BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

TRẦN THỊ MINH ĐỨC

PHÂN TÍCH TÌNH HÌNH SỬ DỤNG VÀ GIÁM SÁT NỒNG ĐỘ VANCOMYCIN TRÊN BỆNH NHÂN NẶNG ĐIỀU TRỊ TẠI KHOA NỘI - HỒI SỨC THẦN KINH, BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT ĐỨC

LUẬN VĂN DƯỢC SĨ CHUYÊN KHOA CẤP II

HÀ NỘI, NĂM 2023

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

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

TRẦN THỊ MINH ĐỨC

PHÂN TÍCH TÌNH HÌNH SỬ DỤNG VÀ GIÁM SÁT NỒNG ĐỘ VANCOMYCIN TRÊN BỆNH NHÂN NẶNG ĐIỀU TRỊ TẠI KHOA NỘI - HỒI SỨC THẦN KINH, BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT ĐỨC

LUẬN VĂN DƯỢC SĨ CHUYÊN KHOA CẤP II

CHUYÊN NGÀNH: DƯỢC LÝ VÀ DƯỢC LÂM SÀNG

MÃ SỐ: CK 62720405

Người hướng dẫn khoa học: **1. PGS.TS. Vũ Đình Hòa**

2. TS. BS. Nguyễn Anh Tuấn

HÀ NỘI, NĂM 2023

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

LỜI CẢM ƠN

Đầu tiên, tôi xin bày tỏ sự kính trọng và lòng biết ơn sâu sắc đến **PGS.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 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 thực hiện luận văn này.

Tôi xin chân thành cảm ơn **ThS.DS. Nguyễn Thanh Hiền –** Trưởng khoa Dược và các Dược sĩ công tác tại Đơn vị Dược lâm sàng – Thông tin thuốc, Khoa Dược Bệnh viện Việt Đức đã quan tâm, giúp đỡ, đồng hành cùng tôi trong suốt quá trình nghiên cứu.

Tôi xin gửi lời cảm ơn đến **TS. BS. Nguyễn Anh Tuấn** – Trưởng khoa Nội - Hồi sức thần kinh cùng tập thể các bác sĩ, điều dưỡng đang công tác tại Khoa Nội - Hồi sức thần kinh và toàn thể gia đình các bệnh nhân đã tạo điều kiện để nghiên cứu được tiến hành thuận lợi.

Tôi xin chân thành cảm ơn **ThS. DS. Nguyễn Hoàng Anh**, **DS. Nguyễn Trần Nam Tiến, DS. Nguyễn Thị Cúc, SV Hoàng Hải Linh** và các anh chị chuyên viên – **Trung tâm DI & ADR Quốc gia** là những người đã luôn tận tình hướng dẫn, hỗ trợ và đồng hành cùng tôi thực hiện và hoàn thành luận văn này.

Tôi xin gửi lời cảm ơn tới **Ban Giám hiệu**, các **Thầy cô trong Trường Đại học Dược Hà Nội** luôn chỉ dạy, giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và tích lũy kiến thức.

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

Tôi xin chân thành cảm ơn!

Hà Nội, ngày 21 tháng 03 năm 2023
Học viên Chuyên khoa II

Trần Thị Minh Đức

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

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CHỮ VIẾT TẮT

DANH MỤC CÁC BẢNG

DANH MỤC HÌNH VẼ VÀ ĐỒ THỊ

ĐẶT VẤN ĐỀ.....1

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN 3

1. Các đặc điểm của kháng sinh vancomycin.....3

1.1.1. Cấu trúc hóa học:.....3

1.1.2. Đặc điểm dược động học.....3

1.1.3. Đặc điểm dược lực học.....5

1.1.4. Chỉ định, liều dùng, cách dùng và tác dụng không mong muốn 7

1.1.5. Tương tác và tương kỵ thuốc.....10

1.2. Các thách thức trong việc sử dụng vancomycin trên bệnh nhân hồi sức thần kinh 11

1.2.1. Thách thức trong điều trị nhiễm trùng thần kinh.....11

1.2.2. Những thay đổi trên bệnh nhân hồi sức thần kinh ảnh hưởng đến nồng độ vancomycin.....16

1.2.3. Sử dụng vancomycin trong điều trị nhiễm khuẩn trên bệnh nhân hồi sức thần kinh 19

1. 3. Phương pháp giám sát điều trị vancomycin theo AUC/MIC 20

1.4. Thực trạng các nghiên cứu triển khai TDM vancomycin theo phương pháp Bayes trên Thế giới và tại Việt Nam 23

1.4.1. Trên thế giới 23

1.4.2. Tại Việt Nam 25

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 27

2.1. Đối tượng nghiên cứu 27

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu mục tiêu 1 27

2.1.2. Đối tượng nghiên cứu mục tiêu 2 27

2.2. Phương pháp nghiên cứu 27

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu và phương pháp thu thập số liệu.....27

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

2.2.2. Các chỉ tiêu nghiên cứu 31
2.2.3. Phương pháp xử lý số liệu 35
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 37
3.1. Phân tích đặc điểm sử dụng vancomycin trên bệnh nhân người lớn tại khoa Nội - Hồi sức thần kinh- Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức giai đoạn từ tháng 01-12/2021 37
3.1.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân 37
3.1.2. Đặc điểm vi sinh 40
3.1.3. Đặc điểm sử dụng vancomycin 41
3.2. Bước đầu kết quả triển khai quy trình TDM vancomycin theo AUC dựa trên ước đoán Bayesian trên bệnh nhân người lớn tại khoa Nội - Hồi sức thần kinh-Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức.....44
3.2.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu.....44
3.2.2. Đặc điểm sử dụng vancomycin 46
3.2.3. Đặc điểm TDM vancomycin 48
3.2.4. Sự tương đồng giữa các giá trị nồng độ và AUC 51
3.2.5. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng đạt đích AUC 400 - 600 mg.h/L ở lần định lượng đầu tiên khi áp dụng quy trình TDM theo Bayes. 55
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN 57
4.1. Đặc điểm sử dụng vancomycin tại Khoa Nội - Hồi sức thần kinh 57
4.1.1. Đặc điểm chung về bệnh nhân sử dụng vancomycin 57
4.1.2. Đặc điểm vi sinh 59
4.1.3. Đặc điểm sử dụng vancomycin 60
4.2. Đặc điểm TDM vancomycin trên bệnh nhân người lớn tại Khoa Nội - Hồi sức thần kinh.....63
4.3. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng đạt đích AUC 400 – 600 mg.h/L tại lần định lượng đầu tiên khi áp dụng quy trình TDM theo Bayes. 66
4.4. Một số ưu điểm và hạn chế của nghiên cứu 68
KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ.....70
TÀI LIỆU THAM KHẢO

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

PHỤ LỤC

Phụ lục 1: Mẫu phiếu thu thập thông tin bệnh nhân

Phụ lục 2: Phiếu thu thập thông tin bệnh nhân tham gia giám sát nồng độ thuốc vancomycin trong máu

Phụ lục 3: Quy trình giám sát nồng độ thuốc vancomycin trong máu ở người bệnh trưởng thành

Phụ lục 4: Thang điểm APACHE II, thang điểm SOFA

Phụ lục 5: Kết quả hệ số phóng đại phương sai VIF

Phụ lục 6: Kết quả phân tích BMA các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng AUC < 400 mg.h/L

Phụ lục 7: Danh sách bệnh nhân nghiên cứu

DI&ADR

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

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CHỮ VIẾT TẮT

Ký hiệu	Ý nghĩa
APACHE II	Thang điểm đánh giá sinh lý học cấp tính và đánh giá sức khỏe mạn tính II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II)
AKI	Tổn thương thận cấp tính (Acute kidney injury)
ARC	Tăng thanh thải thận (Augmented Renal Clearance)
aSAH	Xuất huyết dưới nhện phình mạch (Aneurysmal subarachnoid hemorrhage)
ASHP	Hiệp hội Dược sĩ Mỹ (American Society of Health-System Pharmacists)
AUC	Diện tích dưới đường cong (Area Under the Curve)
AUC_{24h}	Diện tích dưới đường cong nồng độ thuốc trong máu 24 giờ (Area under the serum concentration vs. time curve for 0-24 hours)
BBB	Hàng rào máu não (blood–brain barrier)
BN	Bệnh nhân
BMD	Canh thang vi pha loãng (Broth microdilution)
Cl	Độ thanh thải (Clearance)
Cl_{cr}	Độ thanh thải creatinin (Creatinine clearance)
CLSI	Viện chuẩn thức lâm sàng và xét nghiệm Hoa Kỳ (Clinical & Laboratory Standards Institute)
C_{peak}	Nồng độ đỉnh (peak concentration)
C_{trough}	Nồng độ đáy (trough concentration)
CSF	Dịch não tủy (cerebrospinal fluid)
ECMO	Tim phổi nhân tạo (Extracorporeal Membrane Oxygenation)
EUCAST	Ủy ban châu Âu về thử độ nhạy cảm với kháng sinh (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)
EVD	Dẫn lưu ngoài não thất (External ventricular drainage)
GFR	Mức lọc cầu thận (Estimated glomerular filtration rate)
hVISA	Tụ cầu vàng dị kháng vancomycin (hetero vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus*)

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

Ký hiệu	Ý nghĩa
HSTC	Hồi sức tích cực
ICH	Xuất huyết trong não (Intracerebral hemorrhage)
ICU	Hồi sức tích cực (Intensive care unit)
IDSA	Hội các bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (Infectious Diseases Society of America)
MIC	Nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum inhibitory concentration)
MRSA	Tụ cầu vàng kháng methicillin (*Methicillin resistant Staphylococcus aureus*)
MSSA	Tụ cầu vàng nhạy methicillin (*Methicillin susceptible Staphylococcus aureus)*
PD	Dược lực học (pharmacodynamic)
PEX	Thay huyết tương (Plasma exchange)
PK	Dược động học (pharmacokinetic)
TBI	Chấn thương sọ não (Traumatic brain injury)
TDM	Giám sát nồng độ thuốc trong máu (Therapeutic Drug monitoring)
TICU	Hồi sức tích cực chấn thương (Trauma Intesive Care Unit)
SOFA	Thang điểm đánh giá suy chức năng cơ quan tiến triển (Sequential Organ Failure Assessment)
SIDP	Hiệp hội Dược sĩ nhiễm khuẩn Mỹ (Society for Infectious Diseases Pharmacists)
SIRS	Hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (Systemic Inflammatory Response Syndrome)
VAP	Viêm phổi liên quan đến thở máy (Ventilator associated *Pneumonia)*
Vd	Thể tích phân bố
VISA	Tụ cầu vàng nhạy cảm trung gian với vancomycin (vancomycin intermediate *Staphylococcus aureus*)
VRSA	Tụ cầu vàng kháng vancomycin (vancomycin resistance *Staphylococcus aureus*)

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

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 2. 1: Bảng hướng dẫn liều nạp.....28
Bảng 2. 2: Liều duy trì Vancomycin theo chức năng thận.....28
Bảng 2. 3: Tiêu chuẩn RIFLE đánh giá mức độ suy thận.....35
Bảng 3. 1: Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu.....38
Bảng 3. 2: Đặc điểm vi sinh.....40
Bảng 3. 3: Đặc điểm sử dụng vancomycin.....42
Bảng 3. 4: Các biến cố bất lợi khi sử dụng vancomycin.....43
Bảng 3. 5: Đặc điểm của bệnh nhân tham gia nghiên cứu.....44
Bảng 3. 6: Đặc điểm chỉ định vancomycin.....46
Bảng 3. 7: Chế độ liều vancomycin trong mẫu nghiên cứu.....47
Bảng 3. 8: Các tác dụng không mong muốn gặp phải.....48
Bảng 3. 9: Đặc điểm triển khai TDM vancomycin.....48
Bảng 3. 10: Đặc điểm triển khai TDM vancomycin theo AUC trên 2 đối tượng BN....50
Bảng 3. 11: Kết quả so sánh các giá trị nồng độ.....52
Bảng 3. 12: Kết quả so sánh các giá trị AUC giữa mô hình - quần thể.....52
Bảng 3. 13: Kết quả so sánh các giá trị AUC giữa mô hình – quần thể.....54
Bảng 3. 14: Kết quả so sánh các giá trị AUC giữa dự đoán – quan sát.....55
*Bảng 3. 15: Kết quả phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ AUC < 400mg.h/L*56

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

DANH MỤC HÌNH VẼ VÀ ĐỒ THỊ

Hình 1. 1: Cấu trúc hóa học của vancomycin 3
Hình 1. 2: Cơ chế tác dụng của vancomycin.....5
Hình 3. 1: Sơ đồ thu thập hồ sơ bệnh án phân tích đặc điểm sử dụng vancomycin... 37
Hình 3. 2: Liều duy trì vancomycin theo chức năng thận 43
Hình 3. 3: Giá trị AUC/MIC qua các lần định lượng 49
Hình 3. 4: Giá trị AUC/MIC qua các lần định lượng 51
Hình 3. 5: Biểu đồ Bland - Altman chênh lệch giá trị AUC giữa mô hình - quần thể (N=62) và dự đoán - quan sát (N=37) 53

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

ĐẶT VẤN ĐỀ

Vancomycin là kháng sinh nhóm glycopeptid đã được đưa vào sử dụng trên lâm sàng từ năm 1958 để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn gây ra bởi vi khuẩn Gram (+). Vancomycin được lựa chọn ưu tiên cho các nhiễm khuẩn gây ra bởi các chủng vi khuẩn Gram (+) kháng thuốc, đặc biệt là *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA) hoặc những bệnh nhân có chống chỉ định hay không dung nạp với kháng sinh beta-lactam [1]. Việc sử dụng rộng rãi vancomycin trong điều trị lâm sàng dẫn tới sự xuất hiện và gia tăng của các chủng kháng thuốc. Xu hướng gia tăng nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của vancomycin trên những vi khuẩn này với sự xuất hiện của những chủng *S. aureus* dị kháng với vancomycin (hVISA) hay *S. aureus* đề kháng vancomycin (VISA) đã dẫn tới giảm hiệu quả điều trị và khả năng đạt PK/PD cần thiết của vancomycin, gây ra thách thức lớn trong điều trị đối với các bác sĩ, dược sĩ lâm sàng. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra $C_{trough} < 10$ mg/L có thể làm xuất hiện và gia tăng chủng vi khuẩn kháng thuốc dẫn đến thất bại điều trị. Tuy nhiên, khi $C_{trough} \geq 15$ mg/L sẽ làm tăng nguy cơ độc tính trên thận cho thấy cửa sổ điều trị của vancomycin là rất hẹp. Do đó, giám sát nồng độ vancomycin trong máu, tối ưu hóa chế độ liều vancomycin dựa trên PK/PD để đảm bảo hiệu quả và đồng thời giảm thiểu độc tính của thuốc ngày càng trở nên cần thiết [2], [3], [4].

Năm 2020, Hiệp hội Dược sĩ bệnh viện Hoa Kỳ, Hiệp hội bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ, Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Nhi khoa và Hiệp hội Dược sĩ trong lĩnh vực bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ đã đưa ra đồng thuận về việc theo dõi điều trị vancomycin sử dụng giá trị AUC/MIC thay cho khuyến cáo trước đây sử dụng nồng độ đáy. Trong đó, phương pháp được ưu tiên sử dụng là ước tính AUC dựa trên ước đoán Bayesian [5].

Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức là bệnh viện chuyên ngành ngoại khoa tuyến cuối của cả nước. Tại bệnh viện, do tính chất bệnh nhân nặng từ tuyến dưới chuyển lên, vancomycin đã được sử dụng khá phổ biến tại các khoa điều trị và đơn vị hồi sức tích cực như: viện chấn thương chỉnh hình, khoa Nội – Hồi sức thần kinh, hồi sức tích cực 1, hồi sức tích cực 2. Tháng 8 năm 2021, Hội đồng thuốc và điều trị tại Bệnh viện đã ban hành quy trình giám sát nồng độ thuốc trong máu khi sử dụng vancomycin ở người bệnh trưởng thành nhằm tối ưu hóa việc sử dụng vancomycin [6] và quy trình bước đầu

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

được triển khai tại khoa Nội - Hồi sức thần kinh từ tháng 3 năm 2022. Tại các đơn vị chăm sóc đặc biệt (ICU) chuyên khoa thần kinh, *Staphylococcus aureus* là một trong những căn nguyên vi sinh gây nhiễm trùng phổ biến nhất, đặc biệt là trong viêm màng não, viêm phổi, nhiễm trùng da và mô mềm. Việc sử dụng vancomycin điều trị nhiễm khuẩn trên bệnh nhân hồi sức thần kinh gặp nhiều thách thức bởi những thay đổi dược động học trên bệnh nhân, thuốc có cửa sổ điều trị hẹp, khả năng thấm của thuốc vào ổ nhiễm khuẩn bị phụ thuộc nhiều yếu tố và còn chưa được nghiên cứu đầy đủ.

Trước các thách thức nêu trên, cần có thêm các nghiên cứu nhằm tối ưu hóa hiệu quả điều trị và giảm thiểu nguy cơ độc tính trên thận của vancomycin cũng như đánh giá ảnh hưởng của các yếu tố đến khả năng đạt đích dược động học/dược lực học của vancomycin. Vì vậy, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu đề tài "***Phân tích tình hình sử dụng và giám sát nồng độ vancomycin trên bệnh nhân nặng điều trị tại Khoa Nội - Hồi sức thần kinh, Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức***" với mục tiêu:

1. Phân tích đặc điểm sử dụng vancomycin trên bệnh nhân người lớn tại khoa Nội - Hồi sức thần kinh, Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức giai đoạn tháng 01-12/2021.
2. Phân tích kết quả bước đầu triển khai quy trình TDM vancomycin theo AUC dựa trên ước đoán Bayesian trên bệnh nhân người lớn tại khoa Nội - Hồi sức thần kinh, Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức.

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

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Thông qua hồi cứu thông tin sử dụng vancomycin trên 87 hồ sơ bệnh án và triển khai hoạt động TDM vancomycin trên 62 bệnh nhân điều trị nội trú tại Khoa Nội - Hồi sức thần kinh, Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức theo quy trình được Bệnh viện phê duyệt, chúng tôi có một số kết luận sau:

1. Kết luận

- **Đặc điểm sử dụng vancomycin tại Khoa Nội - Hồi sức thần kinh**

- Mẫu nghiên cứu có những đặc điểm đặc trưng của bệnh nhân hồi sức với độ tuổi trung vị 39,0, chủ yếu là nam giới (77,0%). Tỷ lệ thở máy 56,3%, tình trạng bệnh nhân nặng với điểm APACHE II có trung vị là 10 điểm và điểm SOFA có trung vị là 3 điểm. Đa số bệnh nhân đều có thực hiện phẫu thuật với phẫu thuật sọ não là chủ yếu (81,1%).
- Việc sử dụng vancomycin chủ yếu là điều trị theo kinh nghiệm cho các nhiễm khuẩn thường gặp ở bệnh nhân Ngoại khoa, chỉ 11,5% phân lập được các vi khuẩn Gram (+). Giá trị MIC với vancomycin của các chủng MRSA phân lập đều ở mức 1 mg/L.
- Tỷ lệ sử dụng liều nạp còn thấp (1,1%). Liều duy trì ban đầu chưa được chú ý hiệu chỉnh theo chức năng thận.

- **Đặc điểm TDM vancomycin dựa trên AUC ước đoán theo Bayesian tại Khoa Nội - Hồi sức thần kinh**

- Tỷ lệ bệnh nhân được dùng liều nạp, mức liều và liều duy trì phù hợp với hướng dẫn tăng lên khi triển khai quy trình, tương ứng với 72,6% được sử dụng liều nạp phù hợp và 64,5% bệnh nhân được dùng liều duy trì phù hợp.
- Tỷ lệ bệnh nhân đạt đích AUC 400-600 mg.h/L trong lần định lượng đầu tiên chỉ đạt 25,8% nhưng đã tăng lên 53,2% sau khi được hiệu chỉnh liều theo TDM, với 61,3% bệnh nhân có ít nhất một lần định lượng đạt đích AUC.
- Giá trị AUC ước đoán theo thông số quần thể tương đối cao so với AUC ước tính dựa trên kết quả định lượng với Độ lệch (% rBias) là 42,7% cho thấy mô hình quần thể được sử dụng trong phần mềm có những đặc điểm khác biệt so với quần thể bệnh nhân nghiên cứu. Sau khi có kết quả TDM giá trị AUC ước đoán theo Bayes khá sát

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

với AUC thực với Độ lệch (% rBias) là 6,0% phản ánh khả năng ước đoán Bayes bằng mô hình này được coi là chấp nhận về mặt lâm sàng.

- Yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ AUC<400mg.h/L là mức lọc cầu thận, mức lọc cầu thận tăng 10ml/phút làm tăng 30% nguy cơ AUC <400mg.h/L (OR=1,30; 95%CI 1,01-1,68).

2. Kiến nghị

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

- Tiếp tục nhân rộng quy trình hiệu chỉnh liều vancomycin thông qua TDM dựa trên AUC theo phương pháp Bayes tại Bệnh viện.
- Triển khai nghiên cứu xây dựng mô hình dược động học quần thể trên bệnh nhân Ngoại khoa cần điều trị tích cực để tối ưu hóa liều dùng ban đầu của vancomycin trên quần thể bệnh nhân đặc biệt này, tiếp tục nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến giá trị AUC ngoài khoảng điều trị 400-600mg.h/L

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

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lodise T. P., Drusano G. L., *et al.* (2011), "Penetration of vancomycin into epithelial lining fluid in healthy volunteers", *Antimicrob Agents Chemother*, 55(12), pp. 5507-11.
2. Guo Y., Song G., *et al.* (2020), "Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in Staphylococcus aureus", *Front Cell Infect Microbiol*, 10, pp. 107.
3. Hanberger H., Walther S., *et al.* (2011), "Increased mortality associated with methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) infection in the intensive care unit: results from the EPIC II study", *Int J Antimicrob Agents*, 38(4), pp. 331-5.
4. Lambden S., Laterre P. F., *et al.* (2019), "The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials", *Crit Care*, 23(1), pp. 374.
5. 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.
6. Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức (2021), "Quy trình giám sát nồng độ thuốc vancomycin trong máu ở người bệnh trưởng thành", pp.
7. Brunton Laurence L., Chabner Bruce, *et al.* (2018), *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, McGraw-Hill Education New York.
8. Bộ Y Tế (2018), *Dược thư quốc gia Việt Nam*.
9. Nguyễn Tuấn Dũng, Lê Minh Hùng (2018), "Dược động học vancomycin và aminoglycosid trong thực hành lâm sàng", *Nhà xuất bản y học*, pp. 37-58.
10. Ricard J. D., Wolff M., *et al.* (2007), "Levels of vancomycin in cerebrospinal fluid of adult patients receiving adjunctive corticosteroids to treat pneumococcal meningitis: a prospective multicenter observational study", *Clin Infect Dis*, 44(2), pp. 250-5.
11. Drew Richard H., Sakoulas George (2017), "Vancomycin: Parenteral dosing, monitoring, and adverse effects in adults", pp.
12. Matzke G. R., Zhanel G. G., *et al.* (1986), "Clinical pharmacokinetics of vancomycin", *Clin Pharmacokinet*, 11(4), pp. 257-82.
13. Nightingale Charles H., Ambrose Paul G., *et al.* (2007), *Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice*,, CRC Press.
14. McGuinness W. A., Malachowa N., *et al.* (2017), "Vancomycin Resistance in Staphylococcus aureus", *Yale J Biol Med*, 90(2), pp. 269-281.

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

15. Fasihi Y., Saffari F., *et al.* (2018), "The emergence of vancomycin-resistant Staphylococcus aureus in an intensive care unit in Kerman, Iran", *Wien Med Wochenschr*, 168(3-4), pp. 85-88.

16. Vu T. V. D., Choisy M., *et al.* (2021), "Antimicrobial susceptibility testing results from 13 hospitals in Viet Nam: VINARES 2016-2017", *Antimicrob Resist Infect Control*, 10(1), pp. 78.

17. Vu T. V. D., Do T. T. N., *et al.* (2019), "Antimicrobial susceptibility testing and antibiotic consumption results from 16 hospitals in Viet Nam: The VINARES project 2012-2013", *J Glob Antimicrob Resist*, 18, pp. 269-278.

18. Schneider F., Gessner A., *et al.* (2022), "Efficacy of Vancomycin and Meropenem in Central Nervous System Infections in Children and Adults: Current Update", *Antibiotics (Basel)*, 11(2), pp.

19. 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.

20. Australia Government of South (2019), "Vancomycin Dosing and Monitoring in Adults Clinical Guideline", pp.

21. 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.

22. Rybak M. J. (2006), "The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin", *Clin Infect Dis*, 42 Suppl 1, pp. S35-9.

23. Bamgbola O. (2016), "Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update", *Ther Adv Endocrinol Metab*, 7(3), pp. 136-47.

24. 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.

25. Chen C., Xu P., *et al.* (2021), "Influence of cerebrospinal fluid drainage and other variables on the plasma vancomycin trough levels in postoperative neurosurgical patients", *Br J Neurosurg*, 35(2), pp. 133-138.

26. Pujal M., Soy D., *et al.* (2006), "Are higher vancomycin doses needed in ventricle-external shunted patients?", *Pharm World Sci*, 28(4), pp. 215-21.

27. Larry M Baddour, et al. (2020), "Infections of cerebrospinal fluid shunts and otherdevices", *Uptodate*, pp.

28. Morbitzer K. A., Rhoney D. H., *et al.* (2019), "Enhanced renal clearance and impact on vancomycin pharmacokinetic parameters in patients with hemorrhagic stroke", *J Intensive Care*, 7, pp. 51.

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

29. Tattevin P., Solomon T., *et al.* (2019), "Understanding central nervous system efficacy of antimicrobials", *Intensive Care Med*, 45(1), pp. 93-96.

30. Morbitzer K. A., Jordan J. D., *et al.* (2019), "Enhanced Renal Clearance in Patients With Hemorrhagic Stroke", *Crit Care Med*, 47(6), pp. 800-808.

31. Barletta J. F., Mangram A. J., *et al.* (2017), "Identifying augmented renal clearance in trauma patients: Validation of the Augmented Renal Clearance in Trauma Intensive Care scoring system", *J Trauma Acute Care Surg*, 82(4), pp. 665-671.

32. Roberts J. A., Lipman J. (2009), "Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient", *Crit Care Med*, 37(3), pp. 840-51; quiz 859.

33. Mahmoud S. H., Shen C. (2017), "Augmented Renal Clearance in Critical Illness: An Important Consideration in Drug Dosing", *Pharmaceutics*, 9(3), pp.

34. Udy A. A., Roberts J. A., *et al.* (2011), "Implications of augmented renal clearance in critically ill patients", *Nat Rev Nephrol*, 7(9), pp. 539-43.

35. Shimamoto Y., Fukuda T., *et al.* (2013), "Systemic inflammatory response syndrome criteria and vancomycin dose requirement in patients with sepsis", *Intensive Care Med*, 39(7), pp. 1247-52.

36. Lee J., Han S., *et al.* (2013), "Population pharmacokinetic analysis of colistin in burn patients", *Antimicrob Agents Chemother*, 57(5), pp. 2141-6.

37. Lin Zhong, Chen Dan-yang, *et al.* (2021), "Population pharmacokinetic modeling and clinical application of vancomycin in Chinese patients hospitalized in intensive care units", *Scientific Reports*, 11, pp.

38. Nelson N. R., Morbitzer K. A., *et al.* (2019), "The Impact of Capping Creatinine Clearance on Achieving Therapeutic Vancomycin Concentrations in Neurocritically Ill Patients with Traumatic Brain Injury", *Neurocrit Care*, 30(1), pp. 126-131.

39. Chen Y., Liu L., *et al.* (2020), "Effect of augmented renal clearance on the therapeutic drug monitoring of vancomycin in patients after neurosurgery", *J Int Med Res*, 48(10), pp. 300060520949076.

40. Kim A. J., Lee J. Y., *et al.* (2016), "Comparison of the pharmacokinetics of vancomycin in neurosurgical and non-neurosurgical patients", *Int J Antimicrob Agents*, 48(4), pp. 381-7.

41. Sampedro G. R., Bubeck Wardenburg J. (2017), "Staphylococcus aureus in the Intensive Care Unit: Are These Golden Grapes Ripe for a New Approach?", *J Infect Dis*, 215(suppl_1), pp. S64-s70.

42. Villanueva R. D., Talledo O., *et al.* (2019), "Vancomycin dosing in critically ill trauma patients: The VANCTIC Study", *J Trauma Acute Care Surg*, 87(5), pp. 1164-1171.

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

43. 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.

44. Bauer Larry A. (2008), *Applied Clinical Pharmacokinetics*.

45. Marsot A., Boulamery A., *et al.* (2012), "Vancomycin: a review of population pharmacokinetic analyses", *Clin Pharmacokinet*, 51(1), pp. 1-13.

46. Beringer P. (2018), *Winter's Basic Clinical Pharmacokinetics*, Wolters Kluwer Health, Philadelphia.

47. Rhodes N. J., Prozialeck W. C., *et al.* (2016), "Evaluation of Vancomycin Exposures Associated with Elevations in Novel Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury in Vancomycin-Treated Rats", *Antimicrob Agents Chemother*, 60(10), pp. 5742-51.

48. Heil E. L., Claeys K. C., *et al.* (2018), "Making the change to area under the curve-based vancomycin dosing", *Am J Health Syst Pharm*, 75(24), pp. 1986-1995.

49. Shingde R. V., Reuter S. E., *et al.* (2020), "Assessing the accuracy of two Bayesian forecasting programs in estimating vancomycin drug exposure", *J Antimicrob Chemother*, 75(11), pp. 3293-3302.

50. 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.

51. Udy A. A., Roberts J. A., *et al.* (2013), "Augmented renal clearance in septic and traumatized patients with normal plasma creatinine concentrations: identifying at-risk patients", *Crit Care*, 17(1), pp. R35.

52. Pongchaidecha M., Changpradub D., *et al.* (2020), "Vancomycin Area under the Curve and Pharmacokinetic Parameters during the First 24 Hours of Treatment in Critically Ill Patients using Bayesian Forecasting", *Infect Chemother*, 52(4), pp. 573-582.

53. Ueda T., Takesue Y., *et al.* (2022), "Validation of Vancomycin Area under the Concentration-Time Curve Estimation by the Bayesian Approach Using One-Point Samples for Predicting Clinical Outcomes in Patients with Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Infections", *Antibiotics (Basel)*, 11(1), pp.

54. Katip W., Oberdorfer P. (2021), "A Monocentric Retrospective Study of AUC/MIC Ratio of Vancomycin Associated with Clinical Outcomes and Nephrotoxicity in Patients with Enterococcal Infections", *Pharmaceutics*, 13(9), pp.

55. Vali L., Jenkins D. R., *et al.* (2021), "Personalised dosing of vancomycin: A prospective and retrospective comparative quasi-experimental study", *Br J Clin Pharmacol*, 87(2), pp. 506-515.

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

56. Carreno Joseph J., Lomaestro Ben, *et al.* (2017), "Pilot Study of a Bayesian Approach To Estimate Vancomycin Exposure in Obese Patients with Limited Pharmacokinetic Sampling", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(5), pp. e02478-16.

57. Neely M. N., Kato L., *et al.* (2018), "Prospective Trial on the Use of Trough Concentration versus Area under the Curve To Determine Therapeutic Vancomycin Dosing", *Antimicrob Agents Chemother*, 62(2), pp.

58. Lee B. V., Fong G., *et al.* (2021), "Cost-benefit analysis comparing trough, two-level AUC and Bayesian AUC dosing for vancomycin", *Clin Microbiol Infect*, 27(9), pp. 1346.e1-1346.e7.

59. Zhang Ying, Wang Taotao, *et al.* (2020), "Therapeutic Drug Monitoring Coupled With Bayesian Forecasting Could Prevent Vancomycin-Associated Nephrotoxicity in Renal Insufficiency Patients: A Prospective Study and Pharmacoeconomic Analysis", *Therapeutic Drug Monitoring*, 42(4), pp. 600-609.

60. 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*, pp.

61. Trần Duy Anh (2017), "Nghiên cứu áp dụng phác đồ truyền tĩnh mạch liên tục vancomycin thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu tại khoa hồi sức tích cực Bệnh viện Bạch Mai", *Khóa luận tốt nghệp Dược sĩ - Đại học Dược Hà Nội*, pp.

62. Lê Thị Minh Hằng (2022), "Triển khai quy trình giám sát nồng độ thuốc vancomycin trong máu trên bệnh nhân nặng điều trị tại Trung tâm Gây mê & hồi sức ngoại khoa, Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức", *Luận văn Thạc sỹ dược học - Đại học Dược Hà Nội*, pp.

63. Nguyễn Thị Cúc (2022), "Hiệu chỉnh liều vancomycin thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu với tiếp cận Bayesian trên bệnh nhân người lớn tại bệnh viện Bạch Mai", *Khóa luận tốt nghiệp Dược sỹ*, pp.

64. Mạc Thị Mai (2021), "Xây dựng và bước đầu phân tích hiệu quả quy trình giám sát nồng độ vancomycin trong máu trên bệnh nhân người lớn tại Bệnh viện Trung Ương Quân Đội 108", *Luận văn Thạc sĩ Dược học - Đại học Dược Hà Nội*, pp.

65. Trịnh Thị Vân Anh (2022), "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 - Đại học Dược Hà Nội*, pp.

66. 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 - Đại học Dược Hà Nội*, pp.

67. Trần Vân Anh (2022), "Phân tích tình hình sử dụng và giám sát nồng độ vancomycin trong máu trên bệnh nhân người lớn tại Bệnh viện Đa khoa quốc tế Hải Phòng", *Luận văn Thạc sĩ Dược học - Đại học Dược Hà Nội*, pp.

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

68. N2TP, "Phần mềm TDM và hiệu chỉnh liều vancomycin theo ước đoán Bayes: SmartDoseAI", Retrieved, from https://smartdose.ai/.

69. Goti V., Chaturvedula A., *et al.* (2018), "Hospitalized Patients With and Without Hemodialysis Have Markedly Different Vancomycin Pharmacokinetics: A Population Pharmacokinetic Model-Based Analysis", *Ther Drug Monit*, 40(2), pp. 212-221.

70. Hughes J. H., Keizer R. J. (2021), "A hybrid machine learning/pharmacokinetic approach outperforms maximum a posteriori Bayesian estimation by selectively flattening model priors", *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 10(10), pp. 1150-1160.

71. Knaus W. A., Draper E. A., *et al.* (1985), "APACHE II: a severity of disease classification system", *Crit Care Med*, 13(10), pp. 818-29.

72. Broeker A., Nardecchia M., *et al.* (2019), "Towards precision dosing of vancomycin: a systematic evaluation of pharmacometric models for Bayesian forecasting", *Clinical Microbiology and Infection*, 25(10), pp. 1286.e1-1286.e7.

73. AbuSara A. K., Abdelrahman D. H., *et al.* (2022), "Vancomycin therapeutic monitoring by measured trough concentration versus Bayesian-derived area under the curve in critically ill patients with cancer", *Pharmacol Res Perspect*, 10(1), pp. e00912.

74. Institute Clinical and Laboratory Standards (2019), *Performance standards for Antimicrobial Sucepcibility Testing*

75. Pick A. M., Nystrom K. K. (2014), "Nonchemotherapy drug-induced neutropenia and agranulocytosis: could medications be the culprit?", *J Pharm Pract*, 27(5), pp. 447-52.

76. Katip W., Jaruratanasirikul S., *et al.* (2016), "The pharmacokinetics of vancomycin during the initial loading dose in patients with septic shock", *Infect Drug Resist*, 9, pp. 253-260.

77. Masich A. M., Kalaria S. N., *et al.* (2020), "Vancomycin Pharmacokinetics in Obese Patients with Sepsis or Septic Shock", *Pharmacotherapy*, 40(3), pp. 211-220.

78. Nguyễn Thị Mai Anh (2019), "Phân tích thực trạng sử dụng kháng sinh vancomycin tại Bệnh viện Thanh Nhàn", *Luận văn Thạc sỹ dược học - Đại học Dược Hà Nội*, pp.

79. Sime F. B., Udy A. A., *et al.* (2015), "Augmented renal clearance in critically ill patients: etiology, definition and implications for beta-lactam dose optimization", *Curr Opin Pharmacol*, 24, pp. 1-6.

80. Xiao Q., Zhang H., *et al.* (2022), "Augmented Renal Clearance in Severe Infections-An Important Consideration in Vancomycin Dosing: A Narrative Review", *Front Pharmacol*, 13, pp. 835557.

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

81. Cunio C. B., Uster D. W., *et al.* (2020), "Towards precision dosing of vancomycin in critically ill patients: an evaluation of the predictive performance of pharmacometric models in ICU patients", *Clin Microbiol Infect*, 10.1016/j.cmi.2020.07.005, pp.

82. Chung J., Oh J. M., *et al.* (2011), "Optimal dose of vancomycin for treating methicillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia in critically ill patients", *Anaesth Intensive Care*, 39(6), pp. 1030-7.

83. 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", *Clin Infect Dis*, 52(3), pp. e18-55.

84. Roberts J. A., Taccone F. S., *et al.* (2011), "Vancomycin dosing in critically ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens", *Antimicrob Agents Chemother*, 55(6), pp. 2704-9.

85. Heffernan Aaron, Germano Almir, *et al.* (2019), "Vancomycin population pharmacokinetics for adult patients with sepsis or septic shock: are current dosing regimens sufficient?", *European Journal of Clinical Pharmacology*, 75, pp.

86. He J., Yang Z. T., *et al.* (2020), "A higher dose of vancomycin is needed in critically ill patients with augmented renal clearance", *Transl Androl Urol*, 9(5), pp. 2166-2171.

87. 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.

88. Song K. H., Kim H. B., *et al.* (2015), "Impact of area under the concentration-time curve to minimum inhibitory concentration ratio on vancomycin treatment outcomes in methicillin-resistant Staphylococcus aureus bacteraemia", *Int J Antimicrob Agents*, 46(6), pp. 689-95.

89. Matsumoto K., Oda K., *et al.* (2022), "Clinical Practice Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin in the Framework of Model-Informed Precision Dosing: A Consensus Review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring", *Pharmaceutics*, 14(3), pp.

90. 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.

91. 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.

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

92. Aljefri D. M., Avedissian S. N., *et al.* (2019), "Vancomycin Area Under the Curve and Acute Kidney Injury: A Meta-analysis", *Clin Infect Dis*, 69(11), pp. 1881-1887.

93. Chavada R., Ghosh N., *et al.* (2017), "Establishment of an AUC(0-24) Threshold for Nephrotoxicity Is a Step towards Individualized Vancomycin Dosing for Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia", *Antimicrob Agents Chemother*, 61(5), pp.

94. Udy A. A., Dulhunty J. M., *et al.* (2017), "Association between augmented renal clearance and clinical outcomes in patients receiving β-lactam antibiotic therapy by continuous or intermittent infusion: a nested cohort study of the BLING-II randomised, placebo-controlled, clinical trial", *Int J Antimicrob Agents*, 49(5), pp. 624-630.

95. Udy A. A., Baptista J. P., *et al.* (2014), "Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations*", *Crit Care Med*, 42(3), pp. 520-7.

96. Huttner A., Von Dach E., *et al.* (2015), "Augmented renal clearance, low β-lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: an observational prospective cohort study", *Int J Antimicrob Agents*, 45(4), pp. 385-92.

97. Ruiz S., Minville V., *et al.* (2015), "Screening of patients with augmented renal clearance in ICU: taking into account the CKD-EPI equation, the age, and the cause of admission", *Ann Intensive Care*, 5(1), pp. 49.

98. Minkutė R., Briedis V., *et al.* (2013), "Augmented renal clearance--an evolving risk factor to consider during the treatment with vancomycin", *J Clin Pharm Ther*, 38(6), pp. 462-7.

99. Fuster-Lluch O., Gerónimo-Pardo M., *et al.* (2008), "Glomerular hyperfiltration and albuminuria in critically ill patients", *Anaesth Intensive Care*, 36(5), pp. 674-80.

100. Hirai K., Ihara S., *et al.* (2016), "Augmented Renal Clearance in Pediatric Patients With Febrile Neutropenia Associated With Vancomycin Clearance", *Ther Drug Monit*, 38(3), pp. 393-7.

101. Moellering R. C., Jr., Krogstad D. J., *et al.* (1981), "Vancomycin therapy in patients with impaired renal function: a nomogram for dosage", *Ann Intern Med*, 94(3), pp. 343-6.

102. Lake K. D., Peterson C. D. (1985), "A simplified dosing method for initiating vancomycin therapy", *Pharmacotherapy*, 5(6), pp. 340-4.

103. Vandecasteele S. J., De Vriese A. S. (2010), "Recent changes in vancomycin use in renal failure", *Kidney Int*, 77(9), pp. 760-4.

104. Kullar R., Leonard S. N., *et al.* (2011), "Validation of the effectiveness of a vancomycin nomogram in achieving target trough concentrations of 15-20 mg/L

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

suggested by the vancomycin consensus guidelines", *Pharmacotherapy*, 31(5), pp. 441-8.

105. Elyasi S., Khalili H. (2016), "Vancomycin dosing nomograms targeting high serum trough levels in different populations: pros and cons", *Eur J Clin Pharmacol*, 72(7), pp. 777-88.

106. Pea F., Bertolissi M., *et al.* (2002), "TDM coupled with Bayesian forecasting should be considered an invaluable tool for optimizing vancomycin daily exposure in unstable critically ill patients", *Int J Antimicrob Agents*, 20(5), pp. 326-32.

107. Wei Shifeng, Zhang Dongjie, *et al.* (2022), "Population pharmacokinetic model of vancomycin in postoperative neurosurgical patients", *Frontiers in pharmacology*, 13, pp. 1005791-1005791.

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