

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI



LÊ THỊ HỒNG ANH

PHÂN TÍCH KẾT QUẢ TRIỂN KHAI QUY  
TRÌNH HIỆU CHỈNH LIỀU VANCOMYCIN  
THÔNG QUA GIÁM SÁT NỒNG ĐỘ  
THUỐC TRONG MÁU TẠI KHOA ĐIỀU  
TRỊ HÓA CHẤT H7, VIỆN HUYẾT HỌC –  
TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

LUẬN VĂN THẠC SĨ

HÀ NỘI – 2024

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

LÊ THỊ HỒNG ANH

PHÂN TÍCH KẾT QUẢ TRIỂN KHAI QUY  
TRÌNH HIỆU CHỈNH LIỀU VANCOMYCIN  
THÔNG QUA GIÁM SÁT NỒNG ĐỘ  
THUỐC TRONG MÁU TẠI KHOA ĐIỀU  
TRỊ HÓA CHẤT H7, VIỆN HUYẾT HỌC –  
TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

LUẬN VĂN THẠC SĨ DƯỢC HỌC

CHUYÊN NGÀNH: DƯỢC LÝ VÀ DƯỢC LÂM SÀNG

MÃ SỐ: 8720205

Người hướng dẫn khoa học: PGS.TS. Nguyễn Hà Thanh

PGS.TS Vũ Đình Hòa

HÀ NỘI – 2024

## LỜI CẢM ƠN

Lời đầu tiên, tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành đến **PGS.TS. Nguyễn Hà Thanh**, Viện trưởng Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương, người đã dìu dắt, chỉ dẫn và hỗ trợ cho tôi trong quá trình thực hiện đề tài, là người đã luôn động viên, khích lệ, tạo điều kiện cho các dược sĩ lâm sàng trong quá trình làm việc tại Viện.

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 đề tài.

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, người Thầy đã luôn tận tâm với tôi, 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 **TS.DS. Vũ Duy Hồng** – Trưởng Khoa Dược, **DS. CKII. Nguyễn Duy Tân**, **DS. Trần Duy Anh**, **DS. Trần Thị Thu Hà**, các Dược sĩ trong Bộ phận Dược lâm sàng cũng như tập thể Khoa Dược – Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương đã luôn ủng hộ, tạo điều kiện và hỗ trợ cho tôi trong quá trình học tập và thực hiện nghiên cứu.

Tôi xin chân thành cảm ơn **ThS.BS. Nguyễn Quốc Nhật** – Phó Trưởng khoa Điều trị hóa chất H7 cùng các bác sĩ, điều dưỡng, học viên đang làm việc và nghiên cứu tại khoa, lãnh đạo và các cán bộ nhân viên Khoa Hóa sinh, Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương đã tạo điều kiện để nghiên cứu được tiến hành thuận lợi.

Tôi xin chân thành cảm ơn **DS. Nguyễn Thị Cúc**, **DS. Hoàng Hải Linh** và các anh chị **chuyên viên** – **Trung tâm DI & ADR Quốc gia**, là những người đã luôn đồng hành, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình thực hiện nghiên cứu.

Tôi xin gửi lời cảm ơn tới **Ban Giám hiệu** Trường Đại học Dược Hà Nội, **Phòng Sau đại học**, các **Thầy, Cô các chuyên ngành** đã luôn tạo điều kiện và truyền đạt kiến thức, kỹ năng cho công việc chuyên môn qua chương trình đào tạo tại Trường.

Cuối cùng, tôi xin bày tỏ lòng cảm ơn sâu sắc tới **gia đình và bạn bè**, là những người đã luôn động viên giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và trong cuộc sống.

Tôi xin chân thành cảm ơn!

Hà Nội, ngày 28 tháng 3 năm 2024

Học viên

Lê Thị Hồng Anh



## MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CHỮ VIẾT TẮT

DANH MỤC CÁC BẢNG

DANH MỤC CÁC HÌNH

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN.....</b>	<b>3</b>
<b>1.1. Tổng quan về kháng sinh vancomycin .....</b>	<b>3</b>
<i>1.1.1. Đặc điểm dược động học.....</i>	<i>3</i>
<i>1.1.2. Đặc điểm dược lực học .....</i>	<i>4</i>
<i>1.1.2.1. Cơ chế tác dụng.....</i>	<i>4</i>
<i>1.1.2.2. Phổ tác dụng .....</i>	<i>4</i>
<i>1.1.3. Tác dụng không mong muốn của vancomycin.....</i>	<i>4</i>
<b>1.2. Thay đổi sinh lý bệnh trên bệnh nhân mắc bệnh máu ác tính ảnh hưởng đến dược động học của vancomycin .....</b>	<b>7</b>
<i>1.2.1. Tăng thanh thải thận .....</i>	<i>7</i>
<i>1.2.2. Sốt giảm bạch cầu trung tính .....</i>	<i>8</i>
<i>1.2.3. Tổn thương thận cấp (AKI).....</i>	<i>10</i>
<b>1.3. Đặc điểm nhiễm trùng trên bệnh nhân mắc bệnh máu ác tính .....</b>	<b>11</b>
<i>1.3.1. Các yếu tố nguy cơ của nhiễm trùng trên bệnh nhân mắc bệnh máu ác tính .....</i>	<i>11</i>
<i>1.3.2. Đặc điểm nhiễm trùng và các căn nguyên vi khuẩn thường gặp trên bệnh nhân có bệnh máu ác tính .....</i>	<i>12</i>
<i>1.3.3. Thách thức trong điều trị nhiễm trùng trên bệnh nhân có bệnh máu ác tính do vi khuẩn giảm nhạy cảm.....</i>	<i>14</i>
<b>1.4. Ứng dụng PK/PD trong tối ưu hóa điều trị vancomycin .....</b>	<b>14</b>
<i>1.4.1. Chỉ số PK/PD của vancomycin trong điều trị.....</i>	<i>14</i>
<i>1.4.2. Phương pháp giám sát AUC theo ước đoán Bayesian .....</i>	<i>15</i>
<b>1.5. Giới thiệu về Khoa điều trị hóa chất (H7), Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương.....</b>	<b>17</b>

<b>CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>19</b>
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	19
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn .....	19
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	19
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	19
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu .....	19
2.2.2. Thuốc sử dụng trong nghiên cứu.....	19
2.2.3. Quy trình giám sát nồng độ thuốc trong máu và hiệu chỉnh liều vancomycin trên bệnh nhân trưởng thành tại bệnh viện.....	20
2.2.4. Quy trình định lượng vancomycin .....	23
2.3. Nội dung và chỉ tiêu nghiên cứu.....	23
2.3.1. Mục tiêu 1: Phân tích đặc điểm bệnh nhân, đặc điểm sử dụng thuốc và hiệu chỉnh liều vancomycin trên bệnh nhân người lớn điều trị tại khoa Điều trị Hóa chất H7, Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu dựa trên AUC theo ước đoán Bayes. ....	23
2.3.1.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu.....	23
2.3.1.2. Đặc điểm triển khai TDM vancomycin theo AUC trên bệnh nhân người lớn tại Khoa Điều trị hóa chất H7.....	24
2.3.2. Mục tiêu 2: Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng đạt đích AUC của vancomycin tại lần định lượng đầu tiên khi áp dụng quy trình TDM theo Bayes. ....	26
2.4. Phương pháp thu thập và xử lý số liệu.....	27
2.4.1. Phương pháp thu thập số liệu .....	27
2.4.2. Phân tích và xử lý số liệu.....	27
<b>CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>29</b>
3.1. Phân tích đặc điểm bệnh nhân, đặc điểm sử dụng thuốc và hiệu chỉnh liều vancomycin trên bệnh nhân người lớn tại khoa Điều trị hóa chất H7, Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu dựa trên AUC theo ước đoán Bayes.....	29
3.1.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu .....	29

<i>3.1.2. Đặc điểm triển khai TDM vancomycin theo AUC trên bệnh nhân người lớn tại khoa điều trị hóa chất H7.....</i>	<i>32</i>
<b>3.2. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng đạt đích AUC tại lần định lượng đầu tiên khi áp dụng quy trình TDM theo Bayes.....</b>	<b>37</b>
<i>3.2.1. So sánh sự khác biệt về thông số dược động học và giá trị AUC theo một số đặc điểm của bệnh nhân.....</i>	<i>37</i>
<i>3.2.2. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng AUC dưới 400 mg.h/L so với AUC trên 400 mg.h/L ở lần định lượng đầu tiên.....</i>	<i>40</i>
<b>CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN.....</b>	<b>43</b>
<b>4.1. Phân tích đặc điểm bệnh nhân, đặc điểm sử dụng thuốc và hiệu chỉnh liều vancomycin trên bệnh nhân người lớn tại khoa Điều trị hóa chất H7, Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu dựa trên AUC theo ước đoán Bayes.....</b>	<b>43</b>
<i>4.1.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu .....</i>	<i>43</i>
<i>4.1.2. Đặc điểm sử dụng vancomycin trong nghiên cứu.....</i>	<i>44</i>
<i>4.1.3. Đặc điểm giám sát nồng độ vancomycin trong máu và hiệu chỉnh liều.....</i>	<i>46</i>
<b>4.2. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng đạt đích AUC ở lần định lượng đầu tiên khi áp dụng quy trình TDM theo Bayes.....</b>	<b>48</b>
<i>4.2.1. Sự khác biệt về thông số dược động học và giá trị AUC tùy theo một số đặc điểm bệnh nhân.....</i>	<i>49</i>
<i>4.2.2. Kết quả phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng AUC dưới 400 mg.h/L so với AUC trên 400 mg.h/L ở lần định lượng đầu tiên .....</i>	<i>51</i>
<b>4.3. Một số ưu điểm và hạn chế của nghiên cứu.....</b>	<b>54</b>
<b>KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT .....</b>	<b>55</b>
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CHỮ VIẾT TẮT

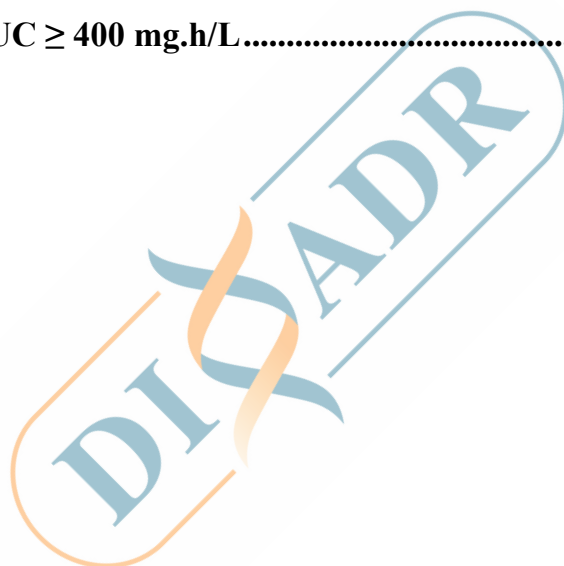
<b>95% CI</b>	95% confident interval – Khoảng tin cậy 95%
<b>ABVD</b>	Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine
<b>AKI</b>	Tổn thương thận cấp (Acute Kidney Injury)
<b>AKIN</b>	Phân loại mức độ tổn thương thận cấp (Acute Kidney Injury Network)
<b>AML</b>	Lơ xê mi tủy cấp (bệnh bạch cầu cấp dòng tủy) (Acute myelogenous leukemia)
<b>ALL</b>	Lơ xê mi lympho cấp (bệnh bạch cầu cấp dòng lympho) (Acute lymphoblastic leukemia)
<b>ASHP</b>	Hội Dược sỹ trong hệ thống Y tế Hoa Kỳ (American Society of Health-System Pharmacists)
<b>ARC</b>	Tăng thanh thải thận (Augmented renal clearance)
<b>AUC</b>	Diện tích dưới đường cong (Area Under the Curve)
<b>AUC<sub>24h</sub></b>	Diện tích dưới đường cong 24 giờ
<b>AUC/MIC</b>	Tỷ số giữa diện tích dưới đường cong trên nồng độ ức chế tối thiểu
<b>BCTT</b>	Bạch cầu trung tính
<b>BEACOPP</b>	Bleomycin, Etoposide, Adriamycin, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, Prednison
<b>BMD</b>	Phương pháp canh thang vi pha loãng (Broth microdilution)
<b>BMI</b>	Chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index)
<b>CML</b>	Lơ xê mi tủy mạn (bệnh bạch cầu mạn dòng tủy) (Chronic myeloid leukemia)
<b>CLL</b>	Lơ xê mi lympho mạn (bệnh bạch cầu mạn dòng lympho) (Chronic Lymphocytic Leukemia)
<b>CLcr</b>	Độ thanh thải creatinin (Creatinine Clearance)
<b>CLvan</b>	Độ thanh thải vancomycin (Vancomycin Clearance)
<b>CMML</b>	Lơ xê mi tủy - mono mạn (bệnh bạch cầu mạn dòng tủy - mono) (Chronic Myelo-Monocytic Leukemia)



<b>Cpeak</b>	Nồng độ đỉnh (peak concentration)
<b>Ctrough</b>	Nồng độ đáy (trough concentration)
<b>IDSA</b>	Hội Truyền nhiễm Hoa Kỳ (Infectious Diseases Society of America)
<b>ECOG</b>	Điểm đánh giá mức độ hoạt động cơ thể (Eastern Cooperative Oncology Group)
<b>FC</b>	Fludarabine, Cyclophosphamide
<b>FCR</b>	Fludarabine, Cyclophosphamide, Rituximab
<b>Hyper CVAD</b>	Cyclophosphamide, Methotrexate, Doxorubicine, Vincristine, Dexamethasone, Cytarabine
<b>KDIGO</b>	Hội Thận học quốc tế (Kidney disease: Improving Global Outcomes)
<b>MIC</b>	Nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum inhibitory concentration)
<b>MIPD</b>	Định liều chính xác theo mô hình (Model-informed precision dosing)
<b>MRSA</b>	Tụ cầu vàng kháng methicillin (Methicillin resistant <i>Staphylococcus aureus</i> )
<b>MRSE</b>	<i>Staphylococcus epidermidis</i> kháng methicillin
<b>PK</b>	Dược động học (Pharmacokinetics)
<b>PK/PD</b>	Chỉ số Dược động học/ Dược lực học
<b>RIFLE</b>	Đánh giá mức độ suy thận: Nguy cơ, tổn thương, suy, mất chức năng, giai đoạn cuối (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, and End-stage kidney disease)
<b>Scr</b>	Nồng độ creatinin huyết thanh (Serum creatinine)
<b>SIDP</b>	Hội Dược sỹ trong lĩnh vực các bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (Society of Infectious Diseases Pharmacists)
<b>TDM</b>	Giám sát nồng độ thuốc trong máu (Therapeutic Drug Monitoring)
<b>VRE</b>	Cầu khuẩn ruột kháng vancomycin (Vancomycin resistant <i>Enterococci</i> )

## DANH MỤC CÁC BẢNG

<b>Bảng 2.1. Bảng tính liều nạp theo cân nặng của bệnh nhân .....</b>	<b>21</b>
<b>Bảng 2.2. Chế độ liều cụ thể theo độ thanh thải creatinin và cân nặng bệnh nhân .....</b>	<b>21</b>
<b>Bảng 3.1. Đặc điểm của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu.....</b>	<b>30</b>
<b>Bảng 3.2. Đặc điểm sử dụng vancomycin trong mẫu nghiên cứu.....</b>	<b>32</b>
<b>Bảng 3.3. Đặc điểm TDM và hiệu chỉnh liều vancomycin.....</b>	<b>34</b>
<b>Bảng 3.4. So sánh độ thanh thải vancomycin và AUC theo một số đặc điểm của bệnh nhân.....</b>	<b>37</b>
<b>Bảng 3.5: Kết quả phân tích các yếu tố liên quan đến khả năng AUC &lt; 400 mg.h/L so với AUC ≥ 400 mg.h/L.....</b>	<b>42</b>



## DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 2.1. Tóm tắt quy trình giám sát nồng độ vancomycin dựa trên AUC.....	20
Hình 3.1. Sơ đồ lựa chọn mẫu nghiên cứu .....	29
Hình 3.2. Tương quan giữa tổng liều duy trì vancomycin hàng ngày và độ thanh thải creatinin nền.....	33
Hình 3.3. Phân bố giá trị AUC sau các lần hiệu chỉnh liều .....	35
Hình 3.4. Xác suất đạt đích AUC từ 400 – 600 mg.h/L tích lũy theo các lần định lượng. ....	36
Hình 3.5. Độ thanh thải vancomycin và giá trị AUC giữa hai nhóm từ 60 tuổi trở lên và dưới 60 tuổi.....	38
Hình 3.6. Độ thanh thải vancomycin và giá trị AUC giữa hai nhóm có độ thanh thải creatinin từ 90 mL/phút trở lên và dưới 90 mL/phút .....	39
Hình 3.7. Độ thanh thải vancomycin và giá trị AUC giữa hai nhóm có và không sốt giảm bạch cầu trung tính .....	40

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Vancomycin là kháng sinh thuộc nhóm glycopeptid được chỉ định trong điều trị nhiều loại nhiễm khuẩn gây ra bởi các chủng vi khuẩn Gram dương, đặc biệt là tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA). Bên cạnh đó, vancomycin được chỉ định bổ sung như một liệu pháp điều trị theo kinh nghiệm đối với các bệnh nhân có sốt giảm bạch cầu trung tính [1]. Cho tới nay, vancomycin đã được triển khai nghiên cứu rộng rãi trên nhiều quần thể người bệnh khác nhau thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu (TDM). Bệnh nhân mắc bệnh máu ác tính hoặc có sốt giảm bạch cầu trung tính trong quá trình điều trị, thanh thải vancomycin có xu hướng tăng cao [2]. Do vậy, chế độ liều thông thường có thể không đủ để đạt mục tiêu và hiệu quả lâm sàng trên nhóm bệnh nhân này, cần đề xuất chiến lược hiệu chỉnh liều phù hợp. Tuy nhiên, sử dụng liều cao vancomycin có thể gia tăng nguy cơ xuất hiện độc tính của thuốc. Để đảm bảo cân bằng giữa hiệu quả đạt được và hạn chế những ảnh hưởng bất lợi, giám sát nồng độ và hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân đóng vai trò rất quan trọng [2].

Năm 2020, hướng dẫn đồng thuận cập nhật về TDM vancomycin của các hiệp hội chuyên môn Hoa Kỳ (AHSP – IDSA – SIDP) đã khuyến cáo sử dụng thông số diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian trên nồng độ ức chế tối thiểu (AUC/MIC) thay cho khuyến cáo nồng độ đáy (C<sub>trough</sub>) trước đây làm căn cứ để hiệu chỉnh liều [3]. Theo đó, đích AUC/MIC được xác định trong phạm vi từ 400 – 600 để đảm bảo hiệu quả điều trị đồng thời hạn chế nguy cơ gặp độc tính trên thận [3]. Hướng dẫn cũng chỉ ra việc tính toán AUC nên được ưu tiên áp dụng theo phương pháp Bayes với ưu điểm chỉ cần một mẫu định lượng và không cần đợi đến trạng thái cân bằng giúp hiệu chỉnh liều sớm cho bệnh nhân [3]. Phương pháp ước tính này cũng được đề xuất nhất quán trong các hướng dẫn của Hiệp hội dược lý Trung Quốc năm 2020, Hiệp hội trị liệu và TDM Nhật Bản năm 2022 [3], [4], [5]. Tại Việt Nam, phương pháp này đã được triển khai áp dụng rộng rãi tại nhiều đơn vị như Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức góp phần đưa ra những đề xuất tối ưu cho việc sử dụng thuốc hợp lý trên các quần thể bệnh nhân đa dạng tùy theo đặc thù của từng bệnh viện [6], [7].

Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương là bệnh viện chuyên khoa đầu ngành về lĩnh vực huyết học và truyền máu. Tại bệnh viện, các khoa Điều trị hóa chất, khoa Ghép tế bào gốc, khoa Bệnh máu trẻ em, nơi tập trung nhiều bệnh nhân nặng, suy giảm miễn dịch và có nguy cơ cao mắc các nhiễm trùng tại bệnh viện là các khoa được ghi nhận có mức độ sử dụng vancomycin tương đối cao. Vì vậy, đứng trước nhu cầu cần tối ưu hóa sử dụng vancomycin cho đối tượng bệnh nhân tại các khoa này nói riêng cũng như tại bệnh viện nói chung, Hội đồng Khoa học kỹ thuật mở rộng của Viện đã phê duyệt về ban hành quy trình giám sát nồng độ thuốc vancomycin trong máu trên bệnh nhân trưởng thành từ tháng 12/2022. Để góp phần tối ưu chế độ liều vancomycin ở bệnh nhân có bệnh máu ác tính thông qua hoạt động của Dược sỹ lâm sàng, chúng tôi thực hiện nghiên cứu: ***“Phân tích kết quả triển khai quy trình hiệu chỉnh liều vancomycin thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu tại khoa Điều trị hóa chất H7, Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương”*** với 2 mục tiêu:

1. Phân tích đặc điểm bệnh nhân, đặc điểm sử dụng thuốc và hiệu chỉnh liều vancomycin trên bệnh nhân người lớn tại khoa Điều trị hóa chất H7, Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu dựa trên AUC theo ước đoán Bayes.

2. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng đạt đích AUC của vancomycin khi áp dụng quy trình TDM theo Bayes.

## KẾT LUẬN VÀ ĐỀ XUẤT

### KẾT LUẬN

Quá trình triển khai hiệu chỉnh liều vancomycin thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu dựa trên AUC theo ước đoán Bayes thực hiện trên 120 bệnh nhân người lớn với 197 mẫu định lượng vancomycin được ghi nhận tại Viện Huyết học – Truyền máu TW trong thời gian từ tháng 07/2023 đến hết tháng 01/2024, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

1. Phân tích đặc điểm bệnh nhân, đặc điểm sử dụng thuốc và hiệu chỉnh liều vancomycin trên bệnh nhân người lớn tại khoa Điều trị hóa chất H7, Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu dựa trên AUC theo ước đoán Bayes.

- Nghiên cứu đã thu nhận 120 bệnh nhân phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ, trong đó chủ yếu là bệnh nhân lơ xê mi cấp (chiếm 92,5%) với tỷ lệ bệnh nhân sốt giảm bạch cầu trung tính là 57,5%.
- Quần thể bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu có trung vị độ thanh thải creatinin 81,1 mL/phút, trong đó chỉ có 6,7% bệnh nhân có tăng thanh thải thận ( $CL_{cr} \geq 130$  mL/phút). Đặc điểm nhiễm khuẩn của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu đa dạng, trong đó nhiễm khuẩn da/mô mềm chiếm tỷ lệ lớn (55,0%).
- Nghiên cứu tiến hành 197 mẫu định lượng vancomycin, mẫu định lượng đầu tiên được định lượng sau trung vị 2 ngày kể từ khi bắt đầu sử dụng thuốc. AUC trong lần định lượng đầu tiên có trung vị và khoảng tứ phân vị là 436,9 (345,5 – 569,4) mg.h/L, tương ứng tỷ lệ đạt đích AUC là 45%. Tỷ lệ này tăng lên 83,3% và 97,2% sau khi hiệu chỉnh liều và định lượng lại ở lần thứ 2 và 3, thời gian để đạt đích AUC có trung vị là 3 ngày. Tỷ lệ bệnh nhân có ít nhất 01 mẫu định lượng đạt đích là 80,1%.

2. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng đạt đích AUC khi áp dụng quy trình TDM theo Bayes

- Độ thanh thải vancomycin ước tính cao hơn trên nhóm bệnh nhân sốt giảm bạch cầu trung tính (5,7 và 3,9 L/h,  $p < 0,001$ ), bệnh nhân dưới 60 tuổi (5,9 và 3,5 L/h,  $p < 0,001$ ) và bệnh nhân có độ thanh thải creatinin  $\geq 90$  mL/phút (6,4 so với 3,8 L/h,  $p < 0,001$ ), theo đó giá trị AUC ước tính trong lần định lượng đầu tiên của các nhóm bệnh nhân này cũng thấp hơn có ý nghĩa thống kê.
- Trong phân tích đa biến, 3 yếu tố được ghi nhận có liên quan đến khả năng AUC  $< 400$  mg.h/L:
  - + Nguy cơ AUC dưới đích điều trị giảm trên bệnh nhân  $\geq 60$  tuổi so với bệnh nhân  $< 60$  tuổi (OR 0,12 và 95%CI 0,04 – 0,40)
  - + Nguy cơ AUC dưới đích điều trị tăng trên bệnh nhân có thanh thải creatinin nền  $\geq 90$  mL/phút so với nhóm  $< 90$  mL/phút (OR 6,47 và 95%CI 2,06 – 20,34)
  - + Nguy cơ AUC dưới đích điều trị giảm nếu bệnh nhân tăng liều duy trì trong ngày mỗi 100 mg (OR 0,71 và 95%CI 0,62 – 0,80).

## ĐỀ XUẤT

1. Đảm bảo tuân thủ quy trình TDM nhằm nâng cao khả năng đạt đích sớm trên bệnh nhân, bao gồm sử dụng mức liều duy trì ban đầu phù hợp với chức năng thận, bắt đầu chỉ định TDM sớm (trong vòng 24 giờ đầu) sau khi khởi trị cũng như định lượng lại sau khi hiệu chỉnh liều.

2. Nghiên cứu tối ưu hóa chế độ liều trên các đối tượng bệnh nhân mắc bệnh máu ác tính có nguy cơ cao không đạt đích điều trị như: bệnh nhân không có suy giảm chức năng thận, bệnh nhân trẻ tuổi, bệnh nhân có sốt giảm bạch cầu trung tính.

3. Mở rộng nghiên cứu, triển khai TDM vancomycin trên tất cả các đối tượng bệnh nhân người lớn mắc bệnh máu ác tính tại Viện, từ đó nâng cao hiệu quả điều trị kháng sinh trên nhóm bệnh nhân đặc biệt này.





## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Naeem D., Alshamrani M. A., *et al.* (2018), "Prescribing Empiric Antibiotics for Febrile Neutropenia: Compliance with Institutional Febrile Neutropenia Guidelines", *Pharmacy (Basel)*, 6(3), pp. 1-9.
2. He N., Dong F., *et al.* (2020), "A Systematic Review of Vancomycin Dosing in Patients with Hematologic Malignancies or Neutropenia", *Infect Drug Resist*, 13, pp. 1807-1821.
3. 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.
4. He N., Su S., *et al.* (2020), "Evidence-based Guideline for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: 2020 Update by the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society", *Clin Infect Dis*, 71(Suppl 4), pp. S363-S371.
5. 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.
6. Nguyễn Thị Cúc và cộng sự (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 trên bệnh nhân người lớn tại Bệnh viện Bạch Mai", *Nghiên cứu Dược và Thông tin thuốc*, 2022, Tập 13, Số 4, pp. 1-8.

7. 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 sĩ Dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội.
8. Levine D. P. (2006), "Vancomycin: a history", *Clin Infect Dis*, 42 Suppl 1, pp. S5-12.
9. Rubinstein E., Keynan Y. (2014), "Vancomycin revisited - 60 years later", *Front Public Health*, 2, pp. 217.
10. Zar F. A., Bakkanagari S. R., *et al.* (2007), "A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity", *Clin Infect Dis*, 45(3), pp. 302-7.
11. Rybak M. J. (2006), "The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of vancomycin", *Clin Infect Dis*, 42 Suppl 1, pp. S35-9.
12. Buelga D. S., del Mar Fernandez de Gatta M., *et al.* (2005), "Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with hematological malignancies", *Antimicrob Agents Chemother*, 49(12), pp. 4934-41.
13. Bury D., Ter Heine R., *et al.* (2019), "The effect of neutropenia on the clinical pharmacokinetics of vancomycin in adults", *Eur J Clin Pharmacol*, 75(7), pp. 921-928.
14. Belabbas T., Yamada T., *et al.* (2023), "Population pharmacokinetic model and dosing optimization of vancomycin in hematologic malignancies with neutropenia and augmented renal clearance", *J Infect Chemother*, 29(4), pp. 391-400.
15. Watanakunakorn C. (1984), "Mode of action and in-vitro activity of vancomycin", *J Antimicrob Chemother*, 14 Suppl D, pp. 7-18.
16. Bennett J. E. Dolin R. *et al.* (2015), "*Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 7th edition", *Elsevier Health Sciences.*, pp.

17. Martel T. J., Jamil R. T., *et al.* (2024), "Vancomycin Flushing Syndrome", in *StatPearls*, pp.
18. Sivagnanam S., Deleu D. (2003), "Red man syndrome", *Crit Care*, 7(2), pp. 119-20.
19. Vandecasteele S. J., De Vriese A. S., *et al.* (2013), "The pharmacokinetics and pharmacodynamics of vancomycin in clinical practice: evidence and uncertainties", *J Antimicrob Chemother*, 68(4), pp. 743-8.
20. Humphrey C., Veve M. P., *et al.* (2019), "Long-term vancomycin use had low risk of ototoxicity", *PLoS One*, 14(11), pp. e0224561.
21. Kan W. C., Chen Y. C., *et al.* (2022), "Vancomycin-Associated Acute Kidney Injury: A Narrative Review from Pathophysiology to Clinical Application", *Int J Mol Sci*, 23(4), pp.
22. 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.
23. Sinha Ray A., Haikal A., *et al.* (2016), "Vancomycin and the Risk of AKI: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Clin J Am Soc Nephrol*, 11(12), pp. 2132-2140.
24. Lodise T. P., Lomaestro B., *et al.* (2008), "Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity", *Antimicrob Agents Chemother*, 52(4), pp. 1330-6.
25. Bamgbola O. (2016), "Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update", *Ther Adv Endocrinol Metab*, 7(3), pp. 136-47.
26. Elyasi S., Khalili H., *et al.* (2012), "Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review", *Eur J Clin Pharmacol*, 68(9), pp. 1243-55.

27. Naughton C. A. (2008), "Drug-induced nephrotoxicity", *Am Fam Physician*, 78(6), pp. 743-50.
28. Rybak M. J., Albrecht L. M., *et al.* (1990), "Nephrotoxicity of vancomycin, alone and with an aminoglycoside", *J Antimicrob Chemother*, 25(4), pp. 679-87.
29. Burgess L. D., Drew R. H. (2014), "Comparison of the incidence of vancomycin-induced nephrotoxicity in hospitalized patients with and without concomitant piperacillin-tazobactam", *Pharmacotherapy*, 34(7), pp. 670-6.
30. Freifeld A. G., Bow E. J., *et al.* (2011), "Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america", *Clin Infect Dis*, 52(4), pp. e56-93.
31. Bilbao-Meseguer I., Rodriguez-Gascon A., *et al.* (2018), "Augmented Renal Clearance in Critically Ill Patients: A Systematic Review", *Clin Pharmacokinet*, 57(9), pp. 1107-1121.
32. Nelson N. R., Mendoza C., *et al.* (2023), "Augmented Renal Clearance in the Hematology and Oncology Populations: A Scoping Review for Pharmacists", *J Pharm Pract*, 36(6), pp. 1485-1497.
33. Saito K., Kamio S., *et al.* (2020), "A simple scoring method to predict augmented renal clearance in haematologic malignancies", *J Clin Pharm Ther*, 45(5), pp. 1120-1126.
34. Ljungberg B., Nilsson-Ehle I. (1989), "Advancing age and acute infection influence the kinetics of ceftazidime", *Scand J Infect Dis*, 21(3), pp. 327-32.
35. Udy A. A., Jarrett P., *et al.* (2014), "Determining the mechanisms underlying augmented renal drug clearance in the critically ill: use of exogenous marker compounds", *Crit Care*, 18(6), pp. 657.
36. 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.

37. Cook A. M., Hatton-Kolpek J. (2019), "Augmented Renal Clearance", *Pharmacotherapy*, 39(3), pp. 346-354.
38. Hirai K., Ishii H., *et al.* (2016), "Augmented Renal Clearance in Patients With Febrile Neutropenia is Associated With Increased Risk for Subtherapeutic Concentrations of Vancomycin", *Ther Drug Monit*, 38(6), pp. 706-710.
39. Izumisawa T., Kaneko T., *et al.* (2019), "Augmented Renal Clearance of Vancomycin in Hematologic Malignancy Patients", *Biol Pharm Bull*, 42(12), pp. 2089-2094.
40. Zimmer A. J., Freifeld A. G. (2019), "Optimal Management of Neutropenic Fever in Patients With Cancer", *J Oncol Pract*, 15(1), pp. 19-24.
41. Bộ Y Tế (2022), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học, Ban hành kèm theo Quyết định số 1832/QĐ-BYT ngày 01/7/2022 của Bộ trưởng Bộ Y tế.
42. Moreau M., Klastersky J., *et al.* (2009), "A general chemotherapy myelotoxicity score to predict febrile neutropenia in hematological malignancies", *Ann Oncol*, 20(3), pp. 513-9.
43. Ba Y., Shi Y., *et al.* (2020), "Current management of chemotherapy-induced neutropenia in adults: key points and new challenges: Committee of Neoplastic Supportive-Care (CONS), China Anti-Cancer Association Committee of Clinical Chemotherapy, China Anti-Cancer Association", *Cancer Biol Med*, 17(4), pp. 896-909.
44. Crawford J., Dale D. C., *et al.* (2004), "Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management", *Cancer*, 100(2), pp. 228-37.
45. Haeseker M. B., Croes S., *et al.* (2014), "Vancomycin dosing in neutropenic patients", *PLoS One*, 9(11), pp. e112008.

46. Choi M. H., Choe Y. H., *et al.* (2017), "Neutropenia is independently associated with sub-therapeutic serum concentration of vancomycin", *Clin Chim Acta*, 465, pp. 106-111.
47. Alzahrani A. M., Hakami A. Y., *et al.* (2022), "Augmented Renal Clearance and Hypoalbuminemia-Induced Low Vancomycin Trough Concentrations in Febrile Neutropenic Patients With Hematological Malignancies", *Cureus*, 14(9), pp. e29568.
48. Alzahrani A. M., Naeem A., *et al.* (2023), "Altered Pharmacokinetics Parameters of Vancomycin in Patients with Hematological Malignancy with Febrile Neutropenia, a Bayesian Software Estimation", *Antibiotics (Basel)*, 12(6), pp.
49. Ronco C., Bellomo R., *et al.* (2019), "Acute kidney injury", *Lancet*, 394(10212), pp. 1949-1964.
50. Christiansen C. F., Johansen M. B., *et al.* (2011), "Incidence of acute kidney injury in cancer patients: a Danish population-based cohort study", *Eur J Intern Med*, 22(4), pp. 399-406.
51. Wiersema R., Eck R. J., *et al.* (2019), "Burden of acute kidney injury and 90-day mortality in critically ill patients", *BMC Nephrol*, 21(1), pp. 1.
52. Đặng Thị Xuân và cộng sự (2022), "Nghiên cứu đặc điểm tổn thương thận cấp ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng", *Tạp chí Y học Việt Nam tập 514* pp.
53. Lahoti A., Kantarjian H., *et al.* (2010), "Predictors and outcome of acute kidney injury in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome", *Cancer*, 116(17), pp. 4063-8.
54. Ballo O., Eladly F., *et al.* (2021), "Acute kidney injury adversely affects the clinical course of acute myeloid leukemia patients undergoing induction chemotherapy", *Ann Hematol*, 100(5), pp. 1159-1167.
55. Munker R., Hill U., *et al.* (1998), "Renal complications in acute leukemias", *Haematologica*, 83(5), pp. 416-21.

56. Canet E., Zafrani L., *et al.* (2013), "Acute kidney injury in patients with newly diagnosed high-grade hematological malignancies: impact on remission and survival", *PLoS One*, 8(2), pp. e55870.
57. Rodvold K. A., Blum R. A., *et al.* (1988), "Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function", *Antimicrob Agents Chemother*, 32(6), pp. 848-52.
58. Ferreira A., Martins H., *et al.* (2021), "In Silico Pharmacokinetic Study of Vancomycin Using PBPK Modeling and Therapeutic Drug Monitoring", *Curr Drug Metab*, 22(2), pp. 150-162.
59. Rolston K.V. Kenneth V. (2015), "Infections in patients with acute leukemia", *Springer Nature*, pp. 3-23.
60. Moreno-Sanchez F., Gomez-Gomez B. (2022), "Antibiotic Management of Patients with Hematologic Malignancies: From Prophylaxis to Unusual Infections", *Curr Oncol Rep*, 24(7), pp. 835-842.
61. Bodey G. P., Buckley M., *et al.* (1966), "Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia", *Ann Intern Med*, 64(2), pp. 328-40.
62. Ruiz Camps I., Aguilar Company J. (2018), "Top-ten infections in onco-hematological patients (2015-2017)", *Rev Esp Quimioter*, 31 Suppl 1(Suppl 1), pp. 47-51.
63. Schaible U. E., Kaufmann S. H. (2007), "Malnutrition and infection: complex mechanisms and global impacts", *PLoS Med*, 4(5), pp. e115.
64. Pressoir M., Desne S., *et al.* (2010), "Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres", *Br J Cancer*, 102(6), pp. 966-71.
65. Sharma A., Lokeshwar N. (2005), "Febrile neutropenia in haematological malignancies", *J Postgrad Med*, 51 Suppl 1, pp. S42-8.

66. Meidani M., Rostami M., *et al.* (2012), "Blood culture in neutropenic patients with Fever", *Int J Prev Med*, 3(2), pp. 141-2.
67. Joudeh N., Sawafta E., *et al.* (2023), "Epidemiology and source of infection in cancer patients with febrile neutropenia: an experience from a developing country", *BMC Infect Dis*, 23(1), pp. 106.
68. Fuller R., Moshier E., *et al.* (2020), "Practicing Antimicrobial Stewardship: De-Escalating Antibiotics in Patients With Acute Myeloid Leukemia and Neutropenic Fever", *Open Forum Infect Dis*, 7(5), pp. ofaa138.
69. Klustersky J., Ameye L., *et al.* (2007), "Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients", *Int J Antimicrob Agents*, 30 Suppl 1, pp. S51-9.
70. Blennow O., Ljungman P. (2016), "The challenge of antibiotic resistance in haematology patients", *Br J Haematol*, 172(4), pp. 497-511.
71. Rolston K.V., Yadegarynia D., *et al.* (2006), "The spectrum of Gram-positive bloodstream infections in patients with hematologic malignancies, and the in vitro activity of various quinolones against Gram-positive bacteria isolated from cancer patients", *International journal of infectious diseases*, 10(3), pp. 223-230.
72. Li Z., Zhuang H., *et al.* (2021), "Prevalence, predictors, and mortality of bloodstream infections due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with malignancy: systemic review and meta-analysis", *BMC Infect Dis*, 21(1), pp. 74.
73. Nanayakkara A. K., Boucher H. W., *et al.* (2021), "Antibiotic resistance in the patient with cancer: Escalating challenges and paths forward", *CA Cancer J Clin*, 71(6), pp. 488-504.
74. Mahajan S. N., Shah J. N., *et al.* (2012), "Characteristics and outcomes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections in patients with cancer treated with vancomycin: 9-year experience at a comprehensive cancer center", *Oncologist*, 17(10), pp. 1329-36.



75. Ebert S (1987), "In vivo cidal activity and pharmacokinetic parameters for vancomycin against methicillin-susceptible and -resistant *S.aureus*, in Program and abstracts of the 27th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (New York) Washington, DC American Society for Microbiology," pp. 173.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. Jelliffe R. W., Schumitzky A. (1990), "Modeling, adaptive control, and optimal drug therapy", *Med Prog Technol*, 16(1-2), pp. 95-110.
80. Bayard D. S., Jelliffe R. W. (2004), "A Bayesian approach to tracking patients having changing pharmacokinetic parameters", *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*, 31(1), pp. 75-107.
81. Fuchs A., Csajka C., et al. (2013), "Benchmarking therapeutic drug monitoring software: a review of available computer tools", *Clin Pharmacokinetic*, 52(1), pp. 9-22.
82. Kim D. J., Lee D. H., et al. (2019), "A new population pharmacokinetic model for vancomycin in patients with variable renal function: Therapeutic drug monitoring based on extended covariate model using CKD-EPI estimation", *J Clin Pharm Ther*, 44(5), pp. 750-759.

83. <https://smartdose.ai/> Phần mềm TDM và hiệu chỉnh liều vancomycin theo ước đoán Bayes: SmartDoseAI, pp. .
84. 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.
85. Telles J. P., Morales R., Jr., *et al.* (2023), "Optimization of Antimicrobial Stewardship Programs Using Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacokinetics-Pharmacodynamics Protocols: A Cost-Benefit Review", *The Drug Monit*, 45(2), pp. 200-208.
86. Trương Thúy Quỳnh và cộng sự (2024), "Đánh giá chi phí - hiệu quả của vancomycin trước và sau khi áp dụng kỹ thuật theo dõi nồng độ thuốc trong máu bằng thông số AUC mục tiêu tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới thành phố Hồ Chí Minh giai đoạn 2020 - 2021", *Tạp chí Y học Việt Nam tập 534*, pp. 171-177.
87. Bộ Y Tế (2020), Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện, ban hành kèm theo Quyết định số 5631/QĐ-BYT ngày 31/12/2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế.
88. Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương (2022), *Quy trình giám sát nồng độ thuốc vancomycin trong máu ở bệnh nhân trưởng thành.*
89. Stanford Health Care Vancomycin Dosing Guide Pharmacy Department Policies and Procedures. Last Revision: 21/1/2022, pp.
90. Cockcroft D. W., Gault M. H. (1976), "Prediction of creatinine clearance from serum creatinine", *Nephron*, 16(1), pp. 31-41.
91. 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.

92. Parra Gonzalez D., Perez Mesa J. A., *et al.* (2022), "Pharmacokinetics of Vancomycin among Patients with Chemotherapy-Associated Febrile Neutropenia: Which Would Be the Best Dosing to Obtain Appropriate Exposure?", *Antibiotics (Basel)*, 11(11), pp.
93. Hemminki K., Hemminki J., *et al.* (2023), "Survival in hematological malignancies in the Nordic countries through a half century with correlation to treatment", *Leukemia*, 37(4), pp. 854-863.
94. Vazin A., Japoni A., *et al.* (2012), "Vancomycin utilization evaluation at hematology-oncology ward of a teaching hospital in iran", *Iran J Pharm Res*, 11(1), pp. 163-70.
95. Bùi Thị Vân Nga và cộng sự (2024), "Nghiên cứu tình hình kháng kháng sinh tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung Ương giai đoạn 2019 - 2021", *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 536, pp. 135 - 138.
96. Mei H., Wang J., *et al.* (2019), "The clinical efficacy and safety of vancomycin loading dose: A systematic review and meta-analysis", *Medicine (Baltimore)*, 98(43), pp. e17639.
97. Ueda T., Takesue Y., *et al.* (2020), "Vancomycin loading dose is associated with increased early clinical response without attainment of initial target trough concentration at a steady state in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections", *J Clin Pharm Ther*, 45(4), pp. 682-690.
98. Fu X., Lin L., *et al.* (2021), "Clinical application of vancomycin population pharmacokinetics model in patients with hematological diseases and neutropenia", *Biopharm Drug Dispos*, 42(9), pp. 427-434.
99. Fernandez de Gatta Mdel M., Santos Buelga D., *et al.* (2009), "Vancomycin dosage optimization in patients with malignant haematological disease by pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis", *Clin Pharmacokinet*, 48(4), pp. 273-80.

100. Weinstein J. R., Anderson S. (2010), "The aging kidney: physiological changes", *Adv Chronic Kidney Dis*, 17(4), pp. 302-7.
101. Fillenbaum G. G., Pieper C. F., *et al.* (2000), "Comorbidity of five chronic health conditions in elderly community residents: determinants and impact on mortality", *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 55(2), pp. M84-9.
102. 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.

