Vietnam Journal of Community Medicine, Vol 62, No 7 (2021) 16-22

CHARACTERISTICS OF NEPHROTOXICITY IN PATIENTS USING VANCOMYCIN

Tran Thi Ly[1], Le Quang Thanh[2,*], Do Van Mai[3], Bui Dang Phuong Chi[4]

[1]*Tan Thanh Medical Center - Tan Thanh town, Tan Thanh, Long An, Vietnam*
[2]*Tu Du Hospital - 284 Cong Quynh, Pham Ngu Lao, 1 District, Ho Chi Minh, Vietnam*
[3]*Tay Do University - 68 Tran Chien, Le Binh, Cai Rang, Can Tho city, Vietnam*
[4]*University of Medicine Pham Ngoc Thach - No.2 Duong Quang Trung, 12 ward, 10 district, Ho Chi Minh City, Vietnam*

Received 12/08/2021
Revised 30/09/2021; Accepted 10/11/2021

ABSTRACT

Objectives: To describe the nephrotoxicity characteristics in patients using vancomycin at An Giang Obstetrics and Children's Hospital.

Subjects and methods: Retrospective cohort study on 100 medical records of patients treated at An Giang Obstetrics and Children's Hospital during the period from January 1st, 2020 to December 31st, 2020.

Results: The rate of nephrotoxicity in the study was 24.0%. Median time to toxicity onset was 8 days, interquartile range 4-14 days from drug initiation. The rate of occurrence of nephrotoxicity at different levels: risk, damage and failure were 54.2%, 29.2% and 16.6%, respectively. 33.3% of patients who developed nephrotoxicity had reversible toxicity with a median time to toxicity recovery of 5.2 (3.2 - 14.8) days after the end of dosing.

Conclusion: The rate of nephrotoxicity in the study was 24.0%. The rate of occurrence of nephrotoxicity at different levels: risk, damage and failure were 54.2%, 29.2% and 16.6%, respectively. 33.3% of patients with nephrotoxicity had reversible toxicity.

Keywords: Vancomycin, nephrotoxicity.

*Corressponding author
Email address: quangthanhbvtd@yahoo.com
Phone number: (+84) 913 726 745
https://doi.org/10.52163/yhc.v62i7.203

ĐẶC ĐIỂM ĐỘC TÍNH THẬN TRÊN BỆNH NHÂN SỬ DỤNG VANCOMYCIN

Trần Thị Lỷ[1], Lê Quang Thanh[2,*], Đỗ Văn Mãi[3], Bùi Đặng Phương Chi[4]

[1]Trung tâm Y tế Huyện Tân Thạnh, tỉnh Long An - Thị trấn Tân Thạnh, Tân Thạnh, Long An, Việt Nam
[2]Bệnh viện Từ Dũ - 284 Cống Quỳnh, phường Phạm Ngũ Lão, Quận 1, thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam
[3]Trường Đại học Tây Đô - 68 Trần Chiên, Lê Bình, Cái Răng, Cần Thơ, Việt Nam
[4]Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch - 2 Dương Quang Trung, P.12, Q.10, TP.HCM, Việt Nam

Ngày nhận bài: 12 tháng 08 năm 2021
Chỉnh sửa ngày: 30 tháng 09 năm 2021; Ngày duyệt đăng: 10 tháng 11 năm 2021

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm độc tính trên thận của bệnh nhân sử dụng Vancomycin tại Bệnh viện Sản Nhi An Giang.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu thuần tập hồi cứu trên 100 hồ sơ bệnh án (HSBA) của bệnh nhân được điều trị tại Bệnh viện Sản Nhi An Giang trong khoảng thời gian từ ngày 01/01/2020 - 31/12/2020.

Kết quả: Tỷ lệ phát sinh độc tính thận trong nghiên cứu là 24,0%. Trung vị thời gian khởi phát độc tính là 8 ngày, khoảng tứ phân vị là 4 -14 ngày kể từ khi bắt đầu dùng thuốc. Tỷ lệ xuất hiện độc tính thận ở các mức độ: nguy cơ, tổn thương và suy tương ứng là 54,2%, 29,2% và 16,6%. 33,3% số bệnh nhân xuất hiện độc tính thận có hồi phục độc tính với trung vị thời gian hồi phục độc tính là 5,2 (3,2 - 14,8) ngày sau khi kết thúc dùng thuốc.

Kết luận: Tỷ lệ phát sinh độc tính thận trong nghiên cứu là 24,0%. Tỷ lệ xuất hiện độc tính thận ở các mức độ: nguy cơ, tổn thương và suy tương ứng là 54,2%, 29,2% và 16,6%. 33,3% số bệnh nhân xuất hiện độc tính thận có hồi phục độc tính.

Từ khóa: Vancomycin, độc tính thận.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo báo cáo toàn cầu của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2014 về tình hình đề kháng kháng sinh, các bệnh nhân nhiễm tụ cầu vàng kháng methicilin (MRSA) có nguy cơ tử vong cao hơn 64% so với những bệnh nhân không nhiễm vi khuẩn này. Kháng thuốc cũng làm tăng chi phí điều trị do kéo dài thời gian nằm viện và cần sự chăm sóc đặc biệt hơn [1]. Việc sử dụng Vancomycin được coi là một trong những kháng sinh có hiệu quả nhằm giải quyết vấn đề kháng kháng sinh hiện nay, tuy nhiên để đạt hiệu quả điều trị, việc lựa chọn chế độ liều ra sao là vấn đề quan trọng do độc tính của thuốc lên thận. Tỷ lệ gặp độc tính thận trên bệnh nhân sử dụng

*Tác giả liên hệ
Email address: quangthanhbvtd@yahoo.com
Điện thoại: (+84) 913 726 745
https://doi.org/10.52163/yhc.v62i7.203

vancomycin ghi nhận từ các nghiên cứu trên thế giới rất khác nhau, dao động trong khoảng từ 5% đến 43% [2], [3]. Xuất phát từ thực tế đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *"Mô tả đặc điểm độc tính trên thận của bệnh nhân sử dụng Vancomycin tại Bệnh viện Sản Nhi An Giang".*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 100 hồ sơ bệnh án (HSBA) của bệnh nhân được điều trị tại Bệnh viện Sản Nhi An Giang trong khoảng thời gian từ ngày 01/01/2020 - 31/12/2020.

+ Tiêu chuẩn lựa chọn:

HSBA có chỉ định dùng vancomycin.

+ Tiêu chuẩn loại trừ:

HSBA của bệnh nhân có một trong các đặc điểm như sau:

- Dùng vancomycin ít hơn 24 giờ.

- Bệnh nhân dưới 18 tuổi.

- Bệnh nhân thay thế thận (lọc máu ngắt quãng hoặc lọc máu liên tục), thay huyết tương, tim phổi nhân tạo tại thời điểm bắt đầu sử dụng vancomycin.

- Bệnh nhân có chức năng thận dao động từ trước khi dùng vancomycin, được định nghĩa là có tăng hoặc giảm SCr lớn hơn 50% trong vòng 72 giờ trước khi dùng thuốc.

- Bệnh nhân xuất hiện độc tính thận trong vòng 2 ngày sau khi dùng thuốc

- Bệnh nhân dùng 2 đợt vancomycin liên tiếp cách nhau dưới 14 ngày. Đối với trường hợp dùng cách nhau trên 14 ngày thì chỉ đợt điều trị đầu tiên được lựa chọn vào nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu thuần tập hồi cứu.

Chỉ tiêu nghiên cứu:

- Đặc điểm chung các đối tượng nghiên cứu: Giới, tuổi, cân nặng, số ngày nằm viện trung bình, phân bố bệnh nhân theo bệnh lý nhiễm khuẩn, theo căn nguyên nhiễm khuẩn và theo kết quả điều trị.

- Tỷ lệ phát sinh độc tính thận trên bệnh nhân sử dụng vancomycin: được xác định bằng tỷ lệ % bệnh nhân gặp độc tính thận trên tổng số bệnh nhân nghiên cứu.

- Thời gian xuất hiện độc tính thận: là thời gian ghi nhận độc tính thận sớm nhất kể từ khi bắt đầu dùng vancomycin ở nhóm bệnh nhân có xảy ra độc tính thận.

- Mức độ độc tính thận: phân bố bệnh nhân theo các mức độ độc tính thận. Mức độ độc tính được phân loại dựa trên tiêu chuẩn RIFLE theo 3 mức độ: "R - Nguy cơ", "I - Tổn thương" và "F - Suy".

Mức độ	Tiêu chí xác định
R - Nguy cơ	Tăng nồng độ creatinin trên 1,5 lần hoặc GFR giảm > 25%
I - Tổn thương	Tăng nồng độ creatinin trên 2 lần hoặc GFR giảm > 50%
F - Suy	Tăng nồng độ creatinin trên 3 lần hoặc GFR giảm > 75%

2.3. Phương pháp xử lý số liệu: Số liệu thu thập được nhập và xử lý trên phần mềm thống kê y sinh học SPSS 22.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Đặc điểm	Kết quả (n=100)
Tuổi, trung vị (tứ phân vị)	39,0 (21,8 – 50,3)
Cân nặng (kg), trung vị (tứ phân vị)	45,0 (39,0 – 53,3)
Thở máy, n (%)	17 (17,0%)
Sonde tiểu, n (%)	22 (22,0%)
Sonde dạ dày, n (%)	14 (14,0%)
Đặt catheter tĩnh mạch trung tâm, n (%)	2 (2,0%)
Điểm Charlson, trung vị (tứ phân vị)	3,0 (2,0 – 4,1)
Shock nhiễm khuẩn, n (%)	8 (8,0%)
Thời gian nằm viện trước khi dùng vancomycin (ngày)	9 (4 -13)
Thời gian điều trị tại khoa HSTC (ngày)	17 (12 - 24)
Thời gian nằm viện (ngày)	25 (18 - 34)
Kết quả điều trị tại khoa HSTC - Đỡ/khỏi - Nặng xin về	 78 (78,0%) 22 (22,0%)

Nhận xét:

Bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu có tuổi tương đối cao, với trung vị là 39 tuổi, trong đó bệnh nhân trẻ nhất là 21 tuổi và bệnh nhân cao tuổi nhất là 54 tuổi. Cân nặng của các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu có trung vị là 45,0 kg, chủ yếu dao động trong khoảng từ 39,0 kg đến 53,3 kg.

Tỷ lệ bệnh nhân có sử dụng các can thiệp và thủ thuật xâm lấn khá thấp, với 17% bệnh nhân thở máy, 22% bệnh nhân có đặt sonde tiểu, 14% bệnh nhân có đặt sonde dạ dày và chỉ 2% bệnh nhân có đặt catheter tĩnh mạch trung tâm. Bệnh nhân có nhiều bệnh lý mắc kèm với trung vị điểm Charlson 3,0.

Thời gian điều trị tại khoa HSTC và thời gian nằm viện dao động rất khác nhau giữa các bệnh nhân trong nghiên cứu tương ứng từ 4 - 47 ngày và 5 - 76 ngày với trung vị lần lượt là 17 và 25 ngày.

Trung vị thời gian quan sát độc tính thận là 13 ngày với khoảng tứ phân vị là 7 - 22 ngày, thời gian quan sát ít nhất là 4 ngày và nhiều nhất là 72 ngày. Độc tính thận xuất hiện ở 24 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 24,0% tổng số bệnh nhân nghiên cứu.

Trung vị thời gian quan sát độc tính thận ở nhóm bệnh nhân có độc tính thận là 19 ngày; khoảng tứ phân vị 11,9 - 25,6 ngày và ở nhóm không có độc tính thận là 12 ngày; khoảng tứ phân vị 8,6 -21,1 ngày, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (p=0,018).

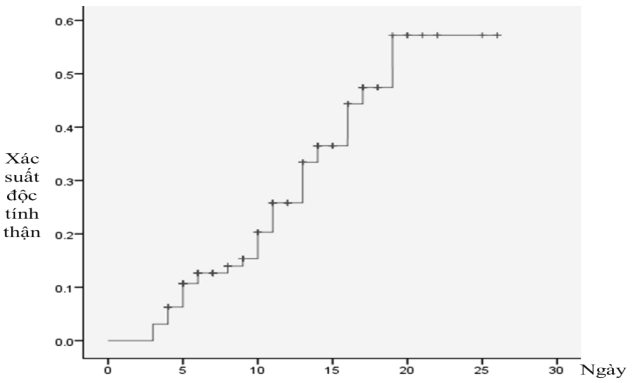
Bảng 2. Đặc điểm độc tính thận của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Chỉ tiêu nghiên cứu	Kết quả
Thời gian khởi phát độc tính (ngày) Trong đó: sau khi kết thúc điều trị (n, %)	8 (4 -14) 3 (12,5%)
Thời gian nồng độ SCr cao nhất (ngày)	12 (7,1 - 17,4)
Phân loại mức độc tính thận - Nguy cơ (n, %) - Tổn thương (n, %) - Suy (n,%)	 13 (54,2%) 7 (29,2%) 4 (16,6%)
Khả năng hồi phục độc tính thận - Số BN có độc tính hồi phục (n, %) - Thời gian hồi phục sau ngừng vancomycin (ngày) - Số bệnh nhân phải lọc máu cấp cứu (n, %)	 8 (33,3%) 5,2 (3,2 - 14,8) 3 (12,5%)

Nhận xét:

Trong số 24 bệnh nhân có độc tính thận, thời gian xuất hiện độc tính được phát hiện sớm nhất là ngày thứ 3 và muộn nhất là ngày thứ 22 kể từ khi bắt đầu sử dụng vancomycin với trung vị là 8 ngày, khoảng tứ phân vị: 4 - 14 ngày. Có 3/24 bệnh nhân xuất hiện độc tính thận sau khi đã kết thúc dùng thuốc.

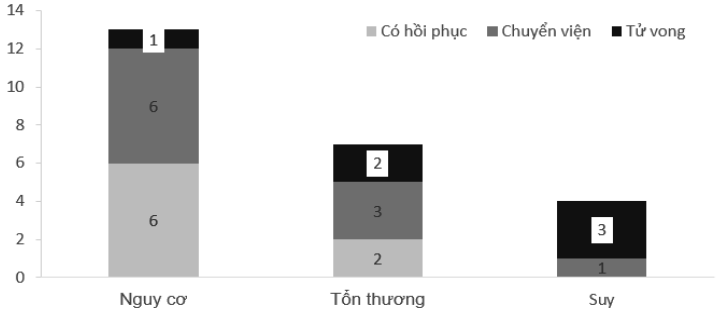
Biểu đồ 1. Đồ thị Kaplan-Meyer mô tả xác suất tích lũy độc tính thận theo thời gian



Nhận xét:

Xác suất ước tính xảy ra độc tính thận trên bệnh nhân dùng vancomycin có xu hướng tăng theo thời gian, khoảng 15% sau 1 tuần, khoảng 35% sau 2 tuần và trên 52% sau 3 tuần.

Biểu đồ 2. Phân bố bệnh nhân theo mức độ độc tính thận và khả năng hồi phục



Nhận xét:

Trong nghiên cứu này, 24 bệnh nhân được phân loại dựa trên tiêu chuẩn RIFLE theo 3 mức độ: "Nguy cơ", "Tổn thương" và "Suy" tương ứng với mức độ tổn thương chức năng thận tương ứng là 54,2%, 29,2% và 16,6%.

Trong số 24 bệnh nhân có độc tính thận, chúng tôi xác định được 8 bệnh nhân (33,3%) có hồi phục độc tính trong quá trình điều trị. Trung vị thời gian hồi phục độc tính trên 8 bệnh nhân này là 5,2 ngày sau khi dùng thuốc. Ở 16 bệnh nhân còn lại, chúng tôi không theo dõi được 10 bệnh nhân do được chuyển về bệnh viện tuyến dưới điều trị tiếp và 6 bệnh nhân nặng xin về. Trong số này, có 3 trường hợp phải can thiệp bằng lọc máu cấp cứu, và 1 trường hợp được chuyển về tuyến dưới.

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, bệnh nhân có độ tuổi cao. Kết quả này có sự tương đồng với nghiên cứu về nhiễm khuẩn huyết của Yong Pil Chong (2013) và Christopher P.Kovach (2019) [4], [5]. Trong nghiên cứu của Yong Pil Chong, các bệnh nhân có tuổi trung vị là 59 tuổi, dao động từ 49,5 đến 68 tuổi, nam giới chiếm 64%.

Đánh giá các bệnh mắc kèm, kết quả nghiên cứu này có điểm Charlson trung vị 3 điểm. Tương tự nghiên cứu của Yong Pil Chong, điểm Charlson có trung vị (khoảng tứ phân vị) là 3 (2-5) điểm [4]. Khác biệt này có thể do 34% bệnh nhân trong nghiên cứu nói trên được điều trị khoa Hồi sức tích cực với tình trạng nặng hơn so với bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi.

Thời gian điều trị tại khoa HSTC và thời gian nằm viện dao động rất khác nhau giữa các bệnh nhân trong nghiên cứu này tương ứng từ 3 - 44 ngày và 5 - 79 ngày với trung vị lần lượt là 17 và 25 ngày. Trong nghiên cứu của Levita K., thời gian nằm viện có trung vị là 19 ngày ở nhóm bệnh nhân nhiễm chủng MRSA có MIC cao ≥ 2 mg/L và 16,5 ngày ở nhóm bệnh nhân nhiễm chủng MRSA có MIC < 2 mg/L [6]. Kết quả nghiên cứu của Pan Kunming cho thấy thời gian nằm viện của nhóm có tổn thương thận dài hơn nhóm không có tổn thương thận (23 so với 20 ngày, p <0,001) [7].

Tỷ lệ bệnh nhân có các can thiệp và thủ thuật xâm lấn ở mức độ khá thấp, với 17% bệnh nhân thở máy, 22% bệnh nhân có đặt sonde tiểu, 14% bệnh nhân có đặt sonde dạ dày và chỉ 2% bệnh nhân có đặt catheter tĩnh mạch trung tâm.

Nghiên cứu này của chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn RIFLE để đánh giá độc tính thận, có 24/100 (24,0%) bệnh nhân có xảy ra độc tính thận cấp khi sử dụng vancomycin. Tỷ lệ xuất hiện độc tính thận của vancomycin sự khác biệt giữa các nghiên cứu có thể do sự khác nhau về quần thể bệnh nhân nghiên cứu và đặc điểm sử dụng thuốc (về thời gian và liều dùng) giữa các nghiên cứu. Mặt khác, có sự khác nhau về tiêu chuẩn chẩn đoán tổn thương thận cấp được áp dụng trong các nghiên cứu: có nghiên cứu sử dụng tiêu chuẩn RIFLE, có nghiên cứu sử dụng tiêu chuẩn AKIN. Nghiên cứu của Levita, độc thận chỉ xuất hiện trên nhóm có nồng độ đáy nồng độ đáy cao ≥ 15mcg/mL với tỷ lệ phần trăm tương ứng là 12% [6].

Thời gian theo dõi bệnh nhân có thể ảnh hưởng một phần tới tỷ lệ phát sinh độc tính thận của vancomycin. Trong nghiên cứu này, nhóm bệnh nhân xảy ra độc tính thận được theo dõi (trung vị 19 ngày; khoảng tứ phân vị 11,9 - 25,6 ngày) dài hơn đáng kể so với nhóm không có độc tính thận (trung vị là 12 ngày; khoảng tứ phân vị 8,6 -21,1 ngày), nguyên nhân chủ yếu do bệnh nhân được chuyển viện nên chúng tôi không tiếp tục theo dõi được.

Trung vị thời gian khởi phát độc tính thận được ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi là vào ngày thứ 8, khoảng tứ phân vị 4 -14 ngày. Độc tính khởi phát muộn có thể có ý nghĩa về khả năng hồi phục tổn thương thận do kháng sinh này. Trong nghiên cứu của Shigehiko, 33% trường hợp sử dụng phác đồ kết hợp vancomycin và piperacillin-tazobactam phát sinh độc tính thận trong đó độc tính thận xảy ra cao nhất vào ngày 4 (10,7%) và 5 (19,3%) [8].

Trong nghiên cứu này, phân loại mức độ độc tính thận theo tiêu chuẩn RIFLE gồm 3 mức độ "Nguy cơ", "Tổn thương" và "Suy" chiếm tỷ lệ tương ứng là 54,2%, 29,2% và 16,6%. Như vậy, phần lớn các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi gặp độc tính chủ yếu ở mức độ "Nguy cơ". Trong số 24 bệnh nhân gặp độc tính thận trong nghiên cứu, có 8 trường hợp chiếm 33,3% được ghi nhận có hồi phục trong vòng 45,2 (3,2 - 14,8) ngày sau khi kết thúc điều trị, chủ yếu ở nhóm bệnh nhân có mức độ "Nguy cơ".

Nghiên cứu của Pan Kunming tại Trung Quốc sử dụng tiêu chuẩn KDIGO đánh giá tổn thương thận cấp, 58,6% (312/542) trường hợp hồi phục chức năng thận (hồi phục hoàn toàn hoặc một phần), trong đó 40,2% (218/542) hồi phục hoàn toàn. Trung vị thời gian hồi

phục là 4,1 ngày, phạm vi liên phần tư (IQR) là 5,0 ngày kể từ khi xuất hiện tổn thương thận. Trong đó, bệnh nhân có tổn thương thận cấp giai đoạn 1 (theo tiêu chuẩn tiêu chuẩn KDIGO) có tỷ lệ hồi phục cao nhất (46,9%). Cũng theo nghiên cứu này, tỷ lệ tử vong ngày thứ 30 ở nhóm bệnh nhân có tổn thương thận là 8,8% [7]. Tuy nhiên, nghiên cứu này sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán tổn thương thận khác nghiên cứu của chúng tôi nên khó so sánh kết quả hồi phục của bệnh nhân sử dụng vancomycin có tổn thương thận.

Sự khác biệt về tỷ lệ hồi phục giữa nghiên cứu của chúng tôi và các nhóm tác giả một phần do cách xác định hồi phục và thời gian theo dõi. Trong nghiên cứu này, độc tính có hồi phục được xác định là khi nồng độ SCr trở về giá trị ban đầu ± 25% và được theo dõi cho đến khi bệnh nhân rời khỏi bệnh viện. Trong khi đó, nghiên cứu của Pan Kunming xác định 3 mức độ hồi phục chức năng thận tại thời điểm xuất viện: phục hồi hoàn toàn, phục hồi một phần và thất bại không phục hồi. Trong đó, phục hồi hoàn toàn khi nồng độ SCr trở về giá trị ban đầu; phục hồi một phần khi nồng độ SCr giảm ≥ 25% nồng độ đỉnh nhưng vẫn lớn hơn giá trị bình thường; thất bại không phục hồi khi nồng độ SCr giảm < 25% nồng độ đỉnh tại thời điểm xuất viện [7].

5. KẾT LUẬN

- Tỷ lệ phát sinh độc tính thận trong nghiên cứu là 24,0% (24/100 BN).

- Trung vị thời gian khởi phát độc tính là 8 ngày, khoảng tứ phân vị là 4 -14 ngày kể từ khi bắt đầu dùng thuốc.

- Tỷ lệ xuất hiện độc tính thận ở các mức độ: nguy cơ, tổn thương và suy tương ứng là 54,2%, 29,2% và 16,6%.

- 33,3% (8/24 BN) số bệnh nhân xuất hiện độc tính thận có hồi phục độc tính với trung vị thời gian hồi phục độc tính là 5,2 (3,2 - 14,8) ngày sau khi kết thúc dùng thuốc. 16/24 trường hợp không xác định được do 10 trường hợp chuyển về tuyến dưới điều trị tiếp và 6 trường hợp xin về.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Stefano C, Maya H, Hakim K et al., New Rcgimen for Continuous Infusion of Vancomycin in Critically 111 Patients, Antimicrob Agenís Chemother, 2016; 60(8): 4750-6.

[2] Davey P, Wilcox MH, Antimicrobial Chemotherapy, 7th edition. Oxtord Univcrsity Press, USA, 2015.

[3] Timothy H, Tony W, Jeffrey L et al., Vancomycin-associated nephrotoxicity: A meta-analysis of administration by continuous vcrsus intcrmittcnt infusion, lnt J Antimicrob Agents, 2015; 46(3): 249-53.

[4] Yong PC, Song MM, Kyung MB et al., Treatment Duration for Uncomplicated Staphylococcus aureus Bacteremia To Prevent Relapse: Analysis of a Prospective Observational Cohort Study, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2013; 57(3): 1150-1156.

[5] Christopher PK, Grant SF, Kristina ER et al., Comparative prognostic accuracy of sepsis scores for hospital mortality in adults with suspected infection in non-ICU and ICU at an academic public hospital, Plos one, 2019; 1-16.

[6] Levita KH, Donald IH, Ryan Q et al., High-Dose Vancomycin Therapy for Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections, Efficacy and Toxicity, Arch Intern Med, 2006; 166: 2138-2144.

[7] Pan K, Chen C, Chen Z et al., Vancomycin Associated Acute Kidney Injury: A Longitudinal Study in China, Frontiers in Pharmacology, 2021; 12: 1-9.

[8] Shigehiko U, Louise C, Hiroshi M et al., Clearance of vancomycin during high-volume haemofiltration: impact of pre-dilution, Intensive Care Med, 2002; 28: 1664-1667.