

TỶ LỆ ĐẠT NỒNG ĐỘ ĐIỀU TRỊ CỦA VANCOMYCIN TRUYỀN TĨNH MẠCH LIÊN TỤC Ở BỆNH NHÂN HỒI SỨC TÍCH CỰC

Đoàn Quốc Anh¹, Ngô Như Ngọc¹, Trang Hồng Thuỳ Dương¹,
Vương Mỹ Dung¹, Đinh Tuấn Vinh¹, Phan Thị Xuân¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ đạt nồng độ vancomycin huyết tương mục tiêu (15–25 mg/L) khi truyền tĩnh mạch liên tục ở bệnh nhân hồi sức tích cực, đồng thời đánh giá các yếu tố liên quan đến khả năng đạt nồng độ điều trị mục tiêu ở lần đo đầu tiên.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên các bệnh nhân ≥ 18 tuổi điều trị tại khoa Hồi Sức Tích Cực – Bệnh viện đa khoa Tâm Anh TP. Hồ Chí Minh từ tháng 12/2023 đến tháng 12/2024, có sử dụng vancomycin truyền tĩnh mạch liên tục và được theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương. Tiêu chuẩn loại trừ gồm các bệnh nhân có sử dụng vancomycin truyền ngắt quãng trước đó, các bệnh nhân có thời gian điều trị tại khoa Hồi Sức Tích Cực dưới 48 giờ và các bệnh nhân không có đủ dữ liệu định lượng vancomycin. Phân tích thống kê bao gồm mô tả các đặc điểm liên quan đến mục tiêu, so sánh đơn biến và hồi quy logistic đa biến nhằm xác định các yếu tố liên quan đến đạt mục tiêu điều trị trong lần đo đầu tiên.

Kết quả: Có 56 bệnh nhân được đưa vào phân tích. Tuổi trung bình là $68,48 \pm 18,63$; eGFR trung vị trước điều trị vancomycin là 80,31 (50,20–99,05) mL/phút/1,73 m². Tỷ lệ đạt nồng độ vancomycin mục tiêu tại thời điểm đo đầu tiên là 51,7% và tăng nhẹ lên 53,5% sau điều chỉnh liều. Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy eGFR ban đầu có liên quan nghịch với khả năng đạt nồng độ điều trị mục tiêu trong lần đo đầu tiên (OR hiệu chỉnh = 0,22; KTC 95%: 0,09–0,54; $p < 0,001$), trong khi liều nạp theo cân nặng có liên quan

thuận với khả năng đạt mục tiêu điều trị (OR hiệu chỉnh = 1,57; KTC 95%: 1,10–2,25; $p = 0,012$).

Kết luận: Tỷ lệ đạt nồng độ vancomycin mục tiêu khi truyền liên tục ở bệnh nhân hồi sức tích cực còn hạn chế, 51,7% tại lần đo đầu tiên và 53,5% sau điều chỉnh liều. eGFR ban đầu và liều nạp theo cân nặng là các yếu tố độc lập liên quan đến khả năng đạt nồng độ điều trị mục tiêu trong lần đo đầu tiên.

Từ khóa: vancomycin truyền tĩnh mạch liên tục, theo dõi nồng độ vancomycin

SUMMARY

RATE OF TARGET ATTAINMENT OF CONTINUOUS INFUSION VANCOMYCIN IN CRITICALLY ILL PATIENTS: A RETROSPECTIVE STUDY

Objective: To determine the rate of achieving target vancomycin plasma concentrations (15–25 mg/L) during continuous intravenous infusion in critically ill patients and to evaluate factors associated with target attainment at the first concentration measurement.

Patients and Methods: A retrospective descriptive study was conducted in adult patients (≥ 18 years old) admitted to the Intensive Care Unit of Tam Anh General Hospital, Ho Chi Minh City, from December 2023 to December 2024, who received continuous intravenous vancomycin infusion and underwent therapeutic drug monitoring. Exclusion criteria included prior intermittent vancomycin administration, ICU stay of less than 48 hours, and insufficient vancomycin concentration data. Statistical analyses included descriptive analysis of variables related to target attainment, univariate analysis, and multivariate logistic regression to identify factors associated with achieving target concentrations at the first measurement.

Results: A total of 56 patients were included in

¹Bệnh viện đa khoa Tâm Anh TP Hồ Chí Minh
Tác giả chịu trách nhiệm chính: Đoàn Quốc Anh
Email: anh dq@tahospital.vn
Ngày nhận bài: 14/5/2026
Ngày phản biện khoa học: 16/7/2026
Ngày duyệt bài: 3/8/2026

the analysis. Mean age was 68.48 ± 18.63 years, and median baseline eGFR was 80.31 (50.20–99.05) mL/min/1.73 m². The proportion of patients achieving target vancomycin concentrations at the first measurement was 51.7% and slightly increased to 53.5% after dose adjustment. Multivariate logistic regression analysis showed that baseline eGFR was inversely associated with achieving target concentrations at the first measurement (adjusted OR = 0.22; 95% CI: 0.09–0.54; $p < 0.001$), whereas loading dose adjusted for body weight was positively associated with target attainment (adjusted OR = 1.57; 95% CI: 1.10–2.25; $p = 0.012$).

Conclusion: The rate of achieving target vancomycin concentrations during continuous infusion in critically ill patients remained suboptimal, with 51.7% of patients achieving target concentrations at the first measurement and 53.5% after dose adjustment. Baseline eGFR and loading dose adjusted for body weight were independently associated with target attainment at the first measurement.

Keywords: continuous intravenous vancomycin infusion, vancomycin therapeutic drug monitoring

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vancomycin là kháng sinh nhóm glycopeptide được sử dụng trong điều trị các nhiễm khuẩn Gram dương nặng, đặc biệt do *Staphylococcus aureus* kháng methicillin. Hiệu quả điều trị của vancomycin phụ thuộc vào mối tương quan dược động học/dược lực học (PK/PD), trong đó chỉ số AUC/MIC ≥ 400 được xem là yếu tố dự báo hiệu quả quan trọng [1]. Truyền tĩnh mạch liên tục giúp duy trì nồng độ thuốc ổn định và thuận lợi cho theo dõi nồng độ thuốc. Theo các khuyến cáo hiện nay, mục tiêu điều trị vancomycin dựa trên AUC/MIC 400–600; trong thực hành truyền liên tục, nồng độ huyết tương ổn định tương ứng thường được khuyến cáo trong khoảng

15–25 mg/L [1],[2]. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây cho thấy tỷ lệ đạt mục tiêu điều trị khi áp dụng truyền liên tục vẫn còn thấp, đặc biệt ở bệnh nhân hồi sức tích cực – nhóm có sự biến thiên lớn về dược động học [2], [3]. Tại Việt Nam, dữ liệu về vấn đề này còn hạn chế. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm xác định tỷ lệ đạt nồng độ vancomycin huyết tương mục tiêu (15–25 mg/L) khi truyền tĩnh mạch liên tục ở bệnh nhân hồi sức tích cực tại Bệnh viện đa khoa Tâm Anh thành phố Hồ Chí Minh, đồng thời đánh giá các yếu tố liên quan đến khả năng đạt nồng độ điều trị mục tiêu ở lần đo đầu tiên.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Tiêu chuẩn chọn bệnh: bao gồm các bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên, điều trị tại khoa Hồi Sức Tích Cực, Bệnh viện đa khoa Tâm Anh thành phố Hồ Chí Minh, được sử dụng vancomycin bằng phương pháp truyền tĩnh mạch liên tục.

Tiêu chuẩn loại trừ: các bệnh nhân có sử dụng vancomycin truyền ngắt quãng trước đó, các bệnh nhân có thời gian điều trị tại khoa Hồi Sức Tích Cực dưới 48 giờ, các bệnh nhân không đủ dữ liệu nồng độ vancomycin.

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả hồi cứu dựa trên dữ liệu thu thập từ hồ sơ bệnh án trong khoảng thời gian từ ngày 01/12/2023 đến ngày 01/12/2024.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ ngày 01/12/2023 đến ngày 01/12/2024 có 100 bệnh nhân sử dụng vancomycin truyền tĩnh mạch liên tục, sau khi áp dụng tiêu chuẩn loại trừ, còn 56 bệnh nhân đưa vào phân tích.

Bảng 3.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu (N = 56)

Biến số	Giá trị
Tuổi (năm), trung bình $\pm$ SD	68,48 $\pm$ 18,63
Chiều cao (cm), trung bình $\pm$ SD	160,23 $\pm$ 6,53
Cân nặng (kg), trung bình $\pm$ SD	59,47 $\pm$ 14,96
Creatinin huyết thanh trước dùng vancomycin ($\mu\text{mol/L}$), trung vị (IQR)	77,90 (56,55–110,40)
eGFR trước dùng vancomycin (mL/phút/1,73 m^2), trung vị (IQR)	80,31 (50,20–99,05)

Đây là nghiên cứu hồi cứu, chúng tôi không có đủ dữ liệu để tính mức độ nặng theo APACHE-II, SOFA, một số đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân trong nghiên cứu có ảnh hưởng đến khả năng đạt nồng độ vancomycin trong huyết tương được trình bày trong Bảng 3.2 và ổ nhiễm trình bày trong Bảng 3.3.

Bảng 3.2. Đặc điểm lâm sàng (N=56)

Đặc điểm	n (tỷ lệ %)
Có dùng vận mạch	19 (33,9)
Có dùng thuốc cản quang trước đó trong đợt điều trị	11 (19,6)
Có sử dụng ECMO	3 (5,4)
Có ghi nhận tác dụng có hại nghiêm trọng buộc phải ngưng thuốc	0 (0)
Có tình trạng hậu phẫu	19 (33,9)
Không điều trị thay thế thận	43 (76,8)
Điều trị thay thế thận liên tục	12 (21,4)
Điều trị thay thế thận ngắt quãng	1 (1,8)

Bảng 3.3. Ổ nhiễm tại thời điểm điều trị vancomycin

Ổ nhiễm	n (Tỷ lệ %)
Viêm phổi	33 (58,9)
Nhiễm khuẩn liên quan sau mổ	12 (21,5)
Nhiễm khuẩn huyết	4 (7,1)
Nhiễm khuẩn mô mềm, khớp	4 (7,1)
Khác	3 (5,4)

Tỉ lệ bệnh nhân đạt nồng độ vancomycin huyết tương mục tiêu 15–25 mg/L:

Nồng độ vancomycin huyết tương được thu thập tại hai thời điểm trong quá trình điều trị, T1 là khoảng thời gian từ khi bắt đầu truyền vancomycin đến thời điểm thực hiện định lượng nồng độ vancomycin lần đầu, T2 là khoảng thời gian giữa hai lần định lượng nồng độ vancomycin liên tiếp nhau, Bảng 3.4 là thời gian T1 và T2, Bảng 3.5 là nồng độ vancomycin đo được tại 2 thời điểm

Bảng 3.4. Thời gian thực hiện định lượng nồng độ vancomycin huyết tương

	T1 (N=56)	T2 (N=56)
Trung vị (IQR) (giờ)	48 (24–54)	144 (96–168)
Nhỏ nhất – lớn nhất (giờ)	12–168	24–264

Bảng 3.5. Nồng độ vancomycin huyết tương đo được tại 2 thời điểm

Nồng độ Vancomycin	Đo lần đầu (N=56) (n, %)	Đo lần thứ 2 (N=56) (n, %)
< 15 mg/L	10 (17,9)	6 (11,6)
15 – 25 mg/L	29 (51,7)	30 (53,5)
> 25 mg/L	17 (30,4)	20 (34,9)

Đặc điểm liều vancomycin:

Liều nạp vancomycin theo cân nặng có giá trị trung bình $13,89 \pm 8,98$ mg/kg. Có 14 bệnh nhân (25%) không được sử dụng liều nạp. Trong số các bệnh nhân có sử dụng liều nạp, tất cả đều được dùng liều cố định 1000 mg.

Liều duy trì trung bình là $1952,5 \pm 446,8$ mg/ngày, tương ứng $34,56 \pm 10,93$ mg/kg/ngày. Do hạn chế của dữ liệu hồi cứu, nghiên cứu không phân tích liều duy trì sau điều

chỉnh do thông tin ghi nhận chưa đầy đủ và thiếu tính đồng nhất.

Các yếu tố liên quan đến khả năng đạt nồng độ mục tiêu vancomycin trong lần đo đầu tiên:

Chúng tôi phân tích đơn biến sau đó phân tích hồi quy logistic đa biến các yếu tố liên quan đến khả năng đạt nồng độ vancomycin mục tiêu (15–25 mg/L) trong lần đo đầu tiên, kết quả trình bày trong Bảng 3.6 và 3.7.

Bảng 3.6. Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan đến khả năng đạt nồng độ vancomycin mục tiêu tại lần đo đầu tiên

Biến số	OR	KTC 95%	p
Tuổi	1,04	0,99–1,09	0,106
Cân nặng	1,05	0,99–1,11	0,083
Sử dụng vạt mạch	3,30	0,51–21,40	0,207
eGFR ban đầu	0,98	0,96–1,00	0,091
Điều trị thay thế thận liên tục	0,54	0,10–2,79	0,163
Liều nạp theo cân nặng	1,13	0,97–1,31	0,121

Bảng 3.7. Phân tích hồi quy logistic đa biến các yếu tố liên quan đến khả năng đạt nồng độ vancomycin mục tiêu tại lần đo đầu tiên

Biến số	OR hiệu chỉnh	KTC 95%	p
eGFR ban đầu	0,22	0,09–0,54	<0,001
Liều nạp theo cân nặng	1,57	1,10–2,25	0,012
Tuổi	1,03	0,96–1,10	0,284
Cân nặng	1,02	0,95–1,09	0,511
Điều trị thay thế thận liên tục	0,66	0,14–3,05	0,598

Các biến có $p < 0,2$ trong phân tích đơn biến được đưa vào mô hình hồi quy logistic đa biến. Sau khi hiệu chỉnh các yếu tố nhiễu, chỉ eGFR ban đầu và liều nạp theo cân nặng có ý nghĩa thống kê. Cụ thể, eGFR ban đầu có liên quan nghịch với khả năng đạt nồng độ điều trị

(OR hiệu chỉnh = 0,22; KTC 95%: 0,09–0,54; $p < 0,001$), trong khi liều nạp theo cân nặng có liên quan thuận với khả năng đạt mục tiêu điều trị (OR hiệu chỉnh = 1,57; KTC 95%: 1,10–2,25; $p = 0,012$).

Tính an toàn của vancomycin:

Không bệnh nhân nào phải ngưng vancomycin vì tác dụng có hại nghiêm trọng như sốc phản vệ. Creatinin huyết thanh được thu thập tại hai thời điểm: trước khi điều trị vancomycin và tại thời điểm định lượng nồng độ vancomycin lần đầu hoặc sau đó. Sự thay

đổi creatinin huyết thanh được xác định bằng hiệu số giữa giá trị creatinin ở lần đo thứ hai và lần đo thứ nhất, trong đó giá trị âm biểu thị giảm creatinin và giá trị dương biểu thị tăng creatinin. Kết quả được trình bày trong Bảng 3.8, có 6 bệnh nhân không đo creatinin lần hai.

Bảng 3.8. Sự thay đổi nồng độ creatinin trong quá trình điều trị vancomycin

	Tiêu chuẩn	n (tỷ lệ %) (N=50)
Giảm mạnh	$\leq -50 \mu\text{mol/L}$	24 (48)
Giảm nhẹ	$-50 \text{ đến } -10 \mu\text{mol/L}$	4 (8)
Ổn định	$-10 \text{ đến } +26,4 \mu\text{mol/L}$	20 (40)
Tăng, nguy cơ tổn thương thận cấp theo KDIGO	$\geq +26,5 \mu\text{mol/L}$	2 (4)

Phần lớn bệnh nhân có creatinin huyết thanh ổn định hoặc giảm trong quá trình điều trị vancomycin. Chỉ ghi nhận một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân có tăng creatinin $\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$, gợi ý nguy cơ tổn thương thận cấp theo tiêu chuẩn KDIGO.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ đạt nồng độ vancomycin mục tiêu (15–25 mg/L) tại lần định lượng đầu tiên là 51,7% và tăng nhẹ lên 53,5% sau điều chỉnh liều. Kết quả này cho thấy việc đạt nồng độ điều trị khi sử dụng vancomycin truyền tĩnh mạch liên tục ở bệnh nhân hồi sức tích cực vẫn còn chưa tối ưu trong thực hành lâm sàng. Mặc dù phương pháp truyền liên tục được kỳ vọng giúp duy trì nồng độ thuốc ổn định và cải thiện khả năng đạt mục tiêu được động học/dược lực học (PK/PD), sự biến thiên lớn về dược động học ở bệnh nhân nặng vẫn là một thách thức đáng kể [1],[2].

Khuyến cáo đồng thuận năm 2020 của Rybak và cộng sự nhấn mạnh mục tiêu điều trị vancomycin dựa trên AUC/MIC 400–600 nhằm tối ưu hiệu quả điều trị đồng thời hạn chế độc tính trên thận [1]. Trong thực hành

truyền liên tục, nồng độ vancomycin huyết tương ổn định thường được sử dụng như chỉ số thay thế để ước tính AUC và khoảng mục tiêu 15–25 mg/L được áp dụng rộng rãi ở bệnh nhân hồi sức tích cực [2]. Tuy nhiên, dữ liệu thực tế gần đây cho thấy tỷ lệ đạt mục tiêu điều trị vẫn còn dao động đáng kể giữa các nghiên cứu do ảnh hưởng của chức năng thận, chiến lược liều nạp và sự thay đổi thể tích phân bố ở bệnh nhân nặng [2],[3].

Một trong những kết quả đáng chú ý của nghiên cứu là vai trò của chức năng thận đối với khả năng đạt nồng độ vancomycin mục tiêu. Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy eGFR ban đầu có liên quan nghịch với khả năng đạt nồng độ điều trị trong lần đo đầu tiên. Kết quả này phù hợp với cơ chế thanh thải vancomycin chủ yếu qua thận. Ở bệnh nhân có eGFR cao, độ thanh thải vancomycin tăng dẫn đến giảm nồng độ thuốc trong huyết

tương nếu liều khởi đầu chưa được tối ưu hóa. Nghiên cứu trên bệnh nhân hồi sức tích cực cũng ghi nhận chức năng thận tăng là yếu tố liên quan đến nguy cơ không đạt nồng độ điều trị khi sử dụng vancomycin truyền liên tục [3].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, liều nạp vancomycin theo cân nặng có giá trị trung bình $13,89 \pm 8,98$ mg/kg, thấp hơn so với khuyến cáo hiện nay từ 20–35 mg/kg đối với bệnh nhân nặng [1]. Ngoài ra, có đến 25% bệnh nhân không được sử dụng liều nạp. Kết quả này phản ánh sự khác biệt giữa thực hành lâm sàng thực tế và các khuyến cáo hiện hành trong sử dụng vancomycin truyền tĩnh mạch liên tục. Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy liều nạp theo cân nặng có liên quan độc lập với khả năng đạt nồng độ vancomycin mục tiêu trong lần đo đầu tiên. Điều này phù hợp với cơ sở dược động học của vancomycin ở bệnh nhân hồi sức tích cực, khi thể tích phân bố thường tăng đáng kể do tình trạng viêm hệ thống, hồi sức dịch và tăng tính thấm mao mạch [3]. Việc không sử dụng liều nạp hoặc sử dụng liều nạp thấp có thể làm chậm thời gian đạt nồng độ điều trị, đặc biệt trong giai đoạn đầu của nhiễm khuẩn nặng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả bệnh nhân có sử dụng liều nạp đều được dùng mức liều cố định 1000 mg thay vì cá thể hóa theo cân nặng. Điều này có thể góp phần làm giảm tỷ lệ đạt nồng độ mục tiêu, đặc biệt ở bệnh nhân có cân nặng lớn hoặc tăng thanh thải thuốc qua thận. Nghiên cứu của Derijks-Engwegen và cộng sự cho thấy chiến lược cá thể hóa liều nạp theo cân nặng giúp cải thiện khả năng đạt mục tiêu điều trị sớm khi sử dụng vancomycin truyền liên tục ở bệnh nhân hồi sức tích cực [2].

Thời gian thực hiện định lượng nồng độ vancomycin lần đầu có trung vị là 48 giờ (IQR: 24–54 giờ). Đây là khoảng thời gian tương đối phù hợp với thực hành theo dõi nồng độ thuốc hiện nay khi sử dụng truyền liên tục [1]. Tuy nhiên, khoảng dao động khá lớn giữa các bệnh nhân cho thấy thực hành theo dõi nồng độ thuốc tại đơn vị hồi sức vẫn chưa hoàn toàn đồng nhất. Việc chậm thực hiện định lượng có thể ảnh hưởng đến khả năng điều chỉnh liều sớm và làm giảm tỷ lệ đạt mục tiêu điều trị trong giai đoạn đầu.

Về tính an toàn, nghiên cứu chưa ghi nhận trường hợp nào phải ngưng vancomycin do tác dụng có hại nghiêm trọng. Phần lớn bệnh nhân có creatinin huyết thanh ổn định hoặc giảm trong quá trình điều trị; chỉ ghi nhận 4% bệnh nhân có tăng creatinin $\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$ – ngưỡng gợi ý nguy cơ tổn thương thận cấp theo tiêu chuẩn KDIGO. Kết quả này tương đối phù hợp với các nghiên cứu gần đây cho thấy truyền vancomycin liên tục có thể giúp giảm biến thiên nồng độ thuốc và hạn chế nguy cơ độc tính trên thận so với truyền ngắt quãng [2],[4],[5]. Tuy nhiên, do đây là nghiên cứu hồi cứu với cỡ mẫu còn hạn chế trên nhóm bệnh nhân truyền vancomycin liên tục, chúng tôi chưa thể xác định được mối liên quan giữa phương pháp truyền liên tục và nguy cơ độc tính thận.

Nghiên cứu có một số hạn chế. Thứ nhất, đây là nghiên cứu hồi cứu thực hiện tại một trung tâm với cỡ mẫu còn tương đối nhỏ nên khả năng khái quát hóa còn hạn chế. Thứ hai, nghiên cứu chưa thu thập đầy đủ các thang điểm đánh giá mức độ nặng như APACHE II hoặc SOFA, do đó chưa đánh giá được đầy đủ ảnh hưởng của mức độ nặng bệnh lên khả

năng đạt nồng độ điều trị. Ngoài ra, dữ liệu về liều duy trì sau điều chỉnh chưa đầy đủ nên chưa thể phân tích sâu hơn về chiến lược hiệu chỉnh liều trong quá trình điều trị.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ đạt nồng độ vancomycin mục tiêu khi truyền liên tục ở bệnh nhân hồi sức tích cực còn hạn chế, với 51,7% tại lần đo đầu tiên và 53,5% sau điều chỉnh liều. eGFR ban đầu và liều nạp theo cân nặng là các yếu tố độc lập liên quan đến khả năng đạt nồng độ điều trị mục tiêu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by 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. *Am J Health Syst Pharm*. 2020 May 19;77(11):835-864.
2. Derijks-Engwegen JYMN, Jager NGL. Dosing and Exposure of Vancomycin With Continuous Infusion: A Retrospective Study. *Clin Pharmacol Ther*. 2024 Sep;116(3):665-669.
3. Ben Romdhane H, Woillard JB, Ben Fadhel N et al. Population Pharmacokinetic of Vancomycin Administered by Continuous Infusion in Critically Ill Patients. *Pharmacology*. 2025;110(2):65-76
4. Chu Y, Luo Y, Quan X, Jiang M, Zhou B. Intermittent vs. continuous vancomycin infusion for gram-positive infections: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health*. 2020 Apr;13(4):591-597.
5. Flannery AH, Bissell BD, Bastin MT, Morris PE, Neyra JA. Continuous Versus Intermittent Infusion of Vancomycin and the Risk of Acute Kidney Injury in Critically Ill Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2020 Jun;48(6):912-918.