BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

NGUYỄN LAN HƯƠNG

PHÂN TÍCH DƯỢC ĐỘNG HỌC QUẦN THỂ VÀ MÔ PHỎNG PK/PD CỦA VANCOMYCIN TRÊN BỆNH NHÂN NHI ĐIỀU TRỊ TẠI KHOA ĐIỀU TRỊ TÍCH CỰC NỘI, BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

LUẬN VĂN THẠC SĨ DƯỢC HỌC

HÀ NỘI 2023

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

NGUYỄN LAN HƯƠNG

PHÂN TÍCH DƯỢC ĐỘNG HỌC QUẦN THỂ VÀ MÔ PHỎNG PK/PD CỦA VANCOMYCIN TRÊN BỆNH NHÂN NHI ĐIỀU TRỊ TẠI KHOA ĐIỀU TRỊ TÍCH CỰC NỘI, BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

LUẬN VĂN THẠC SĨ DƯỢC HỌC

CHUYÊN NGÀNH: DƯỢC LÝ VÀ DƯỢC LÂM SÀNG

MÃ SỐ: 8720205

Người hướng dẫn khoa học:

1. TS. Nguyễn Thị Hồng Hà

2. PGS. TS. Vũ Đình Hoà

HÀ NỘI 2023

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

LỜI CẢM ƠN

Lời đầu tiên, tôi xin bày tỏ sự kính trọng và lòng biết ơn sâu sắc đến **PGS.TS. Vũ Đình Hoà** – Phó Giám đốc trung tâm DI&ADR Quốc Gia và **TS. Nguyễn Thị Hồng Hà** – Trưởng khoa Dược, Bệnh viện Nhi Trung ương là những người đã trực tiếp hướng dẫn, chỉ bảo tôi tận tình trong quá trình thực hiện và hoàn thành luận văn này.

Tôi xin được gửi lời cảm ơn đến Ban giám đốc Bệnh viện Nhi Trung ương, lãnh đạo Khoa Dược, Khoa Hồi sức tích cực nội cùng tập thể lãnh đạo khoa và các bác sĩ, điều dưỡng, học viên Khoa Điều trị tích cực nội, Khoa Hóa sinh đã tạo điều kiện tốt nhất cho tôi trong quá trình thu thập số liệu cho đề tài

Tôi xin chân thành cảm ơn **PGS. TS. Nguyễn Hoàng Anh**, Giám đốc Trung tâm DI&ADR Quốc gia, **ThS. Phạm Thu Hà** – Phó trưởng khoa Dược, Bệnh viện Nhi Trung ương đã quan tâm, định hướng, giúp đỡ tôi từ những ngày đầu tiên thực hiện đề tài và trong suốt quá trình nghiên cứu.

Tôi xin chân thành cảm ơn **ThS. DS. Nguyễn Hoàng Anh, DS. Trần Nhật Minh** – Dược sĩ lâm sàng, Khoa Dược, Bệnh viện Nhi Trung ương, **DS. Nguyễn Trần Nam Tiến, DS. Nguyễn Thị Cúc, SV Trần Thị Hạnh Nguyên** đã nhiệt tình cùng tham gia, hỗ trợ, đóng góp ý kiến giúp tôi hoàn thành luận văn này.

Tôi xin gửi lời cảm ơn tới Ban Giám hiệu, các thầy cô giáo trong trường Đại học Dược Hà Nội cùng toàn thể các cán bộ đang làm việc tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia.

Cuối cùng, tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành nhất đến gia đình và bạn bè của tôi, những người đã luôn ở bên động viên và giúp đỡ tôi trong công việc và cuộc sống.

Tôi xin chân thành cảm ơn!

Hà Nội, ngày 06 tháng 04 năm 2023

Học viên

Nguyễn Lan Hương

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ VIẾT TẮT

DANH MỤC BẢNG

ĐẶT VẤN ĐỀ 1

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN 3

1.1. Đặc điểm chung của vancomycin 3

1.1.1. Đặc điểm dược động học của vancomycin 3

1.1.2. Đặc điểm dược lực học của vancomycin 4

1.1.3. Đặc điểm mối tương quan dược động học/dược lực học của vancomycin 7

1.2. Đặc điểm dược động học của vancomycin trên bệnh nhân nhi điều trị hồi sức tích cực 8

1.2.1. Thay đổi dược động học liên quan đến đặc điểm sinh lý ở trẻ 9

1.2.2. Thay đổi dược động học ở bệnh nhân nhi hồi sức tích cực 10

1.3. Tối ưu chế độ liều vancomycin trên bệnh nhân nhi điều trị hồi sức tích cực 12

1.3.1. Tiếp cận theo phương pháp cá thể 12

1.3.2. Tiếp cận theo phương pháp quần thể 14

1.3.3. Các nghiên cứu dược động học quần thể của vancomycin trên bệnh nhân nhi 16

1.4. Một số nghiên cứu đặc điểm dược động học và TDM vancomycin trên bệnh nhân nhi tại Việt Nam 20

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 22

2.1. Đối tượng nghiên cứu 22

2.2. Phương pháp nghiên cứu 22

2.2.1. Phân tích dược động học quần thể của vancomycin trên bệnh nhân nhi tại khoa Điều trị tích cực nội, Bệnh viện Nhi Trung ương 22

2.2.2. Mô phỏng khả năng đạt đích PK/PD 29

2.3. Chỉ tiêu nghiên cứu 30

2.3.1. Mục tiêu 1: Phân tích dược động học quần thể của vancomycin trên bệnh nhân nhi tại khoa Điều trị tích cực nội, Bệnh viện Nhi Trung ương 30

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

2.3.2. Mục tiêu 2: Mô phỏng PK/PD của vancomycin trên bệnh nhân nhi tại khoa Điều trị tích cực nội, Bệnh viện Nhi Trung ương 31
2.4. Một số quy ước được sử dụng trong nghiên cứu 31
2.5. Xử lý dữ liệu 32
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 33
3.1. Đặc điểm bệnh nhân và kết quả định lượng nồng độ thuốc trong máu 33
3.1.1. Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu 33
3.1.2. Đặc điểm về sử dụng vancomycin và kết quả định lượng nồng độ thuốc trong máu 35
3.2. Phân tích dược động học quần thể của vancomycin trên bệnh nhân nhi tại khoa Điều trị tích cực nội, Bệnh viện Nhi Trung ương 37
3.2.1. Xây dựng mô hình dược động học cấu trúc 37
3.2.2. Khớp mô hình thống kê mô tả sai số dự đoán 37
3.2.3. Mô hình dược động học cơ bản 38
3.2.4. Xây dựng mô hình có yếu tố dự đoán 40
3.2.5. Thẩm định mô hình 43
3.3. Mô phỏng PK/PD của vancomycin trên bệnh nhân nhi tại khoa Điều trị tích cực nội, Bệnh viện Nhi Trung ương 45
3.3.1. Mô phỏng khả năng đạt đích $AUC_{24h} \geq 400$ mg.h/L 45
3.3.2. Mô phỏng khả năng $AUC_{24h} < 800$ mg.h/L 46
3.3.3. Mô phỏng khả năng $C_{troughss} < 20$ mg/L 48
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN 50
4.1. Bàn luận về vấn đề nghiên cứu và phương pháp nghiên cứu 50
4.1.1. Vấn đề nghiên cứu 50
4.1.2. Phương pháp nghiên cứu 51
4.2. Bàn luận về kết quả phân tích dược động học quần thể của vancomycin trên bệnh nhân nhi điều trị tại khoa Điều trị tích cực nội, Bệnh viện Nhi Trung ương 52
4.2.1. Về đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu 52
4.2.2. Mô hình dược động học cấu trúc 53

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

4.2.3. Bàn luận về mô hình dược động học cuối cùng 54
4.3. Bàn luận về kết quả mô phỏng khả năng đạt đích PK/PD 58
4.3.1. Khả năng đạt đích $AUC_{24h} \geq 400$ mg.h/L 58
4.3.2. Khả năng $AUC_{24h} < 800$ mg.h/L 59
4.3.3. Khả năng $C_{troughss} < 20$ mg/L 59
4.4. Những ưu điểm và hạn chế của nghiên cứu 60
KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ 61
TÀI LIỆU THAM KHẢO
PHỤ LỤC

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ VIẾT TẮT

-2LL	- 2 Log likelihood
AIC	Điểm Akaike nformation criterion
ARC	Augmented Renal Clearance – Tăng thanh thải thận
ASHP	American Society of Health – System Pharmacists – Hiệp hội Dược sĩ Bệnh viện Hoa Kỳ
AUC	Area Under the Curve – Diện tích đường cong nồng độ thuốc theo thời gian
AUC/MIC	Tỷ số giữa diện tích dưới đường cong và nồng độ ức chế tối thiểu
BIC	Điểm Bayesion information criterion
BICc	Điểm corrected Bayesion information criterion
BMI	Body Mass Index – Chỉ số khối cơ thể
BSA	Body Surface Area – Diện tích bề mặt cơ thể
Cl	Clearance – Độ thanh thải
C_{peak}	Nồng độ đỉnh
CRRT	Continuous Renal Replacement Therapy – Lọc máu liên tục
C_{trough}	Nồng độ đáy
CI 95%	Confident interval 95% – Khoảng tin cậy 95%
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation – Kỹ thuật oxi hóa máu màng ngoài cơ thể
eGFR	estimated Glomerular filtration rate – tốc độ lọc cầu thận ước tính
ICU	Intensive Care Units – Đơn vị hồi sức tích cực
IDSA	Infectious Diseases Society of America – Hiệp hội các Bệnh Truyền nhiễm Hoa Kỳ

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

IWRES	Individual weighted residual error – Sai số dự đoán bởi thông số cá thể có trọng số
MIC	Minimum Inhibitory Concentration – Nồng độ ức chế tối thiểu
MRSA	Methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* – Tụ cầu vàng đề kháng methicillin
NLME	Nonlinear Mixed Effect
NPDE	Nonlinear Mixed Effect – Ảnh hưởng hỗn hợp phi tuyến tính
PD	Pharmacodynamics – Dược lực học
PEX	Plasma exchange – Thay huyết tương
PIDS	Pediatric Infectious Diseases Society – Hội Truyền nhiễm Nhi khoa Hoa Kỳ
PK	Pharmacokinetics – Dược động học
PMA	Post-menstrual age – Tuổi sau kỳ kinh chót
PNA	Postnatal age – Tuổi sau sinh
popPK	Population Pharmacokinetics – Dược động học quần thể
PTA	Probability of Target Attainment – Khả năng đạt đích
PWRES	Population weighted residual error – Sai số dự đoán bởi thông số quần thể có trọng số
SIDP	Society of Infectious Disease Pharmacists – Hiệp hội Dược sỹ trong lĩnh vực các Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ
TDM	Therapeutic Drug Monitoring – Giám sát nồng độ thuốc trong điều trị
Vd	Volume of Distribution – Thể tích phân bố

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Đặc điểm quần thể của một số nghiên cứu dược động học của vancomycin trên bệnh nhân nhi 17
Bảng 1.2. Đặc điểm một số mô hình dược động học quần thể của vancomycin trên bệnh nhân nhi 18
Bảng 3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu 33
Bảng 3.2. Đặc điểm sử dụng vancomycin của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu 35
Bảng 3.3. Kết quả khớp mô hình dược động học cấu trúc 37
Bảng 3.4. Kết quả đánh giá các mô hình mô tả sai số dự đoán 38
Bảng 3.5. Kết quả thông số mô hình cơ bản 39
Bảng 3.6. Kết quả kiểm tra tính cộng tuyến của các cặp yếu tố liên tục bằng hệ số tương quan R 40
Bảng 3.7. Kết quả kiểm tra tính cộng tuyến của các yếu tố liên tục – phân hạng bằng trị số p 40
Bảng 3.8. Kết quả thông số mô hình cuối cùng 42

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

DANH MỤC HÌNH VẼ

Hình 2.1. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu.....23
Hình 3.1. Sơ đồ lựa chọn mẫu nghiên cứu.....33
Hình 3.2. Đặc điểm nồng độ vancomycin.....36
Hình 3.3. Khớp nồng độ dự đoán của thông số quần thể (bên trái) và thông số cá thể (bên phải) – nồng độ quan sát của mô hình cuối 43
Hình 3.4. Biểu đồ Prediction-corrected Visual Predictive check (pc-VPC).....44
Hình 3.5. Biểu đồ theo thời gian, theo nồng độ dự đoán và biểu đồ phân bố của PWRES, IWRES, NPDE.....45
Hình 3.6. Khả năng đạt đích $AUC_{24h} \geq 400$ mg.h/L ở các mức liều khác nhau 46
Hình 3.7. Khả năng $AUC_{24h} < 800$ mg.h/L ở các mức liều khác nhau 47
Hình 3.8. Khả năng $C_{troughss} < 20$ mg/L ở các mức liều khác nhau.....48

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

ĐẶT VẤN ĐỀ

Kể từ khi được sử dụng trên lâm sàng vào năm 1958 cho đến nay, vancomycin hiện vẫn là phác đồ đầu tay trong điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn nặng gây ra bởi các chủng vi khuẩn Gram (+), bao gồm cả tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA) trên cả đối tượng người lớn và trẻ em [1]. Vancomycin là kháng sinh có phạm vi điều trị hẹp, nồng độ thuốc trong máu có liên quan đến hiệu quả điều trị, tình trạng gia tăng vi khuẩn đề kháng thuốc cũng như khả năng xuất hiện độc tính trên thận của bệnh nhân [2]. Do đó, việc giám sát điều trị (TDM) là một phần quan trọng trong liệu pháp sử dụng vancomycin, giúp dự đoán khả năng đạt đích PK/PD mục tiêu, trên cơ sở đó giúp tối ưu chế độ liều của vancomycin nhằm đảm bảo hiệu quả cũng như giảm thiểu nguy cơ gặp độc tính trên thận của thuốc trong quá trình điều trị [2].

Bệnh nhân trẻ em là quần thể đặc biệt với các thông số dược động học có sự khác biệt rõ rệt so với quần thể bệnh nhân trưởng thành, đồng thời có sự dao động rất lớn giữa các cá thể [3]. Ngoài ra, trên đối tượng bệnh nhân nhi điều trị hồi sức tích cực, tình trạng bệnh lý nặng, diễn biến phức tạp cùng với các can thiệp tích cực khác có khả năng làm thay đổi thể tích phân bố và/hoặc độ thanh thải của thuốc, điều này ảnh hưởng đến xác suất đạt đích dược động học/dược lực học của kháng sinh [4]. Sự biến thiên lớn của các thông số dược động học giữa các cá thể đặt ra thách thức trong việc sử dụng vancomycin trong điều trị nhiễm khuẩn ở bệnh nhân nhi, đặc biệt là bệnh nhân nặng điều trị hồi sức tích cực. Vì vậy, giám sát nồng độ thuốc trong máu nhằm nâng cao khả năng đạt đích PK/PD đóng vai trò rất quan trọng trong việc tối ưu hóa sử dụng vancomycin trên nhóm đối tượng bệnh nhân này.

Đồng thuận của các hiệp hội chuyên môn Hoa Kỳ năm 2020 khuyến cáo TDM vancomycin thông qua chỉ số diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian trên nồng độ ức chế tối thiểu (AUC_{24h}/MIC) [2]. Việc tính toán giá trị AUC được ưu tiên tiếp cận theo phương pháp Bayes, với ưu điểm chỉ cần lấy một mẫu đo nồng độ vancomycin trong máu và không cần thiết phải đợi đến trạng thái cân bằng [2]. Tuy nhiên phương pháp này yêu cầu tích hợp sẵn mô hình dược động học quần thể (popPK) của vancomycin vào phần mềm tính toán, các mô hình dược động học khác

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

nhau sẽ cho kết quả ước tính AUC khác nhau [2]. Trên thế giới, đã có nhiều mô hình dược động học quần thể của vancomycin trên bệnh nhân nhi được xây dựng và công bố [5], [6], [7], [8]. Việc áp dụng các mô hình này trong TDM và tối ưu chế độ liều của vancomycin cần dựa trên sự phù hợp về đặc điểm của quần thể bệnh nhân tại cơ sở thực hành lâm sàng với đối tượng bệnh nhân trong các nghiên cứu xây dựng mô hình.

Tại Việt Nam, các nghiên cứu về mô hình popPK của vancomycin trên bệnh nhân nhi điều trị hồi sức tích cực còn rất hạn chế. Việc triển khai nghiên cứu phân tích dược động học quần thể của vancomycin trên nhóm bệnh nhân này sẽ giúp xác định chính xác hơn đặc điểm dược động học và các yếu tố ảnh hưởng đến sự thay đổi dược động học của thuốc giữa các bệnh nhân. Đồng thời, góp phần ứng dụng vào hoạt động TDM và hiệu chỉnh liều vancomycin theo phương pháp Bayes trong thực hành lâm sàng. Dựa trên mô hình được xây dựng, bước đầu cá thể hóa chế độ liều ban đầu thông qua mô phỏng khả năng đạt đích PK/PD nhằm tối ưu hóa khả năng và thời gian đạt đích cũng như giảm thiểu nguy cơ gặp độc tính trên đối tượng bệnh nhân nhi điều trị hồi sức tích cực tại bệnh viện.

Vì vậy, chúng tôi tiến hành thực hiện nghiên cứu ***"Phân tích dược động học quần thể và mô phỏng PK/PD của vancomycin trên bệnh nhân nhi điều trị tại khoa Điều trị tích cực nội, Bệnh viện Nhi Trung ương"*** với 2 mục tiêu sau:

1. Phân tích dược động học quần thể của vancomycin trên bệnh nhân nhi nặng tại khoa Điều trị tích cực nội, Bệnh viện Nhi Trung ương.

2. Mô phỏng khả năng đạt đích PK/PD của vancomycin trên quần thể bệnh nhân nhi điều trị tích cực tại bệnh viện.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

A. KẾT LUẬN

Qua theo dõi và phân tích dược động học quần thể của vancomycin trên 58 bệnh nhân với tổng cộng 116 mẫu định lượng, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

1. Phân tích dược động học quần thể của vancomycin trên bệnh nhân nhi tại khoa Điều trị tích cực nội, Bệnh viện Nhi Trung ương:

- Mô hình 2 ngăn, truyền tĩnh mạch, thải trừ bậc 1, phân bố log chuẩn, sai số tỷ lệ, không mô tả dao động của Q là mô hình mô tả tốt nhất dữ liệu nồng độ thuốc – thời gian với các thông số đặc trưng là CL, V1, Q, V2.
- Giá trị thông số quần thể ước tính từ mô hình cuối cùng là: CL = 0,088 L/h/kg; V1 = 0,24 L/kg; Q = 0,019 L/h/kg; V2 = 0,46 L/kg.
- Yếu tố ảnh hưởng đến thông số trong mô hình: độ thanh thải vancomycin được giải thích bằng cân nặng, mức lọc cầu thận tính theo công thức Schwarzt; thể tích phân bố ngăn trung tâm được giải thích bằng cân nặng; thanh thải giữa ngăn trung tâm và ngăn ngoại vi được giải thích bằng cân nặng; thể tích phân bố ngăn ngoại vi được giải thích bằng cân nặng.
- Dao động cá thể của các thông số CL, V1, V2 lần lượt là: 29,62%; 39,41%; 71,15%.

2. Mô phỏng PK/PD của vancomycin trên bệnh nhân nhi điều trị tại khoa Điều trị tích cực nội, Bệnh viện Nhi Trung ương:

- Với mục tiêu $AUC_{24h} \geq 400$ mg.h/L: các chế độ liều ban đầu có thể phù hợp là 30 mg/kg/ngày; 40 – 45 mg/kg/ngày; 45 – 60 mg/kg/ngày và 60 – 80 mg/kg/ngày tương ứng với các nhóm bệnh nhân có chức năng thận khác nhau lần lượt là 30 – 49; 50 – 90; 90 – 130 và >130 ml/phút/1,73m^2.
- Với mục tiêu $AUC_{24h} < 800$ mg.h/L và $C_{troughss} < 20$ mg/L các chế độ liều ban đầu đề xuất kể trên cho tỷ lệ AUC và $C_{troughss}$ dưới ngưỡng này tương đối thấp (dao động trong khoảng 52 – 87% với đích $AUC_{24h} < 800$ mg.h/L và 51 – 88% với đích $C_{trough} <20$ mg/L) do đó cần giám sát nồng độ vancomycin trong máu

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

để hiệu chỉnh liều phù hợp cho bệnh nhân, giảm thiểu nguy cơ độc tính trên thận.

B. KIẾN NGHỊ

1. Tái thẩm định lại mô hình thông qua phương pháp bootstrap và phương pháp ngoại thẩm định.

2. Từng bước triển khai và đánh giá hiệu quả của các chế độ liều ban đầu được đề xuất trong nghiên cứu.

3. Tiến hành mở rộng nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân lọc máu, ECMO tại Khoa.

DI&ADR

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. 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", *Clinical infectious diseases*, 52(3), pp. 18-55.
2. 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.
3. Marsot A. (2018), "Pharmacokinetic Variability in Pediatrics and Intensive Care: Toward a Personalized Dosing Approach", *J Pharm Pharm Sci*, 21(1), pp. 354-362.
4. Hartman S. J. F., Bruggemann R. J., *et al.* (2020), "Pharmacokinetics and Target Attainment of Antibiotics in Critically Ill Children: A Systematic Review of Current Literature", *Clin Pharmacokinet*, 59(2), pp. 173-205.
5. Le J., Vaida F., *et al.* (2014), "Population-Based Pharmacokinetic Modeling of Vancomycin in Children with Renal Insufficiency.", *Journal of pharmacology & clinical toxicology*, 2(1), pp. 1017-1026.
6. Le J., Ngu B., *et al.* (2014), "Vancomycin monitoring in children using bayesian estimation", *Therapeutic drug monitoring*, 36(4), pp. 510.
7. Le J., Bradley J. S., *et al.* (2013), "Improved vancomycin dosing in children using area-under-the-curve exposure", *The Pediatric infectious disease journal*, 32(4), pp. e155.
8. Alsultan A., Abouelkheir M., *et al.* (2018), "Optimizing Vancomycin Monitoring in Pediatric Patients", *Pediatr Infect Dis J*, 37(9), pp. 880-885.
9. Beauduy Camille E. (2020), *Basic & Clinical Pharmacology*.
10. Bộ Y tế (2015), *Dược thư quốc gia Việt Nam*, NXB Khoa học và Kỹ thuật, Hà Nội.
11. Rybak M. J. (2006), "The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin", *Clin Infect Dis*, 42 Suppl 1, pp. S35-9.
12. Beach J. E., Perrott J., *et al.* (2017), "Penetration of vancomycin into the cerebrospinal fluid: a systematic review", *Clinical pharmacokinetics*, 56(12), pp. 1479-1490.
13. Li Z. L., Liu Y. X., *et al.* (2018), "Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Chinese ICU Neonates: Initial Dosage Recommendations", *Front Pharmacol*, 9, pp. 603.
14. Stockmann C., Hersh A. L., *et al.* (2015), "Predictive Performance of a Vancomycin Population Pharmacokinetic Model in Neonates", *Infect Dis Ther*, 4(2), pp. 187-98.
15. Takemoto C.K (2016), *The Lexicomp Pediatric & Neonatal Dosage handboook*, Wolters Kluwer.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

16. Oyaert M., Spriet I., *et al.* (2015), "Factors impacting unbound vancomycin concentrations in different patient populations", *Antimicrob Agents Chemother*, 59(11), pp. 7073-9.
17. 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.
18. Stove V., Coene L., *et al.* (2015), "Measuring unbound versus total vancomycin concentrations in serum and plasma: methodological issues and relevance", *Ther Drug Monit*, 37(2), pp. 180-7.
19. Martin G. Kees et al. (2014), "Unbound Fraction of Vancomycin in Intensive Care Unit Patients", *The Journal of Clinical Pharmacology*, 54(3), pp. 318-323.
20. Launay-Vacher V., Izzedine H., *et al.* (2002), "Clinical review: use of vancomycin in haemodialysis patients", *Crit Care*, 6(4), pp. 313-6.
21. Leroux S., Biran V., *et al.* (2021), "Serum creatinine and serum cystatin C are both relevant renal markers to estimate vancomycin clearance in critically Ill neonates", *Frontiers in Pharmacology*, 12, pp. 634-686.
22. Dhanda G., Sarkar P., *et al.* (2019), "Battle against Vancomycin-Resistant Bacteria: Recent Developments in Chemical Strategies", *J Med Chem*, 62(7), pp. 3184-3205.
23. Tunkel A. R., Hartman B. J., *et al.* (2004), "Practice guidelines for the management of bacterial meningitis", *Clinical infectious diseases*, 39(9), pp. 1267-1284.
24. Tong S. Y., Davis J. S., *et al.* (2015), "*Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management", *Clinical microbiology reviews*, 28(3), pp. 603-661.
25. Cong Y., Yang S., *et al.* (2020), "Vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* infections: A review of case updating and clinical features", *J Adv Res*, 21, pp. 169-176.
26. Arthur M., Courvalin P. (1993), "Genetics and mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci", *Antimicrob Agents Chemother*, 37(8), pp. 1563-71.
27. Đoàn Mai Phương (2010), "Đặc điểm của các tác nhân gây nhiễm trùng máu tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2008", *Tạp chí Y học lâm sàng*, 48, pp. 32-37.
28. Trần Thị Thanh Nga (2009), "Kết quả khảo sát nồng độ ức chế tối thiểu của vancomycin trên 100 chủng *Staphylococcus aureus* phân lập tại bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 5-8/2008", *Tạp chí Nghiên cứu Dược và Thông tin thuốc*, 13(1), pp. 32-37.
29. Bamgbola O. (2016), "Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update", *Ther Adv Endocrinol Metab*, 7(3), pp. 136-47.
30. Hundeshagen G., Herndon D. N., *et al.* (2017), "Co-administration of vancomycin and piperacillin-tazobactam is associated with increased renal dysfunction in adult and pediatric burn patients", *Critical care*, 21(1), pp. 1-10.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

31. Downes K. J., Goldstein S. L., *et al.* (2016), "Increased vancomycin exposure and nephrotoxicity in children: therapeutic does not mean safe", *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 5(1), pp. 65-67.
32. Goetz M. B., Sayers J. (1993), "Nephrotoxicity of vancomycin and aminoglycoside therapy separately and in combination", *J Antimicrob Chemother*, 32(2), pp. 325-34.
33. Park S. J., Lim N. R., *et al.* (2018), "Evaluation of risk factors for vancomycin-induced nephrotoxicity", *Int J Clin Pharm*, 40(5), pp. 1328-1334.
34. 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.
35. Mullins B. P., Kramer C. J., *et al.* (2018), "Comparison of the nephrotoxicity of vancomycin in combination with cefepime, meropenem, or piperacillin/tazobactam: a prospective, multicenter study", *Annals of Pharmacotherapy*, 52(7), pp. 639-644.
36. Balcı C., Uzun Ö., *et al.* (2018), "Nephrotoxicity of piperacillin/tazobactam combined with vancomycin: should it be a concern?", *International journal of antimicrobial agents*, 52(2), pp. 180-184.
37. Psevdos Jr G., Gonzalez E., *et al.* (2009), "Acute renal failure in patients with AIDS on tenofovir while receiving prolonged vancomycin course for osteomyelitis", *The AIDS reader*, 19(6), pp. 245-248.
38. Moffett B. S., Morris J., *et al.* (2018), "Vancomycin associated acute kidney injury in pediatric patients", *PLoS One*, 13(10), pp. 1-14.
39. 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.
40. Alvarez-Arango S., Ogunwole S. M., *et al.* (2021), "Vancomycin infusion reaction - moving beyond "Red Man syndrome"", *The New England journal of medicine*, 384(14), pp. 1283.
41. Sivagnanam S., Deleu D. (2003), "Red man syndrome", *Crit Care*, 7(2), pp. 119-20.
42. 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.
43. Williams P. D., Laska D. A., *et al.* (1991), "Vancomycin-induced release of histamine from rat peritoneal mast cells and a rat basophil cell line (RBL-1)", *Agents and actions*, 32(3), pp. 217-223.
44. South Australia Government of, *Vancomycin Dosing and Monitoring in Adults Clinical Guideline.* 2019.
45. Ebert S. et al. (1987), "In vivo cidal activity and pharmacokinetic parameters for vancomycin against methicillin-susceptible and -resistant S. aureus", *Program and abstracts of the 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New York*, pp. 173.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

46. Suzuki Y., Kawasaki K., *et al.* (2012), "Is peak concentration needed in therapeutic drug monitoring of vancomycin? A pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia", *Chemotherapy*, 58(4), pp. 308-312.
47. Vidaillac C., Gardete S., *et al.* (2013), "Alternative mutational pathways to intermediate resistance to vancomycin in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*", *J Infect Dis*, 208(1), pp. 67-74.
48. Kullar R., Davis S. L., *et al.* (2011), "Impact of vancomycin exposure on outcomes in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: support for consensus guidelines suggested targets", *Clin Infect Dis*, 52(8), pp. 975-81.
49. Brown J., Brown K., *et al.* (2012), "Vancomycin AUC24/MIC ratio in patients with complicated bacteremia and infective endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and its association with attributable mortality during hospitalization.", *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 56(2), pp. 634-638.
50. Lodise T. P., Drusano G. L., *et al.* (2014), "Vancomycin exposure in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections: how much is enough?", *Clinical infectious diseases*, 59(5), pp. 666-675.
51. 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.
52. Le J., Ny P., *et al.* (2015), "Pharmacodynamic characteristics of nephrotoxicity associated with vancomycin use in children", *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 4(4), pp. 109-116.
53. Thakkar N., Salerno S., *et al.* (2017), "Clinical Pharmacology Studies in Critically Ill Children", *Pharm Res*, 34(1), pp. 7-24.
54. 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.
55. Anderson B. J., Allegaert K., *et al.* (2006), "Population clinical pharmacology of children: modelling covariate effects", *European journal of pediatrics*, 165, pp. 819-829.
56. Tiwari L. K., Singhi S., *et al.* (2014), "Hypoalbuminemia in critically sick children", *Indian J Crit Care Med*, 18(9), pp. 565-9.
57. Luo Y., Wang Y., *et al.* (2021), "Augmented Renal Clearance: What Have We Known and What Will We Do?", *Frontiers in Pharmacology*, 12, pp.
58. Avedissian S. N., Bradley E., *et al.* (2017), "Augmented renal clearance using population-based pharmacokinetic modeling in critically ill pediatric patients", *Pediatric Critical Care Medicine*, 18(9), pp. 388-394.
59. Bridges B. C., Askenazi D. J., *et al.* (2012), "Pediatric renal replacement therapy in the intensive care unit", *Blood purification*, 34(2), pp. 138-148.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

60. Mulla H., Pooboni S. (2005), "Population pharmacokinetics of vancomycin in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation", *Br J Clin Pharmacol*, 60(3), pp. 265-75.
61. Sutiman N., Koh J. C., *et al.* (2020), "Pharmacokinetics alterations in critically ill pediatric patients on extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review", *Frontiers in pediatrics*, 8(260), pp.
62. 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.
63. Kang J. S., Lee M. H. (2009), "Overview of therapeutic drug monitoring", *Korean J Intern Med*, 24(1), pp. 1-10.
64. McNeil J. C., Kaplan S. L. (2020), "Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring in Children: New Recommendations, Similar Challenges", *J Pediatr Pharmacol Ther*, 25(6), pp. 472-475.
65. 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.
66. Robles-Piedras A. L., Gonzalez-Lopez E. H. (2009), "Therapeutic drug monitoring of vancomycin", *Proc West Pharmacol Soc*, 52, pp. 21-3.
67. 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.
68. 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.
69. Patel N., Pai M. P., *et al.* (2011), "Vancomycin: we can't get there from here", *Clinical infectious diseases*, 52(8), pp. 969-974.
70. Darwich A. S., Polasek T. M., *et al.* (2021), "Model-informed precision dosing: background, requirements, validation, implementation, and forward trajectory of individualizing drug therapy", *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 61, pp. 225-245.
71. de Velde F., Mouton J. W., *et al.* (2018), "Clinical applications of population pharmacokinetic models of antibiotics: Challenges and perspectives", *Pharmacol Res*, 134, pp. 280-288.
72. Sridharan K., Abbasi M. Y., *et al.* (2021), "Population Pharmacokinetics and Dose Optimization of Vancomycin in Critically Ill Children", *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 46(4), pp. 539-546.
73. 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.
74. Issaranggoon Na Ayuthaya S., Katip W., *et al.* (2020), "Correlation of the vancomycin 24-h area under the concentration-time curve (AUC(24)) and

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

trough serum concentration in children with severe infection: A clinical pharmacokinetic study", *Int J Infect Dis*, 92, pp. 151-159.
75. Downes K. J., Zane N. R., *et al.* (2020), "Effect of Cystatin C on Vancomycin Clearance Estimation in Critically Ill Children Using a Population Pharmacokinetic Modeling Approach", *Ther Drug Monit*, 42(6), pp. 848-855.
76. 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.
77. 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.
78. 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, Hà Nội.
79. Trịnh Thị Vân Anh, Bùi Thị Ngọc Thực, *et al.* (2022), "Phân tích kết quả hiệu chỉnh liều vancomycin thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu bằng phương pháp ước đoán AUC theo Bayes tại Trung tâm Nhi khoa, Bệnh viện Bạch Mai", *Tạp chí Nghiên cứu Dược và Thông tin thuốc*, 13(1), pp. 1-8.
80. Nguyễn Trọng Hào (2022), Bước đầu triển khai hoạt động giám sát nồng độ thuốc vancomycin trong máu bệnh nhân nhi – tại Bệnh viện Nhi Thanh Hóa, Khoá luận tốt nghiệp dược sĩ, Trường Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.
81. Pham 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, pp. 4-10.
82. Lixoft SAS (2021), "Monolix version 2021R2", Retrieved, from http://lixoft.com/products/monolix/.
83. Delattre Maud, Lavielle Marc, *et al.* (2014), "A note on BIC in mixed-effects models", *Electronic journal of statistics*, 8(1), pp. 456-475.
84. Holford N. H. (1996), "A size standard for pharmacokinetics", *Clin Pharmacokinet*, 30(5), pp. 329-32.
85. 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.
86. Han J., Sauberan J., *et al.* (2022), "Implementation of Vancomycin Therapeutic Monitoring Guidelines: Focus on Bayesian Estimation Tools in Neonatal and Pediatric Patients", *Ther Drug Monit*, 44(2), pp. 241-252.
87. BonatePeter L. Steimer Jean-Louis (2011), *Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation, 2nd edition*, Springer New York.
88. Bonate P. L. (2011), "Nonlinear Mixed Effects Models: Theory", *Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation*, pp. 233-301.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

89. Mould D. R., Upton R. N. (2012), "Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development", *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*, 1(9), pp. 1-14.
90. Bergstrand M., Hooker A. C., *et al.* (2011), "Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models", *The AAPS journal*, 13, pp. 143-151.
91. Abdelmessih E., Patel N., *et al.* (2022), "Vancomycin area under the curve versus trough only guided dosing and the risk of acute kidney injury: systematic review and meta-analysis", *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, pp.
92. Shen Y., & Jiang J. (2021), "Meta-analysis for the prediction of mortality rates in a pediatric intensive care unit using different scores: PRISM-III/IV, PIM-3, and PELOD-2", *Frontiers in pediatrics*, pp. 9.
93. Wang Y., Gao P., *et al.* (2019), "How much vancomycin dose is enough for the MRSA infection in pediatric patients with various degrees of renal function?", *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 18(2), pp. 995.
94. Khoa Dược - Bệnh viện Nhi Trung ương (2022), "Quy trình kỹ thuật theo dõi nồng độ vancomycin trong máu QTKT.D.001.V2.0.", pp.
95. Du Bois D, EF Du Bois (1916), "A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known", *Archives of Internal Medicine*, 17(6), pp. 863-871.
96. Blot S. I., Pea F. et al. (2014), "The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient-concepts appraised by the example of antimicrobial agents", *Adv Drug Deliv Rev*, 77, pp. 3-11.
97. Owen J. S., & Fiedler-Kelly J. (2014), *Introduction to population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis with nonlinear mixed effects models*, John Wiley & Sons.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. Roberts J. A., & Lipman J. (2009), "Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient", *Critical care medicine*, 37(3), pp. 840-851.
102. Garaud J. J., Regnier B., *et al.* (1984), "Vancomycin pharmacokinetics in critically ill patients", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 14, pp. 53-57.
103. Marsot A, Boulamery A, *et al.* (2012), "Vancomycin: a review of population pharmacokinetic analyses", *Clin Pharmacokinetic*, 51(1), pp. 1-13.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

104. 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.
105. Moffett B. S., Morris J., *et al.* (2019), "Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in pediatric continuous renal replacement therapy", *European Journal of Clinical Pharmacology*, 75, pp. 1089-1097.
106. Chuphan C., Sukarnjanaset W., *et al.* (2022), "Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Vancomycin in Pediatric Patients With Various Degrees of Renal Function", *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 27(5), pp. 419-427.
107. Wang Y., Gao P., *et al.* (2019), "How much vancomycin dose is enough for the MRSA infection in pediatric patients with various degrees of renal function?", *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*, 18(2), pp. 995.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC