BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

NGUYỄN THỊ HỒNG NGỌC

PHÂN TÍCH KHẢ NĂNG ƯỚC ĐOÁN NỒNG ĐỘ AMIKACIN TRONG MÁU BẰNG PHƯƠNG PHÁP BAYESIAN TRÊN BỆNH NHÂN ĐIỀU TRỊ TẠI TRUNG TÂM HỒI SỨC TÍCH CỰC - BỆNH VIỆN BẠCH MAI

KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ

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

NGUYỄN THỊ HỒNG NGỌC

Mã sinh viên: 1801505

PHÂN TÍCH KHẢ NĂNG ƯỚC ĐOÁN NỒNG ĐỘ AMIKACIN TRONG MÁU BẰNG PHƯƠNG PHÁP BAYESIAN TRÊN BỆNH NHÂN ĐIỀU TRỊ TẠI TRUNG TÂM HỒI SỨC TÍCH CỰC - BỆNH VIỆN BẠCH MAI

KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ

Người hướng dẫn:

1. PGS.TS. Nguyễn Hoàng Anh

2. TS. Nguyễn Công Tấn

Nơi thực hiện:

1. Trung tâm DI & ADR Quốc gia

2. Trung tâm Hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai

HÀ NỘI – 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 được bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc đến **PGS.TS. Nguyễn Hoàng Anh** và **TS. Vũ Đình Hòa**, hai người thầy đã trực tiếp hướng dẫn, chỉ bảo tận tình và động viên tôi trong suốt quá trình thực hiện và hoàn thành đề tài này.

Tôi xin được gửi lời cảm ơn đến, **PGS.TS. Đặng Quốc Tuấn**, Trưởng khoa Hồi sức tích cực, cùng tập thể lãnh đạo khoa, **GS.TS. Nguyễn Gia Bình**, **TS. Nguyễn Công Tấn**, **ThS. Phạm Thế Thạch** và các bác sĩ, điều dưỡng, học viên Khoa Hồi sức tích cực, Khoa Hóa sinh đã tạo điều kiện và hỗ trợ để nghiên cứu được tiến hành thuận lợi.

Tôi xin chân thành cảm ơn **DS. Nguyễn Đặng Minh Vương, DS. Nguyễn Thị Hà**, Dược sĩ lâm sàng tại Khoa Dược, Bệnh viện Bạch Mai là những anh chị đã giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện đề tài tại Trung tâm HSTC – Bệnh viện Bạch Mai.

Tôi xin trân trọng cảm ơn **PGS.TS. Nguyễn Quỳnh Hoa**, Trưởng Khoa Dược, **ThS. Nguyễn Thu Minh** và các dược sĩ đang làm việc tại đơn vị Dược lâm sàng – Thông tin thuốc, Khoa Dược, Bệnh viện Bạch Mai đã luôn hỗ trợ để nghiên cứu này được tiến hành thuận lợi.

Tôi xin chân thành cảm ơn **ThS. DS. Nguyễn Hoàng Anh (B), DS. Nguyễn Thị Cúc, DS. Nguyễn Trần Nam Tiến** – chuyên viên Trung tâm DI & ADR Quốc gia là những anh chị đã trực tiếp hướng dẫn, tận tình giúp đỡ, động viên và đồng hành cùng tôi trong suốt quá trình thực hiện nghiên cứu và hoàn thành khóa luận này.

Tôi xin cảm ơn các bạn **Hoàng Hải Linh, Nguyễn Thị Hồng Hảo, Tăng Quốc An** và **Trần Thị Hạnh Nguyên** đã luôn nhiệt tình hỗ trợ và giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện nghiên cứu cùng nhau.

Tôi xin cảm ơn người anh **Phan Quang Khải**, chị **Phạm Trần Thu Trang**, chị **Nguyễn Khánh Ngân** và gia đình **VNODIC** đã luôn động viên, sẻ chia, giúp đỡ để tôi có thể vượt qua được những khó khăn, áp lực và hoàn thành được khóa luận này.

Tôi xin cảm ơn các em **Nguyễn Mạnh Hùng, Vương Thảo Ngân, Đặng Thùy Tiên, Trần Như Quỳnh, Hoàng Thị Thảo** và **Bùi Thu Trang** đã luôn nhiệt tình hỗ trợ và giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện nghiên cứu.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban giám hiệu, các thầy cô trường Đại học Dược Hà Nội cùng toàn thể cán bộ đang làm việc tại trung tâm DI & ADR Quốc gia.

Cuối cùng, tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành đến bố mẹ cùng gia đình, những người bạn thân thiết của tôi đã luôn giúp đỡ và động viên tôi trong cuộc sống.

Tôi xin chân thành cảm ơn!

Hà Nội, ngày 05 tháng 06 năm 2023

Sinh viên

Nguyễn Thị Hồng Ngọc

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

MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

DANH MỤC BẢNG

DANH MỤC HÌNH VẼ

ĐẶT VẤN ĐỀ.....1

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN 3

1.1. Tổng quan về nhóm kháng sinh aminoglycosid và amikacin 3

1.1.1. Dược động học.....3

1.1.2. Dược lực học.....4

1.1.3. Mối tương quan dược động học/dược lực học (PK/PD).....6

1.1.4. Lựa chọn đích PK/PD của amikacin trên lâm sàng 8

1.2. Thách thức trong sử dụng amikacin trên bệnh nhân nặng.....11

1.2.1. Ảnh hưởng của vi khuẩn giảm nhạy cảm 11

1.2.2. Các thay đổi trên bệnh nhân nặng ảnh hưởng đến dược động học của amikacin 12

1.3. Triển khai giám sát nồng độ thuốc trong máu (TDM) amikacin trên bệnh nhân nặng 14

1.3.1. Các phương pháp giám sát nồng độ thuốc trong máu (TDM) amikacin14

1.3.2. Triển khai giám sát nồng độ amikacin trong máu tại Bệnh viện Bạch Mai18

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....21

2.1. Đối tượng nghiên cứu 21

2.1.1. Các mô hình dược động học quần thể amikacin.....21

2.1.2. Dữ liệu bệnh nhân ICU 21

2.2. Phương pháp nghiên cứu 22

2.2.1. Phân tích khả năng ước đoán nồng độ amikacin trong máu theo phương pháp Bayesian 22

2.2.2. Đánh giá mức độ tương đồng về khả năng đạt đích PK/PD và chế độ liều khuyến cáo giữa phương pháp TDM dựa trên dược động học bậc một và TDM dựa trên ước đoán Bayesian.....25

2.3. Chỉ tiêu nghiên cứu.....28

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

2.3.1. Phân tích khả năng ước đoán nồng độ amikacin trong máu theo phương pháp Bayesian 28
2.3.2. Đánh giá mức độ tương đồng về khả năng đạt đích PK/PD và chế độ liều khuyến cáo giữa phương pháp TDM dựa trên dược động học bậc một và TDM dựa trên ước đoán Bayesian 30
2.4. Xử lý số liệu 31
2.5. Một số quy ước được sử dụng 31
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 34
3.1. Phân tích khả năng ước đoán nồng độ amikacin trong máu theo phương pháp Bayesian 34
3.1.1. Tổng quan hệ thống các mô hình dược động học quần thể của amikacin trên bệnh nhân ICU 34
3.1.2. Đánh giá khả năng ước đoán của các mô hình dược động học quần thể của amikacin trên bệnh nhân ICU người lớn 42
3.2. Đánh giá mức độ tương đồng về khả năng đạt đích PK/PD và chế độ liều khuyến cáo giữa phương pháp TDM dựa trên dược động học bậc một và TDM dựa trên ước đoán Bayesian 50
3.2.1. Đánh giá khả năng ước đoán nồng độ đỉnh (C_{peak}) dựa trên ước đoán Bayesian một điểm nồng độ so với nồng độ đỉnh thực đo 50
3.2.2. So sánh nồng độ đáy (C_{trough}) ước tính dựa trên ước đoán Bayesian và phương trình dược động học bậc một 52
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN 54
4.1. Phân tích khả năng ước đoán nồng độ amikacin trong máu theo phương pháp Bayesian 54
4.1.1. Tổng quan hệ thống các mô hình dược động học quần thể của amikacin trên bệnh nhân ICU 54
4.1.2. Đánh giá khả năng ước đoán của các mô hình dược động học quần thể của amikacin trên bệnh nhân ICU người lớn 58
4.2. Đánh giá mức độ tương đồng về khả năng đạt đích PK/PD và chế độ liều khuyến cáo giữa phương pháp TDM dựa trên dược động học bậc 1 và TDM dựa trên ước đoán Bayesian. 61

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

4.2.1. Đánh giá khả năng ước đoán nồng độ đỉnh (C_{peak}) dựa trên ước đoán Bayesian một điểm nồng độ so với nồng độ đỉnh thực đo.....61
4.2.2. So sánh nồng độ đáy (C_{trough}) ước tính dựa trên ước đoán Bayesian và phương trình dược động học bậc một.....62
4.3. Những ưu điểm và hạn chế của nghiên cứu 63
KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ.....64
TÀI LIỆU THAM KHẢO.....66
PHỤ LỤC

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

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ABW	Cân nặng hiệu chỉnh (Adjusted Body Weight)
AG	Aminoglycosid
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ARC	Tăng thanh thải thận (Augmented Renal Clearance)
AUC	Diện tích dưới đường cong (Area Under the Curve)
AUC_{0-24}/MIC	Tỷ số giữa diện tích dưới đường cong và nồng độ ức chế tối thiểu
Bias	Độ lệch trung bình
BMI	Chỉ số khối lượng cơ thể (Body Mass Index)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CL	Độ thanh thải (Clearance)
CLCR	Độ thanh thải creatinin (Clearance Creatinin)
CLSI	Viện Chuẩn thức Lâm sàng và Xét nghiệm Hoa Kỳ (Clinical and Laboratory Standards Institute)
CR-KP	*Klebsiella pneumoniae* kháng carbapenem (Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*)
CRRT	Lọc máu liên tục (Continuous Renal Replacement Therapy)
CVVH	Lọc máu liên tục qua đường tĩnh mạch-tĩnh mạch (Continuous Venovenous Hemofiltration)
CVVHDF	Thẩm tách máu liên tục qua đường tĩnh mạch-tĩnh mạch (Continuous Venovemous Hemodiafiltration)
ECMO	Oxy hóa ngoài màng cơ thể (Extracorporeal Membrane Oxygenation)
eGFR	Mức lọc cầu thận ước tính
EUCAST	Ủy ban về Thử Độ nhạy cảm kháng sinh Châu Âu (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility and Prevention)
GOF	Goodness of fits
HSTC	Hồi sức tích cực
IBW	Cân nặng lý tưởng (Ideal Body Weight)
ICU	Đơn vị hồi sức tích cực (Intensive Care Units)
IHD	Lọc máu ngắt quãng (Intermittent Hemodialysis)
MIC	Nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum Inhibitory Concentration)
ODD	Chế độ liều 1 lần/ngày (Once Daily Dosing)
PAE	Tác dụng hậu kháng sinh (Post – antibiotic effect)
pc - VPC	Prediction-corrected Visual Predictive checks
PK	Dược động học (Pharmacokinetics)
PK/PD	Dược động học/Dược lực học (Pharmacokinetics/Pharmacodynamics)
popPK	Dược động học quần thể (Population pharmacokinetics)

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

rBias	Độ lệch tương đối
RMSE	Độ chính xác trung bình
rRMSE	Độ chính xác tương đối
RRT	Phương pháp thay thế thận (Renal Replacement Therapy)
SCr	Nồng độ creatinin huyết thanh
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
TBW	Cân nặng thực (Total Body Weight)
TDM	Giám sát nồng độ thuốc trong máu (Therapeutic Drug Monitoring)
Vd	Thể tích phân bố (Volume of Distribution)

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

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Tổng hợp một số khuyến cáo TDM aminoglycosid trên thế giới 9
Bảng 3.1. Tổng quan về đặc điểm quần thể bệnh nhân trong các nghiên cứu 36
Bảng 3.2. Tổng quan về chiến lược lấy mẫu và định lượng nồng độ amikacin 38
Bảng 3.3. Tổng quan đặc điểm phương pháp xây dựng mô hình và các mô hình được đề xuất 39
Bảng 3.4. Đặc điểm chung của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu 42
Bảng 3.5. Đặc điểm sử dụng amikacin của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu 44
Bảng 3.7. Độ lệch tương đối (rBias) và độ chính xác tương đối (rRMSE) giữa Cpeak ước đoán theo Bayesian một điểm nồng độ và Cpeak thực đo 50
Bảng 3.8. Mức độ đồng thuận giữa C_{peak} ước đoán theo Bayesian một điểm nồng độ và C_{peak} thực đo.....52
Bảng 3.9. Độ lệch trung bình (Bias) và độ chính xác trung bình (RMSE) so sánh C_{trough} ước đoán theo hai phương pháp 52

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

DANH MỤC HÌNH VẼ

Hình 1.1. Toán đồ Hanford hiệu chỉnh liều aminoglycosid 16
Hình 2.1. Quy trình thực hiện tổng quan nghiên cứu 23
Hình 2.2. Quy trình thẩm định các mô hình dược động học quần thể 24
Hình 2.3. Quy trình đánh giá khả năng ước đoán nồng độ đỉnh (Cpeak) dựa trên ước đoán Bayesian một điểm nồng độ 25
Hình 2.4. Quy trình so sánh nồng độ đáy (C_{trough}) ước tính dựa trên ước đoán Bayesian và phương trình dược động học bậc một sử dụng hai điểm nồng độ 26
Hình 3.1. Sơ đồ lựa chọn mẫu nghiên cứu 34
Hình 3.2. Sơ đồ lựa chọn mô hình popPK.....35
Hình 3.3. Đặc điểm nồng độ amikacin trong mẫu nghiên cứu.....45
Hình 3.4. Biểu đồ độ chính xác tương đối (rRMSE) của các mô hình popPK 46
Hình 3.5. Biểu đồ độ lệch tương đối (rBias) của các mô hình popPK.....46
Hình 3.6. Biểu đồ khớp Goodness of fit (GOF) nồng độ quan sát – nồng độ dự đoán của các mô hình popPK 48
Hình 3.7. Biểu đồ pc – VPC của các mô hình popPK.....49
Hình 3.8. Biểu đồ Bland – Altman về mức độ đồng thuận giữa 51

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

ĐẶT VẤN ĐỀ

Amikacin là một kháng sinh thuộc nhóm aminoglycosid thường được sử dụng để điều trị nhiễm trùng Gram âm ở bệnh nhân nhập viện trong các đơn vị chăm sóc đặc biệt (ICU) [24], [51]. Trong vòng một thập kỷ qua, nhiều báo cáo từ khắp nơi trên thế giới đều chỉ ra sự gia tăng các chủng *Enterobacteriaceae (*đặc biệt là *Klebsiella pneumoniae)* đề kháng với carbapenem, trong khi đây là một trong những nhóm kháng sinh dự trữ quan trọng để điều trị nhiễm khuẩn nặng, đe dọa tính mạng [54], [79]. Thực trạng đó đã đưa amikacin trở lại như là một kháng sinh quan trọng trong điều trị các nhiễm khuẩn nặng do các vi khuẩn này [92].

Amikacin là kháng sinh có hiệu quả diệt khuẩn phụ thuộc vào nồng độ, nên việc đạt được tỷ lệ nồng độ đỉnh (C_{peak}) trên tỷ lệ nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) lớn hơn 8 giúp đảm bảo đáp ứng lâm sàng, đồng thời cần lưu ý điều chỉnh khoảng cách giữa các liều dùng để giảm thiểu nguy cơ tích lũy thuốc gây độc tính trên thận [11], [22], [92]. Đặc biệt, sử dụng amikacin trong điều trị nhiễm khuẩn ở bệnh nhân nặng là một vấn đề có nhiều thách thức lớn do tình trạng vi khuẩn giảm nhạy cảm, các thông số dược động học biến thiên lớn giữa các cá thể và tính phức tạp trong lựa chọn chế độ liều nhằm đảm bảo hiệu quả cũng như giảm thiểu độc tính của thuốc [22], [43]. Trong bối cảnh đó, TDM là công cụ hữu ích giúp tối ưu hóa điều trị đồng thời hạn chế độc tính của amikacin [106], [109], [114].

Vào năm 2019, Bệnh viện Bạch Mai đã ban hành "Quy trình giám sát nồng độ thuốc trong máu và hiệu chỉnh liều dùng amikacin trên bệnh nhân người lớn" [4]. Tuy nhiên, chiến lược lấy mẫu trong quy trình còn tồn tại một số hạn chế [3]. Phương pháp này yêu cầu lấy hai mẫu định lượng trong khoảng thời gian định trước, điều này có thể gây bất tiện trong thực hành lâm sàng, đặc biệt tại các môi trường bận rộn và có nhân lực hạn chế như tại các đơn vị HSTC. Thêm vào đó, tính toán C_{trough} theo mô hình được động học một ngăn có thể không hoàn toàn phù hợp với đặc điểm dược động học của amikacin (hai ngăn), đặc biệt trên bệnh nhân nặng, có sự biến động lớn của các thông số dược động học [35], [58]. Việc vận dụng phương pháp ước đoán Bayesian sẽ giúp khắc phục những hạn chế này [67]. Các chương trình của phần mềm ước tính Bayesian cho phép dự đoán liều cho từng cá thể theo đích AUC hoặc nồng độ dựa trên số mẫu giới hạn, thậm chí chỉ là một mẫu [67].

Ước tính Bayesian chính xác nhất khi thời gian lấy mẫu được tối ưu nhằm cung cấp tối đa thông tin về đặc tính dược động học của thuốc trên bệnh nhân và khi mô hình Bayesian tiền định được lựa chọn là mô hình popPK tương đồng với quần thể mục tiêu [7]. Trong 20 năm gần đây, nhiều nghiên cứu đã tiến hành phân tích đặc điểm và xây dựng mô hình dược động học của amikacin trên các quần thể bệnh nhân đặc biệt có đặc

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

điểm dược động học amikacin thay đổi, đặc biệt là bệnh nhân điều trị HSTC [58]. Các mô hình popPK của amikacin cũng đã được ứng dụng trong các phần mềm hiệu chỉnh liều dựa trên mô hình (MIPD) và mang lại nhiều thuận tiện trong hoạt động TDM trong thực hành lâm sàng. Tại Việt Nam, năm 2021, Nguyễn Hoàng Anh và cộng sự đã tiến hành phân tích và xây dựng mô hình dược động học quần thể amikacin trên bệnh nhân HSTC tại Bệnh viện Bạch Mai [2]. Tuy nhiên, mô hình này cùng với các mô hình popPK amikacin quốc tế chưa được tiến hành thẩm định ngoại, đánh giá tính phù hợp và khả năng ước đoán nồng độ trên quần thể bệnh nhân HSTC Việt Nam để có thể ứng dụng vào TDM amikacin trên lâm sàng thông qua ước đoán Bayesian. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài: *"**Phân tích khả năng ước đoán nồng độ amikacin trong máu bằng phương pháp Bayesian trên bệnh nhân điều trị tại Trung tâm Hồi sức tích cực - Bệnh viện Bạch Mai"*** với các mục tiêu sau:

1. Phân tích khả năng ước đoán nồng độ amikacin trong máu theo phương pháp Bayesian.
2. Đánh giá mức độ tương đồng về khả năng đạt đích PK/PD và chế độ liều khuyến cáo giữa phương pháp TDM dựa trên dược động học bậc 1 và TDM dựa trên ước đoán Bayesian.

Kết quả nghiên cứu hy vọng sẽ cung cấp các thông tin cần thiết giúp điều chỉnh tối ưu chế độ liều của amikacin trong điều trị nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn Gram (-) đa kháng ở bệnh nhân nặng tại Trung tâm, góp phần thúc đẩy sử dụng hợp lý loại kháng sinh quan trọng này trong thực hành lâm sàng.

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 bước đầu đánh giá tính phù hợp và khả năng ước đoán của mô hình dược động học quần thể amikacin trên 121 bệnh nhân tại Trung tâm HSTC – Bệnh viện Bạch Mai, chúng tôi rút ra được một số kết luận sau:

1. **Phân tích khả năng ước đoán nồng độ amikacin trong máu theo phương pháp Bayesian.**

Tổng quan hệ thống các mô hình dược động học quần thể của amikacin trên bệnh nhân ICU tại cơ sở dữ liệu Pubmed ghi nhận 138 bài báo, trong đó bốn nghiên cứu được lựa chọn, kết hợp với mô hình của Nguyễn Hoàng Anh (B) (2021) xây dựng trên quần thể bệnh nhân điều trị tại Trung tâm HSTC – Bệnh viện Bạch Mai. Cả năm nghiên cứu đều phân tích mô hình ảnh hưởng hỗn hợp phi tuyến tính, sử dụng phương pháp tham số. Hầu hết các mô hình popPK đều là hai ngăn với các yếu tố ảnh hưởng liên quan đến độ thanh thải creatinin và cân nặng. Các thông số dược động học quần thể khác biệt tương đối lớn giữa các mô hình.

Kết quả thẩm định ngoại năm mô hình dược động học quần thể amikacin đã lựa chọn trên bệnh nhân ICU cho thấy mô hình Nguyễn Hoàng Anh (B) (2021) và Carrié C (2020) là phù hợp nhất với quần thể bệnh nhân điều trị tại Trung tâm HSTC – Bệnh viện Bạch Mai. Đây là hai mô hình được lựa chọn để đánh giá khả năng ước đoán nồng độ amikacin.

2. **Đánh giá mức độ tương đồng về khả năng đạt đích PK/PD và chế độ liều khuyến cáo giữa phương pháp TDM dựa trên dược động học bậc 1 và TDM dựa trên ước đoán Bayesian.**

- Khả năng ước đoán nồng độ đỉnh (C_{peak}) dựa trên ước đoán Bayesian một điểm nồng độ tương đối tốt cho cả hai mô hình Nguyễn Hoàng Anh (B) và Carrie C với rBias lần lượt là 8,75%, 6,55% và rRMSE đều khoảng 30%. Dựa vào nồng độ C_{peak} ước đoán theo hai mô hình popPK, quyết định lâm sàng hiệu chỉnh chế độ liều để đảm bảo đích C_{peak} sẽ tương đồng trên 80% với việc dựa trên nồng độ C_{peak} thực đo.
- Nồng độ đáy ước đoán theo hai phương pháp Bayesian hai điểm nồng độ và phương trình dược động học bậc một có sự khác biệt đáng kể, trong đó, C_{trough} ước đoán theo phương pháp Bayesian hai điểm nồng độ có xu hướng cao hơn C_{trough} ước đoán theo phương trình dược động học bậc một. Cụ thể, so với C_{trough} ước đoán theo phương trình dược động học bậc một, C_{trough} ước đoán theo mô hình Nguyễn Hoàng Anh (B) và Carrie C cho giá trị Bias lần lượt là 0,71; 1,42 mg/L và RMSE khoảng 3 – 3,3 mg/L.

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

B. KIẾN NGHỊ

- Mở rộng nghiên cứu phân tích dược động học của amikacin, thẩm định ngoại mô hình dược động học quần thể và khả năng ước đoán Bayesian trên quần thể bệnh nhân có can thiệp lọc máu, PEX, ECMO tại Trung tâm.
- Tiến hành nghiên cứu đánh giá khả năng ước đoán C_{trough} của phương pháp Bayesian một điểm nồng độ, hai điểm nồng độ và phương trình dược động học bậc một dựa trên so sánh với C_{trough} thực đo.
- Đánh giá khả năng ước đoán nồng độ amikacin bằng các phương pháp Bayes khác trên các mô hình đã được ghi nhận.

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

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

1. Bộ Y Tế (2018), "Dược thư Quốc gia Việt Nam ", pp. 130-132.
2. Nguyễn Hoàng Anh (B) (2021), Phân tích dược động học quần thể và mô phỏng PK/PD của amikacin ở bệnh nhân nặng điều trị tại Khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai, Luận văn tốt nghiệp Thạc sĩ, Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.
3. Nguyễn Hoàng Anh (B), Đỗ Khánh Linh, *et al.* (2021), "Áp dụng chế độ liều cao amikacin trong điều trị nhiễm khuẩn nặng tại Khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu", *Tạp chí Nghiên cứu dược và Thông tin thuốc*, số Đặc biệt (6/2021), pp. 78-184.
4. Bệnh viện Bạch Mai (2019), "Quy trình giám sát nồng độ thuốc trong máu và hiệu chỉnh liều của amikacin trên bệnh nhân người lớn ban hành kèm theo Quyết định số 84/QĐ-BM của Giám đốc Bệnh viện Bạch Mai ngày 04/01/2019", pp.
5. Trần Nhật Minh, Nguyễn Thị Tuyến, *et al.* (2020), "Đặc điểm lâm sàng, vi sinh và phác đồ điều trị nhiễm khuẩn do *Klebsiella pneumoniae* tại Khoa Hồi sức tích cực", *Tạp chí Y học Lâm sàng*, 115 (03-2020), pp. 47-55.
6. Phạm Hồng Nhung, Đào Xuân Cơ, *et al.* (2017), "Tình hình đề kháng kháng sinh của *Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa và Acinetobacter baumannii* phân lập tại khoa Hồi sức tích cực và Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2012-2016", *Tạp chí Y học lâm sàng*, pp. 46.
7. Hoàng Hà Phương (2009), Khảo sát tình hình sử dụng và các thông số dược động học của amikacin tại Trung tâm chống độc, Bệnh viện Bạch Mai, Khóa luận tốt nghiệp dược sĩ, Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.
8. Cao Thị Bích Thảo (2010), Khảo sát và đánh giá tính hiệu quả - an toàn của việc sử dụng amikacin tại Khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Thanh Nhàn, Luận văn tốt nghiệp Thạc sĩ, Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.

Tiếng Anh

9. (SAAGAR) SA expert Advisory Group on Antimicrobial Resistance (2020), Aminoglycosides Clinical Guideline Version 3.0, Australia.
10. Abdul-Aziz M. H., Alffenaar J. C., *et al.* (2020), "Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper()", *Intensive Care Med*, 46(6), pp. 1127-1153.
11. Abdul-Aziz M. H., Alffenaar J. C., *et al.* (2020), "Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper", *Intensive Care Med*, 46(6), pp. 1127-1153.

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

12. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (2012), "Update on good use of injectable aminoglycosides, gentamycin, tobramycin, netilmycin, amikacin. Pharmacological properties, indications, dosage, and mode of administration, treatment monitoring", *Medecine et maladies infectieuses*, 42(7), pp. 301-308.
13. Allou Nicolas, Bouteau Astrid, *et al.* (2016), "Impact of a high loading dose of amikacin in patients with severe sepsis or septic shock", *Annals of intensive care*, 6(1), pp. 1-8.
14. Alobaid Abdulaziz S, Hites Maya, *et al.* (2016), "Effect of obesity on the pharmacokinetics of antimicrobials in critically ill patients: a structured review", *International journal of antimicrobial agents*, 47(4), pp. 259-268.
15. Aréchiga-Alvarado N. A., Medellín-Garibay S. E., *et al.* (2020), "Population Pharmacokinetics of Amikacin Administered Once Daily in Patients with Different Renal Functions", *Antimicrob Agents Chemother*, 64(5), pp.
16. Avent M. L., Rogers B. A., *et al.* (2011), "Current use of aminoglycosides: indications, pharmacokinetics and monitoring for toxicity", *Intern Med J*, 41(6), pp. 441-449.
17. Bates R. D., Nahata M. C. (1994), "Once-daily administration of aminoglycosides", *Ann Pharmacother*, 28(6), pp. 757-766.
18. Bland J. M., Altman D. G. (1986), "Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement", *Lancet*, 1(8476), pp. 307-310.
19. 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.
20. BMJ (2012), Monitoring aminoglycoside level, 1Queen Elizabeth Hospital.
21. Botha F. J., van der Bijl P., *et al.* (1996), "Fluctuation of the volume of distribution of amikacin and its effect on once-daily dosage and clearance in a seriously ill patient", *Intensive Care Med*, 22(5), pp. 443-446.
22. Boyer A., Gruson D., *et al.* (2013), "Aminoglycosides in septic shock: an overview, with specific consideration given to their nephrotoxic risk", *Drug Saf*, 36(4), pp. 217-230.
23. 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.e1281-1286.e1287.
24. Brunton Laurence Chabner Bruce, *et al* (2010), *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12th edition*, McGraw-Hill.

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

25. Carrié C., Delzor F., *et al.* (2020), "Population Pharmacokinetic Study of the Suitability of Standard Dosing Regimens of Amikacin in Critically Ill Patients with Open-Abdomen and Negative-Pressure Wound Therapy", *Antimicrob Agents Chemother*, 64(4), pp.
26. Carrié Cédric, Delzor Faustine, *et al.* (2020), "Are standard dosing regimens of Amikacin suitable in Critically Ill Patients with Open Abdomen and Negative Pressure Wound Therapy? A population pharmacokinetic study", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, pp.
27. Clinical and Laboratory Stadards Institute (CLSI) (2020), "Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing", *CLSI Approved Standard M100-S15*, pp.
28. Cockcroft D. W., Gault M. H. (1976), "Prediction of creatinine clearance from serum creatinine", *Nephron*, 16(1), pp. 31-41.
29. 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*, pp.
30. Dager W. E. (1994), "Aminoglycoside pharmacokinetics: volume of distribution in specific adult patient subgroups", *Ann Pharmacother*, 28(7-8), pp. 944-951.
31. Dasta J. F., Armstrong D. K. (1988), "Variability in aminoglycoside pharmacokinetics in critically ill surgical patients", *Crit Care Med*, 16(4), pp. 327-330.
32. De Winter S., Wauters J., *et al.* (2018), "Higher versus standard amikacin single dose in emergency department patients with severe sepsis and septic shock: a randomised controlled trial", *Int J Antimicrob Agents*, 51(4), pp. 562-570.
33. Delattre I. K., Musuamba F. T., *et al.* (2010), "Population pharmacokinetic modeling and optimal sampling strategy for Bayesian estimation of amikacin exposure in critically ill septic patients", *Ther Drug Monit*, 32(6), pp. 749-756.
34. Delattre Isabelle K, Musuamba Flora T, *et al.* (2010), "Population Pharmacokinetic Modeling and Optimal Sampling Strategy for Bayesian Estimation of Amikacin Exposure in Critically Ill Septic Patients", *Therapeutic Drug Monitoring*, 32(6), pp. 749-756.
35. Duong A., Simard C., *et al.* (2021), "Aminoglycosides in the Intensive Care Unit: What Is New in Population PK Modeling?", *Antibiotics (Basel)*, 10(5), pp.
36. Fisman D. N., Kaye K. M. (2000), "Once-daily dosing of aminoglycoside antibiotics", *Infect Dis Clin North Am*, 14(2), pp. 475-487.

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

37. Freeman C. D., Nicolau D. P., *et al.* (1997), "Once-daily dosing of aminoglycosides: review and recommendations for clinical practice", *J Antimicrob Chemother*, 39(6), pp. 677-686.
38. Gálvez R., Luengo C., *et al.* (2011), "Higher than recommended amikacin loading doses achieve pharmacokinetic targets without associated toxicity", *Int J Antimicrob Agents*, 38(2), pp. 146-151.
39. Gálvez Ricardo, Luengo Cecilia, *et al.* (2011), "Higher than recommended amikacin loading doses achieve pharmacokinetic targets without associated toxicity", *International journal of antimicrobial agents*, 38(2), pp. 146-151.
40. Garraffo R., Drugeon H. B., *et al.* (1990), "Determination of optimal dosage regimen for amikacin in healthy volunteers by study of pharmacokinetics and bactericidal activity", *Antimicrob Agents Chemother*, 34(4), pp. 614-621.
41. Goutelle S., Alloux C., *et al.* (2021), "To Estimate or to Forecast? Lessons From a Comparative Analysis of Four Bayesian Fitting Methods Based on Nonparametric Models", *Ther Drug Monit*, 43(4), pp. 461-471.
42. Hahn J, Choi JH, *et al.* (2017), "Pharmacokinetic changes of antibiotic, antiviral, antituberculosis and antifungal agents during extracorporeal membrane oxygenation in critically ill adult patients", *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 42(6), pp. 661-671.
43. Heffernan A. J., Sime F. B., *et al.* (2018), "How to optimize antibiotic pharmacokinetic/pharmacodynamics for Gram-negative infections in critically ill patients", *Curr Opin Infect Dis*, 31(6), pp. 555-565.
44. 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.
45. Ibrahim R. B., Liu C., *et al.* (2007), "Drug removal by plasmapheresis: an evidence-based review", *Pharmacotherapy*, 27(11), pp. 1529-1549.
46. Inker L. A., Eneanya N. D., *et al.* (2021), "New Creatinine- and Cystatin C-Based Equations to Estimate GFR without Race", *N Engl J Med*, 385(19), pp. 1737-1749.
47. Kassim Ali, Omuse Geoffrey, *et al.* (2016), "Comparison of Clinical Laboratory Standards Institute and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing guidelines for the interpretation of antibiotic susceptibility at a University teaching hospital in Nairobi, Kenya: a cross-sectional study", *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 15(1), pp. 1-7.

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

48. Kastner C., Armitage J., *et al.* (2006), "The Charlson comorbidity score: a superior comorbidity assessment tool for the prostate cancer multidisciplinary meeting", *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 9(3), pp. 270-274.
49. Knaus W. A., Draper E. A., *et al.* (1985), "APACHE II: a severity of disease classification system", *Crit Care Med*, 13(10), pp. 818-829.
50. Kontopidou F., Giamarellou H., *et al.* (2014), "Infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among patients in intensive care units in Greece: a multi-centre study on clinical outcome and therapeutic options", *Clin Microbiol Infect*, 20(2), pp. O117-123.
51. Krause K. M., Serio A. W., *et al.* (2016), "Aminoglycosides: An Overview", *Cold Spring Harb Perspect Med*, 6(6), pp.
52. Krzych Ł J., Czok M., *et al.* (2020), "Is Antimicrobial Treatment Effective During Therapeutic Plasma Exchange? Investigating the Role of Possible Interactions", *Pharmaceutics*, 12(5), pp.
53. Li Lu, Li Xin, *et al.* (2020), "Recommendation of antimicrobial dosing optimization during continuous renal replacement therapy", *Frontiers in pharmacology*, 11, pp. 786.
54. Logan L. K., Weinstein R. A. (2017), "The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace", *J Infect Dis*, 215(suppl_1), pp. S28-s36.
55. Mahmoudi L, Mohammadpour AH, *et al.* (2013), "Influence of sepsis on higher daily dose of amikacin pharmacokinetics in critically ill patients", *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17(3), pp. 285-291.
56. Mahmoudi L., Mohammadpour A. H., *et al.* (2013), "Influence of sepsis on higher daily dose of amikacin pharmacokinetics in critically ill patients", *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17(3), pp. 285-291.
57. Marik P. E. (1993), "Aminoglycoside volume of distribution and illness severity in critically ill septic patients", *Anaesth Intensive Care*, 21(2), pp. 172-173.
58. Marsot A., Guilhaumou R., *et al.* (2017), "Amikacin in Critically Ill Patients: A Review of Population Pharmacokinetic Studies", *Clin Pharmacokinet*, 56(2), pp. 127-138.
59. Marsot A., Hraiech S., *et al.* (2020), "Aminoglycosides in critically ill patients: which dosing regimens for which pathogens?", *Int J Antimicrob Agents*, 56(4), pp. 106124.

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

60. Nezic L., Derungs A., *et al.* (2014), "Therapeutic drug monitoring of once daily aminoglycoside dosing: comparison of two methods and investigation of the optimal blood sampling strategy", *Eur J Clin Pharmacol*, 70(7), pp. 829-837.
61. Nicolau D. P., Freeman C. D., *et al.* (1995), "Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients", *Antimicrob Agents Chemother*, 39(3), pp. 650-655.
62. Palmeira Josman Dantas, Ferreira Helena (2019), "CLSI–EUCAST: Comparison of antibiotic-susceptibility profile of *Enterobacteriaceae* of animal origin according to the standards", *Acta microbiologica et immunologica Hungarica*, 66(4), pp. 413-422.
63. Paul M., Carrara E., *et al.* (2022), "European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine)", *Clin Microbiol Infect*, 28(4), pp. 521-547.
64. Pea Federico, Viale Pierluigi, *et al.* (2007), "Pharmacokinetic considerations for antimicrobial therapy in patients receiving renal replacement therapy", *Clinical pharmacokinetics*, 46(12), pp. 997-1038.
65. Pérez-Blanco J. S., Sáez Fernández E. M., *et al.* (2021), "Evaluation of Current Amikacin Dosing Recommendations and Development of an Interactive Nomogram: The Role of Albumin", *Pharmaceutics*, 13(2), pp.
66. Pistolesi Valentina, Morabito Santo, *et al.* (2019), "A guide to understanding antimicrobial drug dosing in critically ill patients on renal replacement therapy", *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 63(8), pp.
67. Prins J. M., Weverling G. J., *et al.* (1996), "Validation and nephrotoxicity of a simplified once-daily aminoglycoside dosing schedule and guidelines for monitoring therapy", *Antimicrob Agents Chemother*, 40(11), pp. 2494-2499.
68. Queensland Health (2018), "Aminoglycoside Dosing in Adults", Retrieved 20/07/2021, from www.health.qld.gov.au/.
69. Reed R. L., 2nd, Ericsson C. D., *et al.* (1992), "The pharmacokinetics of prophylactic antibiotics in trauma", *J Trauma*, 32(1), pp. 21-27.
70. Reimann I. R., Meier-Hellmann A., *et al.* (2003), "Monitoring of a single post-infusion blood sample to estimate the actual peak and trough concentration of tobramycin in critically ill patients", *Exp Toxicol Pathol*, 54(5-6), pp. 493-498.
71. Roberts J. A., Abdul-Aziz M. H., *et al.* (2014), "Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions", *Lancet Infect Dis*, 14(6), pp. 498-509.

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

72. Roberts J. A., Lipman J. (2009), "Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient", *Crit Care Med*, 37(3), pp. 840-851; quiz 859.
73. Roberts J. A., Lipman J. (2006), "Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis", *Clin Pharmacokinet*, 45(8), pp. 755-773.
74. Roger C., Louart B., *et al.* (2021), "An international survey on aminoglycoside practices in critically ill patients: the AMINO III study", *Ann Intensive Care*, 11(1), pp. 49.
75. Roger C., Nucci B., *et al.* (2016), "Impact of 30 mg/kg amikacin and 8 mg/kg gentamicin on serum concentrations in critically ill patients with severe sepsis", *J Antimicrob Chemother*, 71(1), pp. 208-212.
76. Ronchera-Oms C. L., Tormo C., *et al.* (1995), "Expanded gentamicin volume of distribution in critically ill adult patients receiving total parenteral nutrition", *J Clin Pharm Ther*, 20(5), pp. 253-258.
77. Ryan A. C., Carland J. E., *et al.* (2021), "Evaluation of amikacin use and comparison of the models implemented in two Bayesian forecasting software packages to guide dosing", *Br J Clin Pharmacol*, 87(3), pp. 1422-1431.
78. Sawchuk R. J., Zaske D. E. (1976), "Pharmacokinetics of dosing regimens which utilize multiple intravenous infusions: gentamicin in burn patients", *J Pharmacokinet Biopharm*, 4(2), pp. 183-195.
79. Services U.S. Department of Health and Human (2013), Centers for Disease Control and Prevention- Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013.
80. Sheiner L. B., Beal S. L. (1981), "Some suggestions for measuring predictive performance", *J Pharmacokinet Biopharm*, 9(4), pp. 503-512.
81. Šíma Martin, Hartinger Jan, *et al.* (2018), "Estimation of once-daily amikacin dose in critically ill adults", *Journal of Chemotherapy*, 30(1), pp. 37-43.
82. Stanford Health Care (2019), "Aminoglycoside Dosing Guideline", Retrieved 20/07/2021, from https://med.stanford.edu
83. Taccone F. S., Laterre P. F., *et al.* (2010), "Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock", *Crit Care*, 14(2), pp. R53.
84. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (2020), "Breakpoint table for interpretation of MICs and zone diameter", pp.
85. Tod M. M., Padoin C., *et al.* (2001), "Individualising aminoglycoside dosage regimens after therapeutic drug monitoring: simple or complex pharmacokinetic methods?", *Clin Pharmacokinet*, 40(11), pp. 803-814.

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

86. Tsai D., Lipman J., *et al.* (2015), "Pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations for the optimization of antimicrobial delivery in the critically ill", *Curr Opin Crit Care*, 21(5), pp. 412-420.
87. Turnidge J. (2003), "Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides", *Infect Dis Clin North Am*, 17(3), pp. 503-528, v.
88. Urban A. W., Craig W. A. (1997), "Daily dosage of aminoglycosides", *Curr Clin Top Infect Dis*, 17, pp. 236-255.
89. van Lent-Evers N. A., Mathôt R. A., *et al.* (1999), "Impact of goal-oriented and model-based clinical pharmacokinetic dosing of aminoglycosides on clinical outcome: a cost-effectiveness analysis", *Ther Drug Monit*, 21(1), pp. 63-73.
90. Vardakas Konstantinos Z, Matthaiou Dimitrios K, *et al.* (2015), "Characteristics, risk factors and outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections in the intensive care unit", *Journal of Infection*, 70(6), pp. 592-599.
91. Vincent J. L., Moreno R., *et al.* (1996), "The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine", *Intensive Care Med*, 22(7), pp. 707-710.
92. Zavascki A. P., Klee B. O., *et al.* (2017), "Aminoglycosides against carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae* in the critically ill: the pitfalls of aminoglycoside susceptibility", *Expert Rev Anti Infect Ther*, 15(6), pp. 519-526.
93. A. Bauer L. (2008), "The aminoglycosides antibiotics, in Applied Clinical Pharmacokinetics", *Bauer L. A., Editors, McGraw-Hill Medical*, pp. 97-206.
94. Aréchiga-Alvarado Norma A, Medellín-Garibay Susanna E, *et al.* (2020), "Population pharmacokinetics of amikacin administered once daily in patients with different renal functions", *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 64(5), pp.
95. Barclay Murray L, Begg Evan J (2001), "Aminoglycoside adaptive resistance", *Drugs*, 61(6), pp. 713-721.
96. Bland Christopher M, Pai Manjunath P, *et al.* (2018), "Reappraisal of contemporary pharmacokinetic and pharmacodynamic principles for informing aminoglycoside dosing", *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 38(12), pp. 1229-1238.
97. Brunton Laurence, Chabner Bruce, *et al.* (2010), "Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics ", *McGraw-Hill MEDICAL*, pp. 1506-1521.

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

98. Eliopoulos George M, Drusano George L, *et al.* (2007), "Back to the future: using aminoglycosides again and how to dose them optimally", *Clinical Infectious Diseases*, 45(6), pp. 753-760.
99. Frimodt-Møller Niels (2002), "How predictive is PK/PD for antibacterial agents?", *International journal of antimicrobial agents*, 19(4), pp. 333-339.
100. Garneau-Tsodikova Sylvie, Labby Kristin J (2016), "Mechanisms of resistance to aminoglycoside antibiotics: overview and perspectives", *Medchemcomm*, 7(1), pp. 11-27.
101. Goodman L.S. Hardman J.G., Limbird L.E., Gilman A.G. (2001), "Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics", *McGraw-Hill*, pp.
102. Krause Kevin M, Serio Alisa W, *et al.* (2016), "Aminoglycosides: an overview", *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 6(6), pp. a027029.
103. Mouton Johan W, Jacobs Nico, *et al.* (2005), "Pharmacodynamics of tobramycin in patients with cystic fibrosis", *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 52(2), pp. 123-127.
104. Nightingale Charles H., Ambrose Paul G., *et al.* (2003), "Antimicrobial Pharmacodynamics in Theory and Clinical Practice", *2th edition*, pp. 147-177.
105. Pérez-Blanco Jonás Samuel, Sáez Fernández Eva María, *et al.* (2021), "Evaluation of Current Amikacin Dosing Recommendations and Development of an Interactive Nomogram: The Role of Albumin", *Pharmaceutics*, 13(2), pp. 264.
106. Queensland Health (2018), "Aminoglycoside Dosing in Adults", pp.
107. Reviews Lippincott's Illustrated "Pharmacology 5th edition", pp. 399-401.
108. Roberts Jason A, Lipman Jeffrey (2009), "Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient", *Critical care medicine*, 37(3), pp. 840-851.
109. Ryan Alice C, Carland Jane E, *et al.* (2021), "Evaluation of amikacin use and comparison of the models implemented in two Bayesian forecasting software packages to guide dosing", *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(3), pp. 1422-1431.
110. Santé Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de (2012), "Update on good use of injectable aminoglycosides, gentamycin, tobramycin, netilmycin, amikacin. Pharmacological properties, indications, dosage, and mode of administration, treatment monitoring", *Medecine et maladies infectieuses*, 42(7), pp. 301-308.
111. Scaglione Francesco, Paraboni Luca (2008), "Pharmacokinetics/pharmacodynamics of antibacterials in the Intensive Care Unit:

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

setting appropriate dosing regimens", *International journal of antimicrobial agents*, 32(4), pp. 294-301. e297.

112. Smith Patrick F, Ballow Charles H, *et al.* (2001), "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aztreonam and tobramycin in hospitalized patients", *Clinical therapeutics*, 23(8), pp. 1231-1244.
113. Stanford Health Care (2019), "Aminoglycoside Dosing Guideline", pp.
114. Taccone Fabio Silvio, Laterre Pierre-François, *et al.* (2010), "Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock", *Critical care*, 14(2), pp. 1-10.
115. Therapeutic Guidelines (2021), "Principles of aminoglycoside use", pp.
116. Turnidge John (2003), "Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides", *Infectious Disease Clinics*, 17(3), pp. 503-528.
117. Velissaris Dimitrios, Karamouzos Vasilios, *et al.* (2014), "Pharmacokinetic changes and dosing modification of aminoglycosides in critically ill obese patients: a literature review", *Journal of clinical medicine research*, 6(4), pp. 227.
118. Fiedler-Kelly Joel S. Owen Jill (2014), *Introduction to Population Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Analysis with Nonlinear Mixed Effects Models*, John Wiley & Sons, Inc.

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