 이내 혈청 creatinine농도가 0.5 mg/dl이상의 변화가 있었던 경우 6건의 총 47건이 제외되어 최종 연구대상 건수는 73명의 99건이었다. 이 중 혈액투석환자는 2명이었는데, 이들에게서 vancomycin의 혈장농도에 대한 혈액투석의 영향은 고려하지 않았다.

Vancomycin 투여기간동안 신독성약물 병용군과 병용하지 않은 군에서 CLcr의 유의한 차이는 없었고(p=0.291), 약동학 매개변수들에서도 유의한 차이는 없었다.

2. 약동학적 매개변수

연구대상 환자의 특징과 약동학적 매개변수는 Table 1과 같으며, CLcr과 나이에 따른 분류군의 약동학적 매개변수 대비는 Table 2에 나타나 있다. 약동학적 매개변수중 반감기는 CLcr 분류에서 CLcr이 감소할수록

Table 2. Pharmacokinetic parameters for patients categorized by CLcr or Age (mean±SD(range))

	CLcr			P value*	age			P value*
	60 ≤ CLcr	40 ≤ CLcr < 60	CLcr < 40		age ≤ 40	40 < age ≤ 60	60 < age	
Number of cases	60	21	18		12	41	46	
Ke (hr ⁻¹)	0.113 ± 0.049 (0.032 ~ 0.218)	0.059 ± 0.042 (0.018 ~ 0.172)	0.039 ± 0.024 ^a (0.006 ~ 0.103)	0.000	0.159 ± 0.054 (0.038 ~ 0.218)	0.089 ± 0.051 (0.006 ~ 0.218)	0.069 ± 0.042 ^a (0.013 ~ 0.172)	0.000
t _{1/2} (hr)	7.70 ± 4.38 (3.18 ~ 21.64)	17.13 ± 9.75 (4.03 ~ 39.28)	27.29 ± 24.36 (6.72 ~ 110.87)	0.000	5.49 ± 4.17 (3.18 ~ 18.28)	13.77 ± 17.79 (3.18 ~ 110.87)	14.84 ± 10.68 (4.03 ~ 54.44)	0.109
Vd (L/kg)	0.72 ± 0.24 (0.36 ~ 1.33)	0.81 ± 0.34 (0.16 ~ 1.53)	0.67 ± 0.27 (0.37 ~ 1.49)	0.250	0.54 ± 0.13 (0.36 ~ 0.76)	0.75 ± 0.25 (0.37 ~ 1.49)	0.77 ± 0.29 [#] (0.16 ~ 1.53)	0.032
Vancomycin clearance (ml/min)	75.96 ± 26.96 (20.19 ~ 150.38)	41.26 ± 31.51 (13.07 ~ 136.31)	23.09 ± 14.72 ^a (4.64 ~ 63.76)	0.000	92.46 ± 33.99 (16.22 ~ 150.38)	61.72 ± 31.98 (4.64 ~ 131.12)	47.82 ± 29.97 ^a (5.72 ~ 136.31)	0.000

*Results from Analysis of Variance(ANOVA) within three populations.

^aNo statistically significant difference to the next population.

[#]Statistically significant difference with 'age ≤ 40'

반감기는 유의하게 길어졌으며($p=0.000$), 나이 분류에서는 나이가 많을수록 반감기의 평균은 길어졌으나 통계적으로 유의하지 않았다($p=0.109$). Vd는 CLcr분류에서는 세 군간의 유의한 차이를 보이지 않았으나($p=0.250$) 나이 분류에서는 나이가 많을수록 Vd가 유의성있게 커졌다($p=0.032$).

3. 약동학적 자문이전의 채혈건 분석

경험적 투여용량으로 치료혈장농도가 도달되는지 평가하기 위하여 약동학적 자문을 받기 이전에 채혈된 농도 72건에 대하여 실측된 농도의 분포를 표로 나타내어 보았다. peak농도가 20~40 $\mu\text{g/ml}$, trough농도가 5~15 $\mu\text{g/ml}$ 일 때를 최적농도(optimal concentration)로 하였고 그 이하는 below, 그 이상은 upper에 포함시켰다(Table 3). Peak, trough 농도가 모두 최적(optimal)인

Table 3. Appropriateness of vancomycin blood concentrations before TDM (n=72)

peak trough	below	optimal	upper
below	3 (4.2%)	13	
optimal	2	34 (47.2%)	1
upper		9	10 (13.9%)

Peak: peak concentration

Trough: trough concentration

Optimal: optimal concentration range (peak concentration 20-40 $\mu\text{g/ml}$, trough concentration 5-15 $\mu\text{g/ml}$)

Below: below the optimal concentration range

Upper: above the optimal concentration range

경우는 47.2 %로 초기 용량 투여 후 절반이상 용량 조절의 대상이 되었다. 실제 TDM을 통한 약동학적 자문에서 감량을 추천한 경우는 21건, 유지는 46건, 증량은 5건으로 용량조절을 하였던 경우는 36.1%(72건 중 26건)이었다.

약동학적 자문을 받기 이전에 경험적으로 투여된 용량과 약동학적 자문에 의해 추천된 자문량을 비교해 본 결과 40 \leq CLcr<60 정도의 신기능 감소군에서는 자문량이 투여량보다 유의하게($p=0.0138$) 적으며, 감량을 추천한 건의 비율(61.5%)도 제일 높았다. 또한 peak, trough농도의 평균값도 각각 43.99 $\mu\text{g/ml}$, 22.97 $\mu\text{g/ml}$ 로 다른 군에 비해서 적정 농도를 상회하고 있었다(Table 4). 나이 분류에서는 자문량의 평균값이 투여량의 평균값보다 작았으나 유의성있는 차이는 없었다.

4. 약가 분석

약동학적 자문에서 감량을 추천한 21건에 대해 자문량과 투여량의 차이를 약가로 계산한 결과를 Table 5에 나타내었다. 결과적으로 자문에 의해 감량된 용량으로 2주간 사용한다고 하였을 때 1건당 평균은 314,570원이고 최저 11,273원에서 최고 473,466원까지 절감될 수 있다.

5. 약동학적 자문을 통한 예측농도와 실측농도의 비교

총 21건(감량을 자문한 13건, 증량을 자문한 3건, 유지를 자문한 5건)에서 첫 번째 검사에서 약동학적 자문 후 두 번째의 추적 검사를 실시하여 그 결과를 비

Table 4. Analysis of vancomycin blood concentrations before TDM service (n=72)

	CLcr [mean \pm SD(range)]		
	60 \leq CLcr	40 \leq CLcr <60	CLcr <40
Number of case	48	13	11
Peak conc. ($\mu\text{g/ml}$)	28.39 \pm 6.82 (16.31 ~ 52.28)	43.99 \pm 25.12 (10.88 ~ 96.02)	42.07 \pm 14.35 (24.41 ~ 69.31)
Trough conc. ($\mu\text{g/ml}$)	9.28 \pm 5.82 (0.82 ~ 32.2)	22.97 \pm 14.66 (3.88 ~ 57.55)	19.63 \pm 16.31 (2.77 ~ 43.37)
Dose before TDM (mg/kg/day)	32.27 \pm 6.74 (8.77 ~ 47.62)	27.07 \pm 9.57 (5.37 ~ 38.46)	18.78 \pm 17.9 (2.7 ~ 50)
Adjusted dose by TDM (mg/kg/day)	30.51 \pm 8.11 (12.66 ~ 48.39)	16.3 \pm 10.25 (5.37 ~ 42.55)	11.16 \pm 13.64 (1.12 ~ 50)
p value*	0.354	0.0138 [#]	0.4502
Number of dose reduced cases (%)	8 (16.7)	8 (61.5)	5 (45.4)
Number of dose maintained cases (%)	38 (79.2)	4 (30.8)	4 (36.4)
Number of dose increased cases (%)	2 (4.1)	1 (7.7)	2 (18.2)

*Result from statistic analysis(Mann-Whitney test) between dose before TDM and adjusted dose by TDM

[#]p<0.05

Table 5. Estimated drug cost saving from TDM consultation (n=21)

①=*RD-#AD (mg/day)	② number of case	③=①×②×14 day (mg)	④=③÷500 mg (vial)	④×11,273 Won
33	1	462	1	11,273
117	1	1638	4	45,092
334	1	4676	10	112,730
625	1	8750	18	202,914
1000	10	140000	280	3,156,440
1250	3	52500	105	1,183,665
1500	4	84000	168	1,893,864
Total	21cases		586 vials	6,605,978 Won

∴ Mean saving per patient: 314,570 Won.

*RD: recommended dose from TDM consultation.

#AD: Administered dose before TDM consultation.

Table 6. Comparison of vancomycin pharmacokinetic parameters estimated by TDM and those calculated by patients' vancomycin serum concentrations (n=21)

Pharmacokinetic parameters	Estimated median	Calculated median	p value
Peak conc. (μg/ml)	25.735	27.915	0.776
Trough conc.(μg/ml)	8.805	9.760	0.379
Ke (hr ⁻¹)	0.06046	0.05833	0.685
t _{1/2} (hr)	11.469	11.908	0.685
Vd (L/kg)	0.7445	0.6751	0.589
Vancomycin clearance (ml/min)	43.82	36.49	0.849

교하였다. 첫 번째 검사에서 산출된 약동학적 매개변수와 그 변수들로 예측된 peak, trough농도를 '예측군'으로 하고 두 번째의 추적 검사에서 실측된 peak, trough농도와 이 농도로 산출된 약동학적 매개변수를 '실측군'으로 하여 각각의 차이를 비교하였는데 (Table 6) 모든 항목에서 두 군이 유의한 차이를 보이지 않으므로 첫 번째 약동학 매개변수들을 신뢰할 수 있다고 할 수 있다. 실제로 21건 중 19건은 첫 번째 자문용량을 그대로 유지할 수 있었고(90%) 2건에서만 다시 감량을 자문하였다.

고 찰

약동학적 자문업무(TDM service)의 임상적, 약물경제학적 이익과 필요성은 aminoglycoside계 약물을 중심으로 증명되어 있다.^{12,13)} Vancomycin은 유효치료농도영역이 좁고 치명적인 신독성이 있으며 고가의 항생제로서 MRSA 치료의 선택약제이므로 내성방지를 위해서 적절한 사용이 요구되는 약물이다.^{1~5)} 그러므로 vancomycin은 약동학적 자문이 필요한 약물로 적

절한 사용을 위해 약동학적 자문업무가 요구된다.

본 연구결과에서 보던 경험적인 임의용량 투여시 치료에 적절한 농도에 도달율이 47.2%에 그쳐 TDM이 임상적으로 필요함을 알 수 있었다. 특히 creatinine clearance가 40≤CLcr<60 군에서 peak, trough농도의 평균값이 다른 군에 비해 높고, 용량조절을 추천한 비율이 높으며 자문량이 투여량보다 유의성있게 적었는데, 이는 신기능이 좋은(60≤CLcr)군에서는 상용량으로 적절한 농도가 얻어지며 신기능이 저하(CLcr<40)된 군에는 처음부터 투여간격을 넓히는 등 신중히 투여하였다고 볼 수 있으나, 신기능이 40≤CLcr<60 정도로 저하되어 있는 군에서는 상용량 투여나 경험적 감량만으로는 적절한 용량조절이 되기 어렵다는 것을 보여 준다. 약동학 자문을 통해 재조정된 용량투여후의 2차 농도측정에서 90%의 환자가 적정혈중농도를 유지함이 나타나 약동학적 자문업무를 통하여 개인의 약동학적 매개변수를 얻는 것과 이것을 이용하여 다음 투여량을 예측하여 설정한 것이 정확하였다고 할 수 있다. 따라서 약동학적 자문업무가 vancomycin의 용량 설정에 성공적인 도구임을 알 수 있었다.

감량이 자문된 21건의 경우 자문량으로 투여되었을 경우 절감될 수 있는 비용을 vancomycin 약가만으로 계산해 보면, 2주간 투여시 총 586 vial (500 mg/v)로 1건당 평균 314,570원의 약가 감소를 가져올 수 있다. 이는 항생제의 용량을 초기부터 적절하게 선택함으로써 항생제의 사용량을 감소시킬 수 있다는 것을 나타내며, 항생제의 사용량은 항생제 내성균 발생과 상관관계가 있으므로 전체적인 vancomycin 사용량의 감소는 내성확산 방지에도 도움이 된다고 할 수 있다.

그러나 이번 연구에서는 vancomycin의 혈장농도에 따른 효과 및 독성은 확인하지 못하였기 때문에 감량이 추천되어 받아들여진 경우 환자 측면에서의 약가의 경제적 이익은 계산이 가능하였으나 이로 인한 독

성발현 감소 혹은 재원일수 단축으로 인한 병원측에서의 이익은 계산할 수 없었다. 앞으로는 약물의 사용 효과, 독성발현 감소, 재원기간 단축, 자문료, 인건비 등을 고려한 약동학적 자문업무의 약물 경제학적 연구가 이루어져야 하겠다.

참고문헌

1. Klastersky J, Coppens L, Auwera P, et al. Vancomycin therapy of oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections. J Antimicrob Chem-ther 1983; 11: 361-7
2. Watanakunakorn C. The antibacterial action of vancomycin. Rev Infect Dis 1981; 3: 210
3. Harris CM, Kopecka H. Vancomycin structure and transformation. J Am Chem Soc 1983; 105: 6915
4. 강남성모병원 원내 항균제 지침 1999
5. Ena J, Dick RW, Jones RN, Wenzel RP. The epidemiology of intravenous vancomycin usage in a university hospital. A 10-year study. JAMA. 1993; 269: 598-602
6. Matzke GR, Zhanel GG, Guay DRP. Clinical pharmacokinetics of vancomycin. Clin Pharmacokinet 1986; 11: 257-282
7. Iper TA. Vancomycin pharmacokinetics, renal handling, and nonrenal clearance in normal human subjects. Clin Pharmacol Ther 1988; 43: 565
8. Farber BF, Moellering RC. Retrospective study of the toxicity of preparations of vancomycin from 1974 to 1981. Antimicrob Agents Chemother 1983; 23: 138-41
9. Ackerman BH, Vannier AM, Eudy EB. Analysis of vancomycin time-kill studies with *Staphylococcus* species by using a curve stripping program to describe the relationship between concentration and pharmacodynamic response. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 1766-9
10. MacGowan AP. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and therapeutic drug monitoring of glycopeptides. Ther Drug Monitor 1998; 20: 473-7
11. Reeves DS, MacGowan AP, Holt HA, Lovering AM, Warnock DW, White LO. Therapeutic monitoring of antimicrobials: a summary of the information presented at the UKNEQAS for antibiotic assays meeting for participants. J Antimicrob Chemother 1995; 35: 213-26
12. Destache CJ, Meyer SK, Rowley KM. Does accepting pharmacokinetic recommendations impact hospitalization? A cost-benefit analysis. Ther Drug Monitor 1990; 12: 427-33
13. Crist KD, Nahata MC, Ety J. Positive impact of a therapeutic drug-monitoring program on total aminoglycoside dose and cost of hospitalization. Ther Drug Monitor 1987; 9: 306-10