

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI**



**TRỊNH THỊ VÂN ANH**

**TRIỂN KHAI HIỆU CHỈNH LIỀU  
VANCOMYCIN THÔNG QUA GIÁM SÁT  
NỒNG ĐỘ THUỐC TRONG MÁU  
THEO ƯỚC ĐOÁN BAYESIAN  
TẠI KHOA NHI BỆNH VIỆN BẠCH MAI**

**LUẬN VĂN THẠC SĨ DƯỢC HỌC**

**HÀ NỘI 2022**

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

TRỊNH THỊ VÂN ANH

**TRIỂN KHAI HIỆU CHỈNH LIỀU  
VANCOMYCIN THÔNG QUA GIÁM SÁT  
NỒNG ĐỘ THUỐC TRONG MÁU  
THEO ƯỚC ĐOÁN BAYESIAN  
TẠI KHOA NHI BỆNH VIỆN BẠCH MAI**

**LUẬN VĂN THẠC SĨ DƯỢC HỌC**

**CHUYÊN NGÀNH: DƯỢC LÝ VÀ DƯỢC LÂM SÀNG  
MÃ SỐ: 8720205**

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. TS. Vũ Đình Hòa**
- 2. TS. Nguyễn Thành Nam**

**HÀ NỘI 2022**

## LỜI CẢM ƠN

Đầu tiên, tôi xin bày tỏ sự kính trọng và lòng biết ơn sâu sắc đến **TS. Vũ Đình Hòa**, Phó Giám đốc Trung tâm DI&ADR Quốc Gia, Giảng viên bộ môn Dược lâm sàng, người thầy đã trực tiếp hướng dẫn và tận tình chỉ bảo tôi trong quá trình thực hiện luận văn.

Tôi xin chân thành cảm ơn **TS. Nguyễn Thành Nam**, Giám đốc Trung tâm Nhi khoa – Bệnh viện Bạch Mai, người đã trực tiếp hướng dẫn cũng như tạo điều kiện để tôi hoàn thành đề tài nghiên cứu này.

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành và sâu sắc đến **PGS.TS. Nguyễn Hoàng Anh**, Giám đốc Trung tâm DI & ADR Quốc Gia, Giảng viên bộ môn Dược lực, Phó Trưởng khoa Dược – Bệnh viện Bạch Mai, người đã định hướng và cho tôi những nhận xét quý báu trong quá trình làm luận văn.

Tôi xin chân thành cảm ơn **DS. Nguyễn Hoàng Anh**, **DS. Nguyễn Trần Nam Tiến** và các anh chị **chuyên viên – Trung tâm DI & ADR Quốc Gia**, **PGS.TS. Nguyễn Quỳnh Hoa** – Trưởng khoa, **ThS. Nguyễn Thu Minh** – Phó Trưởng khoa, **ThS. Bùi Thị Ngọc Thực** cùng các **dược sỹ lâm sàng Khoa Dược** – Bệnh viện Bạch Mai, những người đã luôn tận tình hướng dẫn, hỗ trợ tôi ngay từ những ngày đầu tiến hành nghiên cứu.

Tôi xin cảm ơn **ThS. Lê Thị Lan Anh**, các **Bác sĩ, Điều dưỡng Trung tâm Nhi khoa** – Bệnh viện Bạch Mai, các **bệnh nhân Nhi cùng gia đình bệnh nhân** đã luôn tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình triển khai nghiên cứu tại môi trường rất đặc biệt nhưng tràn đầy tình yêu thương này.

Tôi cũng xin chân thành cảm ơn **PGS.TS. Đào Thị Vui** – Trưởng bộ môn Dược lực, **PGS.TS. Nguyễn Thủy Dương** – Phó Trưởng bộ môn Dược lực, **PGS.TS. Nguyễn Thạch Tùng** – Giảng viên bộ môn Bào chế, là những người đã cho tôi lời khuyên quý báu trong suốt quá trình học tập và hoàn thành luận văn.

Tôi xin gửi lời cảm ơn tới **Ban Giám hiệu**, các **Thầy Cô trong Trường Đại học Dược Hà Nội** và các **Thầy Cô trong chuyên ngành Dược lý – Dược lâm sàng** đã trang bị các kiến thức vô cùng quý báu cho tôi trong quá trình học tập tại Trường.

Và cuối cùng, tôi muốn dành lời cảm ơn tới **gia đình, bạn bè** đã luôn ở bên động viên, hỗ trợ tôi trong suốt quá trình học tập và trong cuộc sống.

Tôi xin chân thành cảm ơn!

Hà Nội, ngày 10/04/2022

Học viên

**Trịnh Thị Vân Anh**

## MỤC LỤC

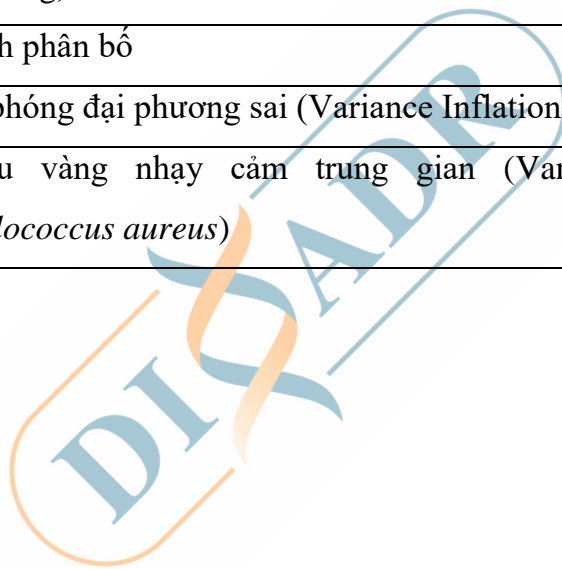
<b>ĐẶT VẤN ĐỀ</b> .....	<b>1</b>
<b>Chương 1. TỔNG QUAN</b> .....	<b>3</b>
1.1. Tổng quan về tối ưu hóa chế độ liều của thuốc trong điều trị .....	3
1.1.1. Giám sát nồng độ thuốc trong máu.....	3
1.1.2. Can thiệp nồng độ mục tiêu (target concentration intervention - TCI).....	5
1.1.3. Chỉnh liều chính xác dựa trên mô hình (Model-informed precision dosing - MIPD) .....	6
1.2. Tổng quan về đặc điểm sinh lý của trẻ em liên quan đến dược động học của thuốc .....	9
1.2.1. Những thay đổi sinh lý ở trẻ .....	9
1.2.2. Thay đổi sinh lý bệnh ở bệnh nhân nhi .....	12
1.3. Tổng quan về giám sát điều trị vancomycin trên bệnh nhân nhi.....	13
1.3.1. Đặc điểm dược lý của kháng sinh vancomycin.....	13
1.3.2. Đặc điểm dược động học của vancomycin trên bệnh nhân nhi.....	14
1.3.3. Các mô hình dược động học quần thể của vancomycin trên bệnh nhân nhi .....	15
1.3.4. Những biến cố bất lợi liên quan đến vancomycin trên bệnh nhân nhi .....	20
1.3.5. Tầm quan trọng của giám sát điều trị vancomycin trên bệnh nhân nhi .....	21
1.4. Tình hình triển khai hoạt động giám sát điều trị vancomycin trên bệnh nhân nhi tại Việt Nam.....	23
<b>Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b> .....	<b>24</b>
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	24
2.2. Phương pháp nghiên cứu .....	24
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu .....	24
2.2.2. Quy trình thu thập số liệu .....	25
2.2.3. Quy trình giám sát nồng độ thuốc trong máu tại khoa Nhi - Bệnh viện Bạch Mai .....	25
2.3. Chỉ tiêu nghiên cứu.....	27
2.4. Phân tích và xử lý số liệu .....	31
<b>Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU</b> .....	<b>32</b>

3.1. Phân tích đặc điểm bệnh nhân, đặc điểm sử dụng thuốc và hiệu chỉnh liều vancomycin tại Khoa Nhi - Bệnh viện Bạch Mai thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu dựa trên AUC theo ước đoán Bayesian. ....	32
3.1.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu.....	33
3.1.2. Đặc điểm triển khai TDM vancomycin theo AUC trên bệnh nhi .....	35
3.1.3. Đặc điểm biến cố trên thận và kết quả điều trị .....	39
3.1.4. Đánh giá tính phù hợp của mô hình popPK và khả năng ước đoán Bayesian ....	39
3.2. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng đạt đích AUC lần đầu. ....	41
<b>Chương 4. BÀN LUẬN .....</b>	<b>47</b>
4.1. Bàn về vấn đề nghiên cứu và phương pháp nghiên cứu.....	47
4.2. Phân tích hiệu quả của việc triển khai quy trình giám sát nồng độ thuốc trong máu dựa trên AUC theo ước đoán Bayesian. ....	48
4.2.1. Đặc điểm về bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu .....	48
4.2.2. Đặc điểm sử dụng vancomycin trong nghiên cứu .....	49
4.2.3. Đặc điểm giám sát điều trị vancomycin .....	51
4.2.4. Đặc điểm về biến cố trên thận và kết quả điều trị của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu .....	52
4.2.5. Tính phù hợp của mô hình popPK và khả năng ước đoán Bayesian trong giám sát điều trị vancomycin .....	54
4.3. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng đạt đích AUC lần đầu. ....	56
4.4. Một số ưu điểm và hạn chế của nghiên cứu .....	59
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>60</b>
<b>KIẾN NGHỊ .....</b>	<b>61</b>
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO.....</b>	<b>1</b>
<b>PHỤ LỤC .....</b>	<b>1</b>

## DANH MỤC KÝ HIỆU, CHỮ VIẾT TẮT

<b>ASHP</b>	Hội Dược sỹ trong hệ thống Y tế Hoa Kỳ (American Society of Health-System Pharmacists)
<b>ARC</b>	Tăng thanh thải thận (Augmented renal clearance)
<b>AUC</b>	Diện tích dưới đường cong (Area Under the Curve)
<b>AUC<sub>24h</sub></b>	Diện tích dưới đường cong 24 giờ
<b>BIC</b>	Chỉ số BIC (Bayesian Information Criterion)
<b>BN</b>	Bệnh nhân
<b>BSA</b>	Diện tích bề mặt cơ thể (Body surface area)
<b>95% CI</b>	Confident interval 95% – Khoảng tin cậy 95%
<b>CL</b>	Độ thanh thải
<b>C<sub>max</sub></b>	Nồng độ thuốc tối đa
<b>C<sub>trough</sub></b>	Nồng độ đáy (trough concentration)
<b>hVISA</b>	Tụ cầu vàng dị kháng vancomycin (hetero Vancomycin intermediate <i>Staphylococcus aureus</i> )
<b>ECMO</b>	Oxy hóa máu bằng màng ngoài cơ thể (Extracorporeal membrane oxygenation)
<b>eGFR</b>	Mức lọc cầu thận ước tính (Estimated glomerular filtration rate)
<b>IDSA</b>	Hội Truyền nhiễm Hoa Kỳ (Infectious Diseases Society of America)
<b>MIC</b>	Nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum inhibitory concentration)
<b>MIPD</b>	Chỉnh liều chính xác dựa trên mô hình (Model-informed precision dosing)
<b>MRSA</b>	Tụ cầu vàng kháng methicillin (Methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> )
<b>MSSA</b>	Tụ cầu vàng nhạy cảm với methicillin (Methicillin-Susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> )
<b>OR</b>	Tỷ số chênh (Odd ratio)
<b>PD</b>	Dược lực học (Pharmacodynamic)
<b>PIDS</b>	Hội Truyền nhiễm Nhi khoa Hoa Kỳ (Pediatric Infectious Diseases Society)

<b>PMA</b>	Tuổi sau kinh chót (post-menstrual age)
<b>PNA</b>	Tuổi sau sinh (Post-natal age)
<b>popPK</b>	Dược động học quần thể (population Pharmacokinetic)
<b>PK</b>	Dược động học (Pharmacokinetic)
<b>RRT</b>	Điều trị thay thế thận (Renal replacement therapy)
<b>Scr</b>	Nồng độ creatinin huyết thanh (Serum creatinine)
<b>SIDP</b>	Hội Dược sỹ trong lĩnh vực các bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (Society of Infectious Diseases Pharmacists)
<b>TCI</b>	Can thiệp nồng độ mục tiêu (target concentration intervention)
<b>TDM</b>	Giám sát nồng độ thuốc trong máu (Therapeutic Drug Concentration Monitoring)
<b>Vd</b>	Thể tích phân bố
<b>VIF</b>	Hệ số phóng đại phương sai (Variance Inflation Factors)
<b>VISA</b>	Tụ cầu vàng nhạy cảm trung gian ( <i>Vancomycin intermediate Staphylococcus aureus</i> )



## DANH MỤC CÁC BẢNG, BIỂU

Bảng 2.1: Giá trị hệ số k.....	26
Bảng 2.2: Chế độ liều cho trẻ từ 1 tháng đến 16 tuổi có suy giảm chức năng thận .....	26
Bảng 3.1: Đặc điểm bệnh nhân.....	33
Bảng 3.2: Đặc điểm xét nghiệm vi sinh .....	35
Bảng 3.3: Đặc điểm sử dụng vancomycin của bệnh nhân.....	36
Bảng 3.4: Đặc điểm TDM vancomycin của bệnh nhân .....	37
Bảng 3.5: Đặc điểm biến cố trên thận và kết quả điều trị của bệnh nhân .....	39
Bảng 3.6: Kết quả đánh giá tính phù hợp của mô hình popPK và khả năng ước đoán Bayesian.....	40
Bảng 3.7: Hệ số phóng đại phương sai VIF .....	42
Bảng 3.8: Kết quả phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ không đạt đích AUC44	





## DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ, ĐỒ THỊ

Hình 1.1: Tương quan AUC và Ctrough của vancomycin.....	5
Hình 1.2: Tiến trình thực hiện TDM và MIPD .....	7
Hình 1.3: Cấu trúc phân tử vancomycin.....	14
Hình 1.4: Hiện tượng “MIC creep” qua phân bố giá trị MIC vancomycin trong giai đoạn 2001-2005 .....	22
Hình 2.1: Tóm tắt quy trình giám sát nồng độ thuốc trong máu .....	25
Hình 2.2: Sơ đồ các thông số sử dụng trong ước đoán Bayesian.....	30
Hình 3.1: Sơ đồ kết quả lựa chọn mẫu nghiên cứu .....	32
Hình 3.2: Giá trị AUC sau các lần định lượng .....	38
Hình 3.3: Biểu đồ Bland – Altman về tương đồng giữa giá trị ước đoán Bayesian và giá trị thực đo của bệnh nhân.....	41
Hình 3.4: Phân bố giá trị AUC theo nhóm điều trị .....	45
Hình 3.5: Phân bố giá trị AUC theo nhóm bệnh nhân có/không ARC .....	45
Hình 3.6: Phân bố giá trị AUC theo nhóm tuổi.....	46
Hình 3.7: Phân bố giá trị AUC theo giới nam/nữ.....	46

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Vancomycin là kháng sinh quan trọng trong điều trị các nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn Gram dương, đặc biệt là tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA) ở cả người lớn và trẻ em [22]. Theo dõi nồng độ thuốc trong máu (Therapeutic Drug Concentration Monitoring, TDM) là phương pháp được khuyến cáo rộng rãi nhằm tăng khả năng đạt đích dược động học – dược lực học (PK/PD) của vancomycin, qua đó giúp đảm bảo hiệu quả điều trị và giảm thiểu nguy cơ gặp độc tính cho bệnh nhân. Hướng dẫn đồng thuận về TDM vancomycin năm 2020 của các hội chuyên môn Hoa Kỳ đã đưa ra khuyến cáo sử dụng đích diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian (AUC) thay cho nồng độ đáy ( $C_{\text{trough}}$ ), kể cả trên đối tượng bệnh nhân nhi. Theo đó, phương pháp ước tính AUC theo Bayes là cách tiếp cận tốt nhất giúp giảm sai số do biến thiên giữa các cá thể và hạn chế việc lấy nhiều mẫu trong TDM [121].

Hiện nay, các cập nhật liên quan đến giám sát điều trị vancomycin luôn có tác động tích cực đến việc bổ sung và thậm chí có thể thay đổi thực hành TDM vancomycin tại các cơ sở y tế trong nước và nước ngoài. Việc lựa chọn phương pháp TDM phù hợp với điều kiện tại cơ sở khám chữa bệnh, hướng triển khai cũng như áp dụng các quy trình TDM như thế nào để đạt được hiệu quả tối ưu là một trong những vấn đề được quan tâm hàng đầu trong những năm trở lại đây. Tại Bệnh viện Bạch Mai, giám sát điều trị vancomycin thông qua nồng độ thuốc trong máu trên người lớn đã được đưa vào áp dụng trong thực hành lâm sàng, với một số báo cáo đánh giá việc triển khai hoạt động này đã được công bố [1], [5], [10]. Trên bệnh nhân Nhi, bệnh viện cũng đã xây dựng và ban hành quy trình TDM vancomycin thông qua giá trị AUC, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào phân tích kết quả hoạt động triển khai quy trình. Đối với một kháng sinh có khoảng điều trị hẹp như vancomycin, những khác biệt về dược động học trên bệnh nhân nhi do sự thay đổi lượng nước trong cơ thể cũng như mức độ hoàn thiện của các cơ quan thải trừ khiến cho việc sử dụng thuốc trở nên khó khăn [72]. Để có cơ sở rà soát điều chỉnh hướng dẫn TDM vancomycin trên bệnh nhân nhi tại bệnh viện, việc phân tích các kết quả thu được từ hoạt động Dược lâm sàng theo quy trình hiện hành là rất cần thiết. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “**Triển khai hiệu chỉnh liều vancomycin thông**

**qua giám sát nồng độ thuốc trong máu theo ước đoán Bayesian tại khoa Nhi Bệnh viện Bạch Mai” với 2 mục tiêu:**

1. Phân tích đặc điểm bệnh nhân, đặc điểm sử dụng thuốc và hiệu chỉnh liều vancomycin tại Khoa Nhi - Bệnh viện Bạch Mai thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu dựa trên AUC theo ước đoán Bayesian.
2. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng đạt đích AUC lần đầu.

Kết quả thu được hi vọng sẽ cung cấp các dữ liệu cần thiết để điều chỉnh quy trình cho phù hợp với quần thể bệnh nhân Nhi, thúc đẩy sử dụng vancomycin hợp lý và an toàn thông qua các hoạt động Dược lâm sàng lồng ghép trong chương trình quản lý kháng sinh tại bệnh viện.



## KẾT LUẬN

Qua quá trình triển khai hiệu chỉnh liều vancomycin thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu theo ước đoán Bayesian tại Khoa Nhi – Bệnh viện Bạch Mai, kết quả tiến hành trên 93 bệnh nhân trong thời gian từ 1/12/2020 đến ngày 31/12/2021, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

### **1. Phân tích đặc điểm bệnh nhân, đặc điểm sử dụng thuốc và hiệu chỉnh liều vancomycin tại Khoa Nhi - Bệnh viện Bạch Mai thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu dựa trên AUC theo ước đoán Bayesian.**

- Quần thể bệnh nhân nhi trong mẫu nghiên cứu (N=93) có mức lọc cầu thận trung bình tương đối cao ( $158,6 \pm 53,12$  mL/phút/ $1,73m^2$ ) và tỷ lệ tăng thanh thải thận chiếm 71%. Các nhiễm khuẩn trong mẫu nghiên cứu đa dạng, tỷ lệ các nhiễm khuẩn sâu như cơ xương khớp, nhiễm khuẩn thần kinh trung ương khá cao. Một số bệnh nhân nặng có can thiệp phẫu thuật (7,5%) và thở máy (19,4%), 17,2% bệnh nhân mắc ung thư huyết học.

- 10,8% bệnh nhân có dùng liều nạp, đa số các bệnh nhân dùng liều duy trì là 60 mg/kg/ngày.

- Tỷ lệ đạt đích trong lần định lượng đầu tiên là 43%. Sử dụng phần mềm ước tính theo Bayes để hiệu chỉnh liều, tỷ lệ này tăng lên 73,6% ở lần định lượng thứ 2, với 84,9% bệnh nhân có ít nhất 1 lần đạt đích AUC. Tỷ lệ đạt đích tăng đáng kể qua các lần định lượng.

- Có 4 bệnh nhân xuất hiện suy giảm chức năng thận mức độ 1; 6 bệnh nhân nghi ngờ suy giảm chức năng thận liên quan đến nồng độ thuốc tăng cao bất thường. Các bệnh nhân này đều đã được hiệu chỉnh liều phù hợp dựa trên kết quả định lượng nồng độ thuốc trong máu.

- Các giá trị độ lệch và độ chính xác của sai số dự đoán - quan sát giảm đáng kể sau khi cập nhật thông tin về TDM vancomycin trên bệnh nhân; độ lệch giảm xuống dưới 5% cho thấy mô hình dược động học quần thể lựa chọn tương đối phù hợp và ước đoán Bayesian tương đối chính xác.

## 2. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng đạt đích AUC lần đầu.

Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng đạt đích AUC đã chỉ ra các yếu tố có liên quan đến khả năng nguy cơ không đạt đích AUC  $\geq 400\text{mg.h/L}$  ở lần đầu bao gồm tuổi, giới, liều và chức năng thận của bệnh nhân. Cụ thể, nguy cơ không đạt đích AUC  $\geq 400\text{mg.h/L}$  giảm 19% khi tuổi tăng lên 1 đơn vị, giảm 87% khi liều tăng lên  $10\text{mg/kg/ngày}$ . Nguy cơ không đạt đích AUC  $\geq 400\text{mg.h/L}$  của nhóm bệnh nhân nam cao gấp 3,77 lần so với nhóm bệnh nhân nữ, nguy cơ này trên nhóm bệnh nhân tăng thanh thải thận cao gấp 54,57 lần so với nhóm bệnh nhân còn lại. Các bệnh nhân nhi dưới 2 tuổi và bệnh nhân có tăng thanh thải thận là hai nhóm bệnh nhân có nguy cơ thiếu liều do có tỷ lệ không đạt đích AUC lần đầu tương đối cao, cho thấy sự cần thiết về việc tăng liều trên các nhóm đối tượng này, nhằm tăng tỷ lệ đạt đích AUC và hạn chế chỉnh liều trong quá trình giám sát điều trị vancomycin trên bệnh nhân nhi.

### KIẾN NGHỊ

Từ các kết quả thu được của nghiên cứu, chúng tôi xin đề xuất một số kiến nghị như sau:

- Tiếp tục áp dụng thường quy TDM vancomycin dựa trên AUC tại Khoa Nhi – Bệnh viện Bạch Mai.
- Tối ưu hoá quy trình TDM nhằm nâng cao khả năng đạt đích sớm trên bệnh nhân, đặc biệt là nhóm bệnh nhân có nguy cơ thiếu liều.
- Mở rộng nghiên cứu trên nhóm đối tượng trẻ sơ sinh, trẻ có lọc máu để có thêm dữ liệu đánh giá hiệu quả của quy trình TDM.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### Tiếng Việt

1. Bệnh viện Bạch Mai (2019), *Quy trình giám sát nồng độ thuốc trong máu và hiệu chỉnh liều vancomycin ở bệnh nhân người lớn*, ban hành kèm theo QĐ số 84/QĐ-BM của Giám đốc Bệnh viện Bạch Mai.
2. Bộ Y tế (2020), *Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện*, ban hành kèm theo QĐ số 5631/QĐ-BYT ngày 31/12/2020 của Bộ Y tế, tr. 1-30.
3. Bộ Y tế (2018), *Dược thư quốc gia Việt Nam, Chuyên luận "Vancomycin"*, tr. 1455 - 1459, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
4. Nguyễn Tuấn Dũng, Lê Minh Hùng (2018), *Dược động học vancomycin và aminoglycosid trong thực hành lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, tr. 49.
5. Đỗ Thị Hồng Gấm và cộng sự (2020), "Thực trạng giám sát nồng độ vancomycin trong máu", *Tạp chí Y học lâm sàng - Bệnh viện Bạch Mai*, Số 115, tr. 56 - 63.
6. Phạm Thu Hà, Nguyễn Thị Huyền Trang, et al. (2021), "Phân tích đặc điểm giám sát nồng độ vancomycin trong máu trên bệnh nhân nhi điều trị tại Khoa Điều trị tích cực Nội, Bệnh viện Nhi Trung Ương", *Tạp chí Y Dược học*, 26, tr. 4-10.
7. Trần Ngọc Phương Minh, Đặng Nguyễn Đoàn Trang (2019), "Khảo sát và đánh giá hiệu quả theo dõi nồng độ vancomycin trong trị liệu tại Bệnh viện Đại Học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh", *Tạp chí Nghiên cứu Dược và thông tin thuốc*, 3, tr. 30 - 37.
8. Nguyễn Thị Thanh Nga (2021), Phân tích tình hình sử dụng và giám sát nồng độ vancomycin trên trẻ em tại bệnh viện Đa khoa quốc tế Vinmec, Luận văn Thạc sĩ Dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội.
9. Hồ Trọng Toàn (2018), "Dược động học quần thể của vancomycin truyền tĩnh mạch liên tục trên bệnh nhân Hồi sức tích cực", *Tạp chí Y học lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai*, 101, tr. 90 - 96.
10. Lưu Thị Thu Trang và cộng sự (2021), "Phân tích đặc điểm sử dụng và giám sát nồng độ vancomycin trong máu trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tại trung tâm Bệnh nhiệt đới, Bệnh viện Bạch Mai", *Tạp chí Nghiên cứu dược & Thông tin thuốc*, 12, tr. 29-35.

### Tiếng Anh

11. A Bauer Larry (2008), *Applied clinical pharmacokinetics*, 2nd, New York, pp. 207 - 296.

12. Abdel Hadi O., Al Omar S., et al. (2016), "Vancomycin pharmacokinetics and predicted dosage requirements in pediatric cancer patients", *J Oncol Pharm Pract*, 22(3), pp. 448-53.
13. Acuna C., Morales J., et al. (2013), "Pharmacokinetics of vancomycin in children hospitalized in a critical care unit", *Rev Chilena Infectol*, 30(6), pp. 585-90.
14. Al Nuhait M., Abu Esba L. C., et al. (2018), "Acute Kidney Injury in Pediatric Treated with Vancomycin and Piperacillin-Tazobactam in Tertiary Care Hospital", *Int J Pediatr*, 2018, pp. 9256528.
15. Aljutayli A., El-Haffaf I., et al. (2022), "An Update on Population Pharmacokinetic Analyses of Vancomycin, Part II: In Pediatric Patients", *Clin Pharmacokinet*, 61(1), pp. 47-70.
16. Alsultan A., Abouelkheir M., et al. (2018), "Optimizing Vancomycin Monitoring in Pediatric Patients", *Pediatr Infect Dis J*, 37(9), pp. 880-885.
17. Alvarez-Arango S., Ogunwole S. M., et al. (2021), "Vancomycin Infusion Reaction - Moving beyond "Red Man Syndrome"", *N Engl J Med*, 384(14), pp. 1283-1286.
18. Aranzana-Climent V., Buyck J. M., et al. (2020), "Semi-mechanistic PK/PD modelling of combined polymyxin B and minocycline against a polymyxin-resistant strain of *Acinetobacter baumannii*", *Clin Microbiol Infect*, 26(9), pp. 1254 e9-1254 e15.
19. Avedissian S. N., Bradley E., et al. (2017), "Augmented Renal Clearance Using Population-Based Pharmacokinetic Modeling in Critically Ill Pediatric Patients", *Pediatr Crit Care Med*, 18(9), pp. e388-e394.
20. Bamgbola O. (2016), "Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update", *Ther Adv Endocrinol Metab*, 7(3), pp. 136-47.
21. Batchelor H. K., Marriott J. F. (2015), "Paediatric pharmacokinetics: key considerations", *Br J Clin Pharmacol*, 79(3), pp. 395-404.
22. Bennett John E Dolin Raphael (2015), *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 7th, Elsevier Health Sciences, pp.
23. Beunders R., Schutz M. J., et al. (2020), "Endotoxemia-Induced Release of Pro-inflammatory Mediators Are Associated With Increased Glomerular Filtration Rate in Humans *in vivo*", *Front Med (Lausanne)*, 7, pp. 559671.
24. Bilbao-Meseguer I., Rodriguez-Gascon A., et al. (2018), "Augmented Renal Clearance in Critically Ill Patients: A Systematic Review", *Clin Pharmacokinet*, 57(9), pp. 1107-1121.



25. Bland J.M. and Altman (1986), "Statistical Methods for Assessing Agreement between Two Methods of Clinical Measurement", *Lancet*, pp. 307-310.
26. Bonazza S., Bresee L. C., et al. (2016), "Frequency of and Risk Factors for Acute Kidney Injury Associated With Vancomycin Use in the Pediatric Intensive Care Unit", *J Pediatr Pharmacol Ther*, 21(6), pp. 486-493.
27. Bosso J. A., Nappi J., et al. (2011), "Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial", *Antimicrob Agents Chemother*, 55(12), pp. 5475-9.
28. Bridges B. C., Askenazi D. J., et al. (2012), "Pediatric renal replacement therapy in the intensive care unit", *Blood Purif*, 34(2), pp. 138-48.
29. Broeker A., Nardecchia M., et al. (2019), "Towards precision dosing of vancomycin: a systematic evaluation of pharmacometric models for Bayesian forecasting", *Clin Microbiol Infect*, 25(10), pp. 1286 e1-1286 e7.
30. Capparelli E. V., Lane J. R., et al. (2001), "The influences of renal function and maturation on vancomycin elimination in newborns and infants", *J Clin Pharmacol*, 41(9), pp. 927-34.
31. Chang D., Liem L., et al. (1994), "A prospective study of vancomycin pharmacokinetics and dosage requirements in pediatric cancer patients", *Pediatr Infect Dis J*, 13(11), pp. 969-74.
32. Chavada R., Ghosh N., et al. (2017), "Establishment of an AUC<sub>0-24</sub> Threshold for Nephrotoxicity Is a Step towards Individualized Vancomycin Dosing for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia", *Antimicrob Agents Chemother*, 61(5), pp.
33. Chen I. H., Nicolau D. P. (2020), "Augmented Renal Clearance and How to Augment Antibiotic Dosing", *Antibiotics (Basel)*, 9(7), pp. 393.
34. Chhim R. F., Arnold S. R., et al. (2013), "Vancomycin Dosing Practices, Trough Concentrations, and Predicted Area Under the Curve in Children With Suspected Invasive Staphylococcal Infections", *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2(3), pp. 259-62.
35. Chung E., Sen J., et al. (2021), "Population Pharmacokinetic Models of Vancomycin in Paediatric Patients: A Systematic Review", *Clin Pharmacokinet*, 60(8), pp. 985-1001.
36. Corpeleijn W. E., van Elburg R. M., et al. (2011), "Assessment of intestinal permeability in (premature) neonates by sugar absorption tests", *Methods Mol Biol*, 763, pp. 95-104.
37. De Cock R. F., Allegaert K., et al. (2014), "Simultaneous pharmacokinetic modeling of gentamicin, tobramycin and vancomycin clearance from neonates to



- adults: towards a semi-physiological function for maturation in glomerular filtration", *Pharm Res*, 31(10), pp. 2643-54.
38. Dolan E., Hellinga R., et al. (2020), "Effect of Vancomycin Loading Doses on the Attainment of Target Trough Concentrations in Hospitalized Children", *J Pediatr Pharmacol Ther*, 25(5), pp. 423-430.
  39. Edington AM Fokati N (2010), "Oral drug absorption in pediatric populations", *Oral Drug Absorption: Prediction and Assessment*, New York: Informa Healthcare, pp. 26-108.
  40. Elbarbry F. (2018), "Vancomycin Dosing and Monitoring: Critical Evaluation of the Current Practice", *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 43(3), pp. 259-268.
  41. Feiten H. D. S., Okumura L. M., et al. (2019), "Vancomycin-associated Nephrotoxicity and Risk Factors in Critically Ill Children Without Preexisting Renal Injury", *Pediatr Infect Dis J*, 38(9), pp. 934-938.
  42. Finch N. A., Zasowski E. J., et al. (2017), "A Quasi-Experiment To Study the Impact of Vancomycin Area under the Concentration-Time Curve-Guided Dosing on Vancomycin-Associated Nephrotoxicity", *Antimicrob Agents Chemother*, 61(12), pp. e01293-17.
  43. Fiorito T. M., Luther M. K., et al. (2018), "Nephrotoxicity With Vancomycin in the Pediatric Population: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Pediatr Infect Dis J*, 37(7), pp. 654-661.
  44. Frymoyer A., Hersh A. L., et al. (2009), "Current recommended dosing of vancomycin for children with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections is inadequate", *Pediatr Infect Dis J*, 28(5), pp. 398-402.
  45. Frymoyer A., Schwenk H. T., et al. (2020), "Model-Informed Precision Dosing of Vancomycin in Hospitalized Children: Implementation and Adoption at an Academic Children's Hospital", *Front Pharmacol*, 11, pp. 551.
  46. Frymoyer Adam (2020), "Model-Informed Precision Dosing of Vancomycin in Hospitalized Children: Implementation and Adoption at an Academic Children's Hospital", *Frontiers in Pharmacology*, pp. 1-13.
  47. G J Schwartz L P Brion, A Spitzer (1987), "The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents", *Pediatric Clinics of North America*, pp. 571-590.
  48. Genuini M., Oualha M., et al. (2018), "Achievement of Therapeutic Vancomycin Exposure With Continuous Infusion in Critically Ill Children", *Pediatr Crit Care Med*, 19(6), pp. e263-e269.

49. Gerlach A. T., Wenzler E., et al. (2019), "Pharmacokinetic/pharmacodynamic predictions and clinical outcomes of patients with augmented renal clearance and *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia and/or pneumonia treated with extended infusion cefepime versus extended infusion piperacillin/tazobactam", *Int J Crit Illn Inj Sci*, 9(3), pp. 138-143.
50. Giachetto G. A., Telechea H. M., et al. (2011), "Vancomycin pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters to optimize dosage administration in critically ill children", *Pediatr Crit Care Med*, 12(6), pp. e250-4.
51. Goetz M. B., Sayers J. (1993), "Nephrotoxicity of vancomycin and aminoglycoside therapy separately and in combination", *J Antimicrob Chemother*, 32(2), pp. 325-34.
52. Government of South Australia (2019), *Vancomycin Dosing and Monitoring in Adults Clinical Guideline*.
53. Guilhaumou R., Marsot A., et al. (2016), "Pediatric Patients With Solid or Hematological Tumor Disease: Vancomycin Population Pharmacokinetics and Dosage Optimization", *Ther Drug Monit*, 38(5), pp. 559-66.
54. Hahn A., Frenck R. W., Jr., et al. (2015), "Evaluation of Target Attainment of Vancomycin Area Under the Curve in Children With Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia", *Ther Drug Monit*, 37(5), pp. 619-25.
55. Hale M. D., Nicholls A. J., et al. (1998), "The pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship for mycophenolate mofetil in renal transplantation", *Clin Pharmacol Ther*, 64(6), pp. 672-83.
56. He C. Y., Ye P. P., et al. (2021), "Population Pharmacokinetics and Dosing Optimization of Vancomycin in Infants, Children, and Adolescents with Augmented Renal Clearance", *Antimicrob Agents Chemother*, 65(10), pp. e0089721.
57. Healy D. P., Sahai J. V., et al. (1990), "Vancomycin-induced histamine release and "red man syndrome": comparison of 1- and 2-hour infusions", *Antimicrob Agents Chemother*, 34(4), pp. 550-4.
58. Henry Cohen (2015), *Casebook in Clinical Pharmacokinetics and Drug Dosing*, McGraw-Hill Professional, New York.
59. Heubi J. E., Balistreri W. F., et al. (1982), "Bile salt metabolism in the first year of life", *J Lab Clin Med*, 100(1), pp. 127-36.
60. Hidayat L. K., Hsu D. I., et al. (2006), "High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity", *Arch Intern Med*, 166(19), pp. 2138-44.

61. Hirai K., Ishii H., et al. (2016), "Augmented Renal Clearance in Patients With Febrile Neutropenia is Associated With Increased Risk for Subtherapeutic Concentrations of Vancomycin", *Ther Drug Monit*, 38(6), pp. 706-710.
62. Hoang J., Dersch-Mills D., et al. (2014), "Achieving therapeutic vancomycin levels in pediatric patients", *Can J Hosp Pharm*, 67(6), pp. 416-22.
63. Holford N. (2018), "Pharmacodynamic principles and target concentration intervention", *Transl Clin Pharmacol*, 26(4), pp. 150-154.
64. Holford N., Heo Y. A., et al. (2013), "A pharmacokinetic standard for babies and adults", *J Pharm Sci*, 102(9), pp. 2941-52.
65. Hughes J. H., Tong D. M. H., et al. (2021), "Continuous Learning in Model-Informed Precision Dosing: A Case Study in Pediatric Dosing of Vancomycin", *Clin Pharmacol Ther*, 109(1), pp. 233-242.
66. Ishii H., Hirai K., et al. (2018), "Validation of a Nomogram for Achieving Target Trough Concentration of Vancomycin: Accuracy in Patients With Augmented Renal Function", *Ther Drug Monit*, 40(6), pp. 693-698.
67. Issarangoon Na Ayuthaya S., Katip W., et al. (2020), "Correlation of the vancomycin 24-h area under the concentration-time curve (AUC<sub>24</sub>) and trough serum concentration in children with severe infection: A clinical pharmacokinetic study", *Int J Infect Dis*, 92, pp. 151-159.
68. Jager N. G., van Hest R. M., et al. (2016), "Therapeutic drug monitoring of anti-infective agents in critically ill patients", *Expert Rev Clin Pharmacol*, 9(7), pp. 961-79.
69. Johnson T. N., Thomson M. (2008), "Intestinal metabolism and transport of drugs in children: the effects of age and disease", *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 47(1), pp. 3-10.
70. Jorgensen S. C. J., Dersch-Mills D., et al. (2021), "AUCs and 123s: a critical appraisal of vancomycin therapeutic drug monitoring in paediatrics", *J Antimicrob Chemother*, 76(9), pp. 2237-2251.
71. Jr Pseudos G (2009), "Acute renal failure in patients with AIDS on tenofovir while receiving prolonged vancomycin course for osteomyelitis", *The AIDS Reader*, pp. 19(6):245-248.
72. Kearns G. L., Abdel-Rahman S. M., et al. (2003), "Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children", *N Engl J Med*, 349(12), pp. 1157-67.
73. Kees M. G., Wicha S. G., et al. (2014), "Unbound fraction of vancomycin in intensive care unit patients", *J Clin Pharmacol*, 54(3), pp. 318-23.

74. Keizer R. J., Ter Heine R., et al. (2018), "Model-Informed Precision Dosing at the Bedside: Scientific Challenges and Opportunities", *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 7(12), pp. 785-787.
75. Kloprogge F., Hill L. F., et al. (2019), "Revising Pediatric Vancomycin Dosing Accounting for Nephrotoxicity in a Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model", *Antimicrob Agents Chemother*, 63(5), pp. e00067-19.
76. Kristoffersson A. N., David-Pierson P., et al. (2016), "Simulation-Based Evaluation of PK/PD Indices for Meropenem Across Patient Groups and Experimental Designs", *Pharm Res*, 33(5), pp. 1115-25.
77. Lake K. D., Peterson C. D. (1985), "A simplified dosing method for initiating vancomycin therapy", *Pharmacotherapy*, 5(6), pp. 340-4.
78. Lamarre P., Lebel D., et al. (2000), "A population pharmacokinetic model for vancomycin in pediatric patients and its predictive value in a naive population", *Antimicrob Agents Chemother*, 44(2), pp. 278-82.
79. Lanke S., Yu T., et al. (2017), "AUC-Guided Vancomycin Dosing in Adolescent Patients With Suspected Sepsis", *J Clin Pharmacol*, 57(1), pp. 77-84.
80. Le J., Bradley J. S. (2018), "Optimizing Antibiotic Drug Therapy in Pediatrics: Current State and Future Needs", *J Clin Pharmacol*, 58 Suppl 10, pp. S108-S122.
81. Le J., Bradley J. S., et al. (2013), "Improved vancomycin dosing in children using area under the curve exposure", *Pediatr Infect Dis J*, 32(4), pp. e155-63.
82. Le J., Capparelli E. V., et al. (2015), "Bayesian Estimation of Vancomycin Pharmacokinetics in Obese Children: Matched Case-Control Study", *Clin Ther*, 37(6), pp. 1340-51.
83. Le J., Ngu B., et al. (2014), "Vancomycin monitoring in children using bayesian estimation", *Ther Drug Monit*, 36(4), pp. 510-8.
84. Le J., Ny P., et al. (2015), "Pharmacodynamic Characteristics of Nephrotoxicity Associated With Vancomycin Use in Children", *J Pediatric Infect Dis Soc*, 4(4), pp. e109-16.
85. Le J., Vaida F., et al. (2014), "Population-Based Pharmacokinetic Modeling of Vancomycin in Children with Renal Insufficiency", *J Pharmacol Clin Toxicol*, 2(1), pp. 1017-1026.
86. Le Meur Y., Buchler M., et al. (2007), "Individualized mycophenolate mofetil dosing based on drug exposure significantly improves patient outcomes after renal transplantation", *Am J Transplant*, 7(11), pp. 2496-503.

87. Levine D. P. (2006), "Vancomycin: a history", *Clin Infect Dis*, 42 Suppl 1, pp. S5-12.
88. Liu C., Bayer A., et al. (2011), "Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary", *Clin Infect Dis*, 52(3), pp. 285-92.
89. Lodise T. P., Patel N., et al. (2009), "Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients", *Clin Infect Dis*, 49(4), pp. 507-14.
90. Long Sarah S., Prober Charles G., et al. (2017), *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* Edinburgh; New York: Elsevier Churchill Livingstone, New York, pp. 7757.
91. Lu J. J., Chen M., et al. (2020), "A Population Pharmacokinetics Model for Vancomycin Dosage Optimization Based on Serum Cystatin C", *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 45(4), pp. 535-546.
92. Luo Y., Wang Y., et al. (2021), "Augmented Renal Clearance: What Have We Known and What Will We Do?", *Front Pharmacol*, 12, pp. 723731.
93. Lv C. L., Lu J. J., et al. (2020), "Vancomycin population pharmacokinetics and dosing recommendations in haematologic malignancy with augmented renal clearance children", *J Clin Pharm Ther*, 45(6), pp. 1278-1287.
94. Madigan T., Sieve R. M., et al. (2013), "The effect of age and weight on vancomycin serum trough concentrations in pediatric patients", *Pharmacotherapy*, 33(12), pp. 1264-72.
95. Mali N. B., Tullu M. S., et al. (2019), "Steady-state Pharmacokinetics of Vancomycin in Children Admitted to Pediatric Intensive Care Unit of a Tertiary Referral Center", *Indian J Crit Care Med*, 23(11), pp. 497-502.
96. Maloni T. M., Belucci T. R., et al. (2019), "Describing vancomycin serum levels in pediatric intensive care unit (ICU) patients: are expected goals being met", *BMC Pediatr*, 19(1), pp. 240.
97. Matzke G. R., Zhanel G. G., et al. (1986), "Clinical pharmacokinetics of vancomycin", *Clin Pharmacokinet*, 11(4), pp. 257-82.
98. McKamy S., Hernandez E., et al. (2011), "Incidence and risk factors influencing the development of vancomycin nephrotoxicity in children", *J Pediatr*, 158(3), pp. 422-6.
99. Meng L., Wong T., et al. (2019), "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", *Pharmacotherapy*, 39(4), pp. 433-442.
100. Miller C. L., Winans S. A., et al. (2018), "Use of Individual Pharmacokinetics to Improve Time to Therapeutic Vancomycin Trough in Pediatric Oncology Patients", *J Pediatr Pharmacol Ther*, 23(2), pp. 92-99.
  101. Moffett B. S., Ivaturi V., et al. (2019), "Population Pharmacokinetic Assessment of Vancomycin Dosing in the Large Pediatric Patient", *Antimicrob Agents Chemother*, 63(4), pp. e02359-18.
  102. Moffett B. S., Morris J., et al. (2018), "Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation", *Pediatr Crit Care Med*, 19(10), pp. 973-980.
  103. Moffett B. S., Morris J., et al. (2018), "Vancomycin associated acute kidney injury in pediatric patients", *PLoS One*, 13(10), pp. e0202439.
  104. Moffett B. S., Morris J., et al. (2019), "Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in pediatric continuous renal replacement therapy", *Eur J Clin Pharmacol*, 75(8), pp. 1089-1097.
  105. Moise-Broder P. A., Forrest A., et al. (2004), "Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections", *Clin Pharmacokinet*, 43(13), pp. 925-42.
  106. Mueller B. A., Pasko D. A., et al. (2003), "Higher renal replacement therapy dose delivery influences on drug therapy", *Artif Organs*, 27(9), pp. 808-14.
  107. Mulla H., Pooboni S. (2005), "Population pharmacokinetics of vancomycin in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation", *Br J Clin Pharmacol*, 60(3), pp. 265-75.
  108. Myers A. L., Gaedigk A., et al. (2012), "Defining risk factors for red man syndrome in children and adults", *Pediatr Infect Dis J*, 31(5), pp. 464-8.
  109. Nelson John D., Bradley John S. (2020), *Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy*, American Academy of Pediatrics, 26th, pp. 255.
  110. Nick Holford Guangda Ma, David Metz (2020), "TDM is dead. Long live TCI", *British Journal of Clinical Pharmacology*, pp. 1-8.
  111. Organization Extracorporeal Life Support (2018), "ECLS Registry Report: International Summary".
  112. Outcomes Kidney Disease Improving Global (2012), *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*, pp. 8.

113. Pai M. P., Neely M., et al. (2014), "Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients", *Adv Drug Deliv Rev*, 77, pp. 50-7.
114. Park So Jin (2018), "Evaluation of risk factors for vancomycin-induced nephrotoxicity", *International Journal of Clinical Pharmacy*, pp. 1328–1334.
115. Pharmaceutical Press, BMJ Group (2020), *BNF for Children*, bnf.org, BMJ Group, the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, and RCPCH Publications, pp. 371.
116. R Brunton L L Hilal-Dandan (2017), *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th, McGraw-Hill Professional, New York, pp.
117. Reardon J., Lau T. T., et al. (2015), "Vancomycin loading doses: a systematic review", *Ann Pharmacother*, 49(5), pp. 557-65.
118. Rees V. E., Bulitta J. B., et al. (2016), "Resistance suppression by high-intensity, short-duration aminoglycoside exposure against hypermutable and non-hypermutable *Pseudomonas aeruginosa*", *J Antimicrob Chemother*, 71(11), pp. 3157-3167.
119. Roger Walker (2011), *Clinical pharmacy and therapeutics*, 5th, pp.
120. Rybak M. J. (2006), "The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin", *Clin Infect Dis*, 42 Suppl 1, pp. S35-9.
121. Rybak M. J., Le J., et al. (2020), "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*, 77(11), pp. 835-864.
122. Rybak M., Lomaestro B., et al. (2009), "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", *Am J Health Syst Pharm*, 66(1), pp. 82-98.
123. Saito K., Kamio S., et al. (2020), "A simple scoring method to predict augmented renal clearance in haematologic malignancies", *J Clin Pharm Ther*, 45(5), pp. 1120-1126.
124. Salem M., Khalil A., et al. (2020), "Evaluation of vancomycin initial trough levels in children: A 1-year retrospective study", *SAGE Open Med*, 8, pp. 2050312120951058.

125. Schaad U. B., McCracken G. H., Jr., et al. (1980), "Clinical pharmacology and efficacy of vancomycin in pediatric patients", *J Pediatr*, 96(1), pp. 119-26.
126. Sheiner L. B., Beal S. L. (1982), "Bayesian individualization of pharmacokinetics: simple implementation and comparison with non-Bayesian methods", *J Pharm Sci*, 71(12), pp. 1344-8.
127. Silva D. C., Seixas G. T., et al. (2012), "Vancomycin serum concentrations in pediatric oncologic/hematologic intensive care patients", *Braz J Infect Dis*, 16(4), pp. 361-5.
128. Sivagnanam S., Deleu D. (2003), "Red man syndrome", *Crit Care*, 7(2), pp. 119-20.
129. Smits A., Pauwels S., et al. (2018), "Factors impacting unbound vancomycin concentrations in neonates and young infants", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 37(8), pp. 1503-1510.
130. Sou T., Hansen J., et al. (2021), "Model-Informed Drug Development for Antimicrobials: Translational PK and PK/PD Modeling to Predict an Efficacious Human Dose for Apramycin", *Clin Pharmacol Ther*, 109(4), pp. 1063-1073.
131. Sridharan K., Al-Daylami A., et al. (2019), "Vancomycin Use in a Paediatric Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital", *Paediatr Drugs*, 21(4), pp. 303-312.
132. Steinkraus G., White R., et al. (2007), "Vancomycin MIC creep in non-vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA), vancomycin-susceptible clinical methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) blood isolates from 2001-05", *J Antimicrob Chemother*, 60(4), pp. 788-94.
133. Stockmann C., Olson J., et al. (2019), "An Evaluation of Vancomycin Area Under the Curve Estimation Methods for Children Treated for Acute Pulmonary Exacerbations of Cystic Fibrosis Due to Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*", *J Clin Pharmacol*, 59(2), pp. 198-205.
134. Stockmann C., Sherwin C. M., et al. (2013), "Population pharmacokinetics of intermittent vancomycin in children with cystic fibrosis", *Pharmacotherapy*, 33(12), pp. 1288-96.
135. Storset E., Asberg A., et al. (2015), "Improved Tacrolimus Target Concentration Achievement Using Computerized Dosing in Renal Transplant Recipients--A Prospective, Randomized Study", *Transplantation*, 99(10), pp. 2158-66.
136. Suchartlikitwong P., Anugulruengkitt S., et al. (2019), "Optimizing Vancomycin Use Through 2-Point AUC-Based Therapeutic Drug Monitoring in Pediatric Patients", *J Clin Pharmacol*, 59(12), pp. 1597-1605.



137. Sutiman N., Koh J. C., et al. (2020), "Pharmacokinetics Alterations in Critically Ill Pediatric Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review", *Front Pediatr*, 8, pp. 260.
138. Ter Heine R., Keizer R. J., et al. (2020), "Prospective validation of a model-informed precision dosing tool for vancomycin in intensive care patients", *Br J Clin Pharmacol*, 86(12), pp. 2497-2506.
139. Totapally B. R., Machado J., et al. (2013), "Acute kidney injury during vancomycin therapy in critically ill children", *Pharmacotherapy*, 33(6), pp. 598-602.
140. Truong J., Smith S. R., et al. (2018), "Individualized Pharmacokinetic Dosing of Vancomycin Reduces Time to Therapeutic Trough Concentrations in Critically Ill Patients", *J Clin Pharmacol*, 58(9), pp. 1123-1130.
141. Uster D. W., Stocker S. L., et al. (2021), "A Model Averaging/Selection Approach Improves the Predictive Performance of Model-Informed Precision Dosing: Vancomycin as a Case Study", *Clin Pharmacol Ther*, 109(1), pp. 175-183.
142. Van Der Heggen T., Dhont E., et al. (2019), "Augmented renal clearance: a common condition in critically ill children", *Pediatr Nephrol*, 34(6), pp. 1099-1106.
143. Van Elburg R. M., Fetter W. P., et al. (2003), "Intestinal permeability in relation to birth weight and gestational and postnatal age", *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 88(1), pp. F52-5.
144. Van Hal S. J., Paterson D. L., et al. (2013), "Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter", *Antimicrob Agents Chemother*, 57(2), pp. 734-44.
145. Walker P. C. (1987), "Neonatal bilirubin toxicity. A review of kernicterus and the implications of drug-induced bilirubin displacement", *Clin Pharmacokinet*, 13(1), pp. 26-50.
146. Wallenburg E., Ter Heine R., et al. (2020), "Personalised antimicrobial dosing: standing on the shoulders of giants", *Int J Antimicrob Agents*, 56(3), pp. 106062.
147. Wang H., Huang L., et al. (2020), "Population Pharmacokinetic Study of Vancomycin in Chinese Pediatric Patients with Hematological Malignancies", *Pharmacotherapy*, 40(12), pp. 1201-1209.
148. Weaver L. T., Laker M. F., et al. (1984), "Intestinal permeability in the newborn", *Arch Dis Child*, 59(3), pp. 236-41.

149. Wicha S. G., Martson A. G., et al. (2021), "From Therapeutic Drug Monitoring to Model-Informed Precision Dosing for Antibiotics", *Clin Pharmacol Ther*, 109(4), pp. 928-941.
150. Wrishko R. E., Levine M., et al. (2000), "Vancomycin pharmacokinetics and Bayesian estimation in pediatric patients", *Ther Drug Monit*, 22(5), pp. 522-31.
151. Yadav R., Bulitta J. B., et al. (2017), "Optimization of Synergistic Combination Regimens against Carbapenem- and Aminoglycoside-Resistant Clinical *Pseudomonas aeruginosa* Isolates via Mechanism-Based Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling", *Antimicrob Agents Chemother*, 61(1), pp. e01011-16.
152. Yasuhara M., Iga T., et al. (1998), "Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese pediatric patients", *Ther Drug Monit*, 20(6), pp. 612-8.
153. Ye Z. K., Tang H. L., et al. (2013), "Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis", *PLoS One*, 8(10), pp. e77169.
154. Zane N. R., Reedy M. D., et al. (2017), "A Population Pharmacokinetic Analysis to Study the Effect of Therapeutic Hypothermia on Vancomycin Disposition in Children Resuscitated From Cardiac Arrest", *Pediatr Crit Care Med*, 18(7), pp. e290-e297.
155. Zhang H., Wang Y., et al. (2016), "Pharmacokinetic Characteristics and Clinical Outcomes of Vancomycin in Young Children With Various Degrees of Renal Function", *J Clin Pharmacol*, 56(6), pp. 740-8.
156. Zhao W., Zhang D., et al. (2014), "Population pharmacokinetics and dosing optimization of vancomycin in children with malignant hematological disease", *Antimicrob Agents Chemother*, 58(6), pp. 3191-9.
157. Zughaid H., Forbes B., et al. (2012), "Bile salt composition is secondary to bile salt concentration in determining hydrocortisone and progesterone solubility in intestinal mimetic fluids", *Int J Pharm*, 422(1-2), pp. 295-301.