

BỘ Y TẾ  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI



NGUYỄN PHƯƠNG THẢO

**THẨM ĐỊNH MÔ HÌNH DƯỢC ĐỘNG  
HỌC QUẢN THỂ CỦA VANCOMYCIN  
ÁP DỤNG TRÊN BỆNH NHÂN NHI ĐIỀU  
TRỊ TẠI KHOA ĐIỀU TRỊ TÍCH CỰC  
NỘI, BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG**

**KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ**

**HÀ NỘI – 2024**

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

NGUYỄN PHƯƠNG THẢO

1901641

**THẨM ĐỊNH MÔ HÌNH DƯỢC ĐỘNG  
HỌC QUẢN THỂ CỦA VANCOMYCIN  
ÁP DỤNG TRÊN BỆNH NHÂN NHI ĐIỀU  
TRỊ TẠI KHOA ĐIỀU TRỊ TÍCH CỰC  
NỘI, BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG**

**KHÓA LUẬN TỐT NGHIỆP DƯỢC SĨ**

*Người hướng dẫn:*

1. PGS. TS. Vũ Đình Hòa
2. NCS. ThS. Phạm Thu Hà

*Nơi thực hiện:*

1. Bệnh viện Nhi Trung ương
2. Trung tâm DI & ADR Quốc gia

**HÀ NỘI – 2024**

## LỜI CẢM ƠN

Lời đầu tiên, tôi xin bày tỏ sự kính trọng và lòng biết ơn sâu sắc đến **PGS.TS. Vũ Đình Hoà** – Phó Giám đốc Trung tâm DI & ADR Quốc Gia, Giảng viên Bộ môn Dược lâm sàng, người thầy đã trực tiếp định hướng cho tôi phương pháp luận và tận tình chỉ bảo tôi trong suốt quá trình thực hiện khóa luận tốt nghiệp này.

Tôi xin được gửi lời cảm ơn chân thành đến **NCS.ThS. Phạm Thu Hà** – Phó trưởng khoa Dược, Bệnh viện Nhi Trung ương đã luôn quan tâm, chăm sóc, giúp đỡ và định hướng cho tôi từ những ngày đầu tiên thực hiện đề tài và trong suốt quá trình nghiên cứu.

Tôi xin chân thành cảm ơn **PGS.TS. Nguyễn Hoàng Anh** – Giám đốc Trung tâm DI & ADR Quốc gia, Giảng viên bộ môn Dược lý, Phó Trưởng khoa Dược – Bệnh viện Bạch Mai, thầy đã cho tôi những nhận xét quý báu trong quá trình thực hiện đề tài.

Tôi xin chân thành cảm ơn **DS. Nguyễn Thị Cúc, DS. Hoàng Hải Linh** – Nghiên cứu viên Trung tâm DI & ADR Quốc gia là những người đã luôn tận tình hướng dẫn, hỗ trợ và đồng hành cùng tôi trong suốt quá trình thực hiện và hoàn thành khóa luận tốt nghiệp.

Tôi xin gửi lời cảm ơn đến **TS.DS. Nguyễn Thị Hồng Hà** – Trưởng Khoa Dược, cùng **các anh, chị dược sĩ đang công tác tại Khoa Dược**, Bệnh viện Nhi Trung ương đã đồng hành, tạo điều kiện và giúp đỡ tôi trong suốt quá trình thực hiện nghiên cứu và học tập tại bệnh viện.

Tôi xin cảm ơn **ThS.DS. Nguyễn Lan Hương, DS. Trần Thị Hạnh Nguyên, DS. Tăng Quốc An, DS. Nguyễn Hà Nhi và DS. Lê Thị Nguyệt Minh**, các anh chị đã nhiệt tình hỗ trợ, chia sẻ và giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện nghiên cứu.

Tôi xin được gửi lời cảm ơn đến **Ban giám đốc, tập thể lãnh đạo khoa và các bác sĩ, điều dưỡng, học viên tại Khoa Điều trị tích cực nội, Phòng Kế hoạch tổng hợp, các cán bộ đang công tác tại Kho lưu trữ Bệnh án**, Bệnh viện Nhi Trung ương, đã tạo điều kiện tốt nhất cho tôi trong quá trình thu thập số liệu cho đề tài.

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

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

Tôi xin chân thành cảm ơn!

*Hà Nội, ngày 03 tháng 06 năm 2024*

Sinh viên

**Nguyễn Phương Thảo**

## MỤC LỤC

DANH MỤC KÝ HIỆU VÀ CHỮ VIẾT TẮT

DANH MỤC BẢNG

DANH MỤC SƠ ĐỒ, HÌNH ẢNH

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN .....	3
<b>1.1. Tổng quan về kháng sinh vancomycin trên bệnh nhân nhi hồi sức tích cực.</b>	<b>3</b>
1.1.1. Đặc điểm dược lực học của kháng sinh vancomycin .....	3
1.1.2. Đặc điểm dược động học của vancomycin trên bệnh nhân nhi hồi sức .....	4
<b>1.2. Tối ưu hóa chế độ liều vancomycin thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu .....</b>	<b>7</b>
1.2.1. Tiếp cận giám sát điều trị truyền thống .....	7
1.2.2. Tiếp cận tối ưu hóa chế độ liều dựa trên mô hình .....	9
<b>1.3. Thẩm định mô hình dược động học quần thể .....</b>	<b>11</b>
1.3.1. Thẩm định dựa trên ước đoán ( <i>prediction - based diagnostics</i> ) .....	12
1.3.2. Thẩm định dựa trên mô phỏng ( <i>simulation - based diagnostics</i> ) .....	14
1.3.3. Thẩm định dựa trên dự đoán Bayesian ( <i>Bayesian forecasting</i> ) .....	17
<b>1.4. Một số nghiên cứu về thẩm định ngoại mô hình dược động học quần thể của vancomycin trên bệnh nhân nhi .....</b>	<b>17</b>
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	19
<b>2.1. Tổng quan hệ thống các mô hình dược động học quần thể của vancomycin trên bệnh nhân nhi.....</b>	<b>19</b>
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu .....	19
2.1.2. Phương pháp nghiên cứu .....	19
2.1.3. Chỉ tiêu nghiên cứu.....	22
<b>2.2. Xác định mô hình dược động học quần thể phù hợp với dữ liệu nồng độ vancomycin trong máu trên bệnh nhân nhi điều trị tại khoa Điều trị tích cực nội, Bệnh viện Nhi Trung ương .....</b>	<b>22</b>
2.2.1. Đối tượng nghiên cứu .....	22
2.2.2. Phương pháp nghiên cứu .....	23
2.2.3. Chỉ tiêu nghiên cứu.....	26
2.2.4. Một số công thức và quy ước sử dụng.....	27
2.2.5. Phương pháp phân tích và xử lý dữ liệu.....	27
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....	28
<b>3.1. Tổng quan hệ thống các mô hình dược động học quần thể của vancomycin trên bệnh nhân nhi.....</b>	<b>28</b>

3.1.1. Kết quả lựa chọn và loại trừ nghiên cứu.....	28
3.1.2. Đặc điểm quần thể nghiên cứu .....	28
3.1.3. Đặc điểm chiến lược lấy mẫu và phương pháp định lượng vancomycin .....	31
3.1.4. Đặc điểm phương pháp xây dựng và đánh giá mô hình dược động học quần thể.....	34
3.1.5. Kết quả xây dựng mô hình dược động học quần thể .....	38
<b>3.2. Xác định mô hình dược động học quần thể phù hợp với dữ liệu nồng độ vancomycin trong máu trên bệnh nhân nhi điều trị tại khoa Điều trị tích cực nội, Bệnh viện Nhi Trung ương .....</b>	<b>45</b>
3.2.1. Đặc điểm quần thể bệnh nhân.....	45
3.2.2. Đánh giá khả năng ước đoán của các mô hình dược động học quần thể của vancomycin trên bệnh nhân nhi .....	49
<b>CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN .....</b>	<b>58</b>
<b>4.1. Bàn luận vấn đề và phương pháp nghiên cứu.....</b>	<b>58</b>
<b>4.2. Tổng quan hệ thống các mô hình dược động học quần thể của vancomycin trên bệnh nhân nhi.....</b>	<b>60</b>
<b>4.3. Xác định mô hình dược động học quần thể phù hợp với dữ liệu nồng độ vancomycin trong máu trên bệnh nhân nhi điều trị tại khoa Điều trị tích cực nội, Bệnh viện Nhi Trung ương .....</b>	<b>64</b>
<b>4.4. Ưu điểm và hạn chế của nghiên cứu.....</b>	<b>68</b>
<b>KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ.....</b>	<b>69</b>
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC KÝ HIỆU VÀ CHỮ VIẾT TẮT

<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 trong 24 giờ
<b>AUC<sub>24h</sub>/MIC</b>	Tỷ số giữa diện tích đường cong và nồng độ ức chế tối thiểu
<b>BMI</b>	Chỉ số khối cơ thể (Body Mass Index)
<b>CI</b>	Khoảng tin cậy (Confident interval)
<b>CL</b>	Độ thanh thải (Clearance)
<b>C<sub>peak</sub></b>	Nồng độ đỉnh (Peak concentration)
<b>C<sub>trough</sub></b>	Nồng độ đáy (Trough concentration)
<b>ECMO</b>	Oxy hóa màng ngoài cơ thể (Extracorporeal membrane oxygenation)
<b>eGFR</b>	Mức lọc cầu thận ước tính (Estimated glomerular filtration rate)
<b>GA</b>	Tuổi thai (Gestational age)
<b>MIC</b>	Nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum inhibitory concentration)
<b>MRSA</b>	Tụ cầu vàng kháng methicillin ( <i>Methicillin Resistant Staphylococcus aureus</i> )
<b>NLMEM</b>	Mô hình hóa ảnh hưởng của hỗn hợp phi tuyến tính (Nonlinear mixed effects model)
<b>PD</b>	Dược lực học (Pharmacodynamic)
<b>PEX</b>	Thay huyết tương (Plasma exchange)
<b>PICU</b>	Đơn vị hồi sức tích cực nhi khoa (Pediatric intensive care unit)
<b>PK</b>	Dược động học (Pharmacokinetics)
<b>PCA</b>	Tuổi sau thụ thai (Postconceptional age)
<b>PMA</b>	Tuổi của trẻ sau kỳ kinh cuối (Post – menstrual age)
<b>PNA</b>	Tuổi sau sinh (Postnatal age)
<b>popPK</b>	Dược động học quần thể
<b>TDM</b>	Giám sát nồng độ thuốc trong máu (Therapeutic Drug monitoring)
<b>Vd</b>	Thể tích phân bố (Volume of distribution)

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Đặc điểm của các nghiên cứu thâm định ngoại mô hình vancomycin trên trẻ em .....	18
Bảng 3.1. Đặc điểm quần thể bệnh nhân trong các nghiên cứu dược động học .....	29
Bảng 3.2. Đặc điểm chiến lược lấy mẫu và phương pháp định lượng vancomycin trong các nghiên cứu .....	32
Bảng 3.3. Đặc điểm phương pháp xây dựng và đánh giá mô hình dược động học .....	35
Bảng 3.4. Mô hình dược động học quần thể trong các nghiên cứu.....	38
Bảng 3.5. Giá trị ước đoán và phương trình biểu diễn mô hình cuối cùng .....	41
Bảng 3.6. Đặc điểm chung của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu .....	45
Bảng 3.7. Đặc điểm sử dụng và lấy mẫu định lượng vancomycin.....	48



## DANH MỤC SƠ ĐỒ, HÌNH ẢNH

Hình 1.1. Cấu trúc phân tử vancomycin.....	3
Hình 1.2. Tương quan giữa $AUC_{24h}/MIC$ và $C_{trough}$ .....	8
Hình 1.3. So sánh TDM truyền thống và MIPD.....	10
Hình 1.4. Biểu đồ VPC và pcVPC.....	15
Hình 1.5. Sơ đồ các phương pháp tối đa xác suất hậu nghiệm (MAP) .....	17
Hình 2.1. Sơ đồ tóm tắt quy trình thực hiện tổng quan hệ thống .....	21
Hình 2.2. Sơ đồ tiến hành thẩm định mô hình dược động học quần thể.....	23
Hình 3.1. Tóm tắt quy trình lựa chọn và loại trừ nghiên cứu.....	28
Hình 3.2. Lưu đồ lựa chọn bệnh nhân .....	45
Hình 3.3. Thời gian lấy mẫu mà kết quả định lượng nồng độ vancomycin .....	48
Hình 3.4. Kết quả biểu diễn giá trị độ lệch tương đối (rBias) và 95% khoảng tin cậy theo các khả năng dự đoán .....	50
Hình 3.5. Kết quả biểu diễn giá trị độ chính xác tương đối (rRMSE) theo các khả năng dự đoán .....	51
Hình 3.6. Biểu đồ GOF khớp giữa nồng độ quan sát và nồng độ dự đoán theo tiếp cận quần thể.....	52
Hình 3.7. Biểu đồ GOF khớp giữa nồng độ quan sát và nồng độ dự đoán theo tiếp cận cá thể.....	54
Hình 3.8. Biểu đồ PWRES theo nồng độ quan sát.....	55
Hình 3.9. Biểu đồ pcVPC.....	56



## ĐẶT VẤN ĐỀ

Vancomycin là kháng sinh quan trọng được chỉ định đầu tay trong điều trị nhiễm trùng do các chủng tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA) [66], [111]. Tuy nhiên việc sử dụng vancomycin trên các đối tượng bệnh nhân đặc biệt, bao gồm bệnh nhân nhi tại các đơn vị hồi sức tích cực (PICU) hiện còn gặp nhiều khó khăn và thách thức. Trên thực tế, dược động học của thuốc trên nhóm đối tượng này có sự biến thiên lớn giữa các cá thể do đặc điểm sinh lý thay đổi nhanh chóng theo độ tuổi, kết hợp với ảnh hưởng từ các can thiệp trong quá trình điều trị và thuốc sử dụng đồng thời của bệnh nhân [18], [93], [134]. Bên cạnh đó xu hướng gia tăng nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của các chủng vi khuẩn với vancomycin trong những năm gần đây đã làm tăng đáng kể nguy cơ thất bại và tỷ lệ tử vong trên nhóm đối tượng này [45].

Hiện nay, giám sát nồng độ thuốc trong máu (TDM) là phương pháp được khuyến cáo rộng rãi để kiểm soát nồng độ thuốc trong phạm vi điều trị, đảm bảo hiệu quả và giảm thiểu nguy cơ xuất hiện độc tính cho bệnh nhân [111]. Tại Bệnh viện Nhi Trung ương, quy trình kỹ thuật theo dõi nồng độ vancomycin trong máu dựa trên nồng độ đáy ( $C_{\text{trough}}$ ) được ban hành vào tháng 05/2020. Sau đó dựa trên đồng thuận về TDM vancomycin của các Hiệp hội chuyên môn Hoa Kỳ năm 2020, Bệnh viện đã tiến hành cập nhật quy trình giám sát nồng độ vancomycin trong máu theo diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) và triển khai áp dụng từ tháng 12/2022. Kết quả nghiên cứu của Trần Thị Hạnh Nguyên (2023) đánh giá khả năng đạt đích vancomycin theo  $AUC_{24h}/MIC$  trong giai đoạn 12/2022 – 02/2023 tại khoa Điều trị tích cực nội, Bệnh viện Nhi Trung ương ghi nhận chỉ có 32,2% bệnh nhân đạt đích theo khuyến cáo 400 – 600 mg.h/L trong lần định lượng đầu tiên [7]. Điều này đặt ra nhu cầu cần có phương pháp tiếp cận tối ưu hơn để nâng cao khả năng đạt đích trong điều trị cho người bệnh.

Cho liều chính xác dựa trên mô hình (MIPD) là một phương pháp tiếp cận mới và toàn diện để tối ưu hóa chế độ liều hiện nay [107], [141]. Thông qua việc tích hợp các mô hình dược động học quần thể (popPK) phù hợp với đối tượng bệnh nhân định hướng áp dụng, phần mềm sẽ đưa ra các chế độ liều khuyến cáo ban đầu giúp tối ưu hóa khả năng đạt đích dược động học/dược lực học (PK/PD) cho người bệnh [72]. Trên thế giới, đã có nhiều nghiên cứu tiến hành xây dựng mô hình dược động học quần thể của vancomycin trên bệnh nhân nhi với cỡ mẫu tương đối lớn và đặc điểm sinh lý bệnh đa dạng [81], [83]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Nguyễn Lan Hương (2023) đã tiến hành xây dựng mô hình dược động học quần thể trên đối tượng bệnh nhân nhi điều trị tại khoa Điều trị tích cực nội, Bệnh viện Nhi Trung ương dựa trên dữ liệu từ quá trình TDM của bệnh nhân [5]. Tuy nhiên, mô hình này được xây dựng dựa trên cỡ mẫu tương đối nhỏ. Đồng thời, cho đến nay chưa có nghiên cứu nào tiến hành thẩm định ngoại và đánh giá

tính phù hợp của các mô hình trên thế giới cũng như mô hình này để có thể ứng dụng vào tối ưu hóa chế độ liều đầu và TDM trên lâm sàng thông qua ước đoán Bayes.

Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “***Thẩm định mô hình dược động học quần thể của vancomycin áp dụng trên bệnh nhân nhi điều trị tại khoa Điều trị tích cực nội, Bệnh viện Nhi Trung ương***” với hai mục tiêu sau:

1. Tổng quan hệ thống các mô hình dược động học quần thể của vancomycin trên bệnh nhân nhi.
2. Xác định mô hình dược động học quần thể phù hợp với dữ liệu nồng độ vancomycin trong máu trên bệnh nhân nhi điều trị tại khoa Điều trị tích cực nội, Bệnh viện Nhi Trung ương.



## KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

### A. KẾT LUẬN

Dựa trên kết quả đánh giá tính phù hợp và khả năng ước đoán của các mô hình dược động học quần thể của vancomycin trên 185 bệnh nhân tại khoa Điều trị tích cực nội, Bệnh viện Nhi Trung ương, chúng tôi rút ra được một số kết luận sau:

#### 1. Tổng quan hệ thống các mô hình dược động học quần thể của vancomycin trên bệnh nhân nhi

Quá trình tổng quan các mô hình dược động học quần thể của vancomycin trên bệnh nhân nhi tại cơ sở dữ liệu Pubmed ghi nhận 409 bài báo, trong đó có 98 nghiên cứu xây dựng mô hình dược động học của vancomycin trên các đối tượng bệnh nhân nhi khác nhau. Sau khi sàng lọc, nghiên cứu ghi nhận được 16 mô hình trên y văn. Sau khi bổ sung thêm 1 mô hình xây dựng trên quần thể bệnh nhân nhi tại khoa Điều trị tích cực nội, Bệnh viện Nhi Trung ương, 17 mô hình được đưa vào nghiên cứu để đánh giá tính phù hợp với quần thể bệnh nhân.

Đa số các nghiên cứu được tiến hành trên đối tượng trải rộng, từ trẻ nhỏ đến thanh thiếu niên. Sự dao động về cỡ mẫu, cân nặng của bệnh nhân giữa các nghiên cứu và phân bố nồng độ creatinin huyết thanh trong các nghiên cứu đều tương đối rộng.

Dược động học của vancomycin được mô tả chủ yếu bởi mô hình một ngăn (14/17 mô hình) và mô hình 2 ngăn (3/17 mô hình).

Giá trị ước tính của các thông số dược động học dao động giữa các nghiên cứu, với độ thanh thải CL nằm trong khoảng 0,1 – 11,75 L/h, trong khi thể tích phân bố V dao động từ 0,636 – 54,49 L (đối với các mô hình 1 ngăn), thể tích phân bố ngăn trung tâm  $V_c$  0,36 – 8,9 L, thể tích phân bố ngăn ngoại vi  $V_p$  0,29 – 12,3 L (đối với các mô hình 2 ngăn).

Cân nặng, chức năng thận và tuổi của bệnh nhân được ghi nhận là các yếu tố ảnh hưởng phổ biến nhất để giải thích sự biến thiên về thông số dược động học giữa các cá thể. Hệ số biến thiên về độ thanh thải vancomycin của các mô hình đều khá lớn, với 10/17 mô hình ghi nhận giá trị này trên 30%.

#### 2. Xác định mô hình dược động học quần thể phù hợp với dữ liệu nồng độ vancomycin trong máu trên bệnh nhân nhi điều trị tại khoa Điều trị tích cực nội, Bệnh viện Nhi Trung ương

Mô hình Nguyễn Lan Hương (2023) với đặc điểm mô hình 2 ngăn, truyền tĩnh mạch thải trừ bậc 1, sai số tỷ lệ, là mô hình phù hợp nhất với quần thể bệnh nhân trong nghiên cứu. Giá trị rBias và rRMSE theo dự đoán quần thể lần lượt là 5,2% và 50%. Giá trị rBias và rRMSE theo dự đoán cá thể lần lượt là 1,1% và 8%. Biểu đồ GOF ghi nhận các điểm phân bố đều xung quanh đường tiêu chuẩn  $y = x$  ở cả 2 tiếp cận dự đoán. Biểu đồ PWRES các điểm dao động xung quanh trục  $y = 0$  và phân bố chủ yếu trong khoảng  $\pm$

2SD. Biểu đồ pcVPC cho diện tích ngoại lai ít và đường phân vị của nồng độ quan sát nằm trong vùng phân vị của nồng độ dự đoán và sát với đường phân vị dự đoán.

## **B. KIẾN NGHỊ**

- Tích hợp mô hình Nguyễn Lan Hương (2023) vào phần mềm hiệu chỉnh liều nhằm tối ưu chế độ liều vancomycin cho quần thể bệnh nhân nhi điều trị tại khoa Điều trị tích cực nội, Bệnh viện Nhi Trung ương.
- Tiến hành cải tiến liên tục mô hình nhằm cải thiện khả năng mô tả đặc điểm dược động học của vancomycin của mô hình trên quần thể bệnh nhân.
- Mở rộng nghiên cứu phân tích dược động học, thẩm định ngoại mô hình dược động học quần thể và khả năng ước đoán Bayesian cho quần thể bệnh nhân nhi có can thiệp lọc máu, ECMO và PEX.



## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### Tiếng Việt

1. 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, Trường Đại học Dược Hà Nội.
2. Trịnh Thị Vân Anh, Bùi Thị Ngọc Thực 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 tại Trung tâm Nhi khoa, Bệnh viện Bạch Mai", *Tạp chí Nghiên cứu Dược & Thông tin thuốc*, 13(1), tr. 1-8.
3. Bộ Y tế (2023), *Báo cáo giám sát kháng kháng sinh tại Việt Nam năm 2020*, Hà Nội, tr. 51-52.
4. Phạm Thu Hà, Nguyễn Thị Huyền Trang và cộng sự. (2021), "Phân tích đặc điểm giám sát nồng độ vancomycin trong máu trên bệnh nhân nhi điều trị tại Khoa Điều trị tích cực Nội, Bệnh viện Nhi Trung ương", *Tạp chí Y Dược học*, 26, tr. 4 - 10.
5. Nguyễn Lan Hương (2023), Phân tích dược động học quần thể và mô phỏng PK/PD của vancomycin trên bệnh nhân nhi điều trị tại khoa Điều trị tích cực nội, Bệnh viện Nhi Trung ương, Luận văn Thạc sĩ Dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội.
6. Khoa Dược - Bệnh viện Nhi Trung ương (2022), "Quy trình kỹ thuật theo dõi nồng độ vancomycin trong máu QTKT.D.001.V2.0", tr.
7. Trần Thị Hạnh Nguyên (2023), Hiệu chỉnh liều vancomycin thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu trên bệnh nhân nhi tại Khoa Điều trị tích cực Nội khoa, Bệnh viện Nhi Trung ương, Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ, Trường Đại học Dược Hà Nội.

### Tiếng Anh

8. Abdulla A., Edwina E. E., et al. (2021), "Model-Informed Precision Dosing of Antibiotics in Pediatric Patients: A Narrative Review", *Front Pediatr*, 9, pp. 624639.
9. Akunne O. O., Mugabo P., et al. (2022), "Pharmacokinetics of Vancomycin in Critically Ill Children: A Systematic Review", *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 47(1), pp. 31-48.
10. Al Sulaiman K., Alshaya A., et al. (2021), "The impact of early target attainment of vancomycin in critically ill patients with confirmed Gram-positive infection: A retrospective cohort study", *BMC Infect Dis*, 21(1), pp. 1182.
11. Aljutayli A., El-Haffaf I., et al. (2022), "An Update on Population Pharmacokinetic Analyses of Vancomycin, Part II: In Pediatric Patients", *Clin Pharmacokinet*, 61(1), pp. 47-70.
12. Alrahahleh D., Thoma Y., et al. (2024), "Bayesian Vancomycin Model Selection for Therapeutic Drug Monitoring in Neonates", *Clin Pharmacokinet*, 63(3), pp. 367-380.
13. Alsultan A., Abouelkheir M., et al. (2018), "Optimizing Vancomycin Monitoring in Pediatric Patients", *Pediatr Infect Dis J*, 37(9), pp. 880-885.
14. An S. H., Lee E. M., et al. (2020), "Vancomycin pharmacokinetics in critically ill neonates receiving extracorporeal membrane oxygenation", *Eur J Hosp Pharm*, 27(e1), pp. e25-e29.

15. Anderson B. J., Allegaert K., et al. (2006), "Population clinical pharmacology of children: modelling covariate effects", *Eur J Pediatr*, 165(12), pp. 819-29.
16. Anderson B. J., Holford N. H. (2009), "Mechanistic basis of using body size and maturation to predict clearance in humans", *Drug Metab Pharmacokinet*, 24(1), pp. 25-36.
17. Anderson B. J., Holford N. H. (2008), "Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics", *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 48, pp. 303-32.
18. Asbury W. H., Darsey E. H., et al. (1993), "Vancomycin pharmacokinetics in neonates and infants: a retrospective evaluation", *Ann Pharmacother*, 27(4), pp. 490-6.
19. Avedissian S. N., Bradley E., et al. (2017), "Augmented Renal Clearance Using Population-Based Pharmacokinetic Modeling in Critically Ill Pediatric Patients", *Pediatr Crit Care Med*, 18(9), pp. e388-e394.
20. Batchelor H. K., Marriott J. F. (2015), "Paediatric pharmacokinetics: key considerations", *Br J Clin Pharmacol*, 79(3), pp. 395-404.
21. Bauer Larry A. (2008), *Applied Clinical Pharmacokinetics (2nd Edition)*, McGraw-Hill Professional Publishing, New York, USA, pp.
22. Bergstrand M., Hooker A. C., et al. (2011), "Prediction-corrected visual predictive checks for diagnosing nonlinear mixed-effects models", *Aaps j*, 13(2), pp. 143-51.
23. Beunders R., Schütz M. J., et al. (2020), "Endotoxemia-Induced Release of Pro-inflammatory Mediators Are Associated With Increased Glomerular Filtration Rate in Humans in vivo", *Front Med (Lausanne)*, 7, pp. 559671.
24. Bhongsatiern J., Stockmann C., et al. (2015), "Evaluation of Vancomycin Use in Late-Onset Neonatal Sepsis Using the Area Under the Concentration-Time Curve to the Minimum Inhibitory Concentration  $\geq 400$  Target", *Ther Drug Monit*, 37(6), pp. 756-65.
25. Brendel K., Comets E., et al. (2006), "Metrics for external model evaluation with an application to the population pharmacokinetics of gliclazide", *Pharm Res*, 23(9), pp. 2036-49.
26. Bridges B. C., Askenazi D. J., et al. (2012), "Pediatric renal replacement therapy in the intensive care unit", *Blood Purif*, 34(2), pp. 138-48.
27. Brozmanová H., Kacířová I., et al. (2017), "New liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for routine TDM of vancomycin in patients with both normal and impaired renal functions and comparison with results of polarization fluoroimmunoassay in light of varying creatinine concentrations", *Clin Chim Acta*, 469, pp. 136-143.
28. Brunton Laurence L., Knollmann Björn C. (2023), *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th Edition*, McGraw-Hill Education, New York, NY, pp. 1059-1061.
29. Cafaro A., Stella M., et al. (2024), "Dose optimization and target attainment of vancomycin in children", *Clin Biochem*, 125, pp. 110728.
30. Capparelli E. V., Lane J. R., et al. (2001), "The influences of renal function and maturation on vancomycin elimination in newborns and infants", *J Clin Pharmacol*, 41(9), pp. 927-34.
31. Castagnola E., Cangemi G., et al. (2021), "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibiotics in cystic fibrosis: a narrative review", *Int J Antimicrob Agents*, 58(3), pp. 106381.



32. Charlton M., Thompson J. P. (2019), "Pharmacokinetics in sepsis", *BJA Educ*, 19(1), pp. 7-13.
33. Chen C. Y., Li M. Y., et al. (2020), "Precision and accuracy of commercial assays for vancomycin therapeutic drug monitoring: evaluation based on external quality assessment scheme", *J Antimicrob Chemother*, 75(8), pp. 2110-2119.
34. Chen J., Huang X., et al. (2021), "The relationship between vancomycin AUC/MIC and trough concentration, age, dose, renal function in Chinese critically ill pediatric patients", *Pharmacol Res Perspect*, 9(6), pp. e00885.
35. Cheng X., Ma J., et al. (2022), "An Overview of Analytical Methodologies for Determination of Vancomycin in Human Plasma", *Molecules*, 27(21), pp.
36. Cheng Y., Wang C. Y., et al. (2021), "Can Population Pharmacokinetics of Antibiotics be Extrapolated? Implications of External Evaluations", *Clin Pharmacokinet*, 60(1), pp. 53-68.
37. Chung E., Sen J., et al. (2021), "Population Pharmacokinetic Models of Vancomycin in Paediatric Patients: A Systematic Review", *Clin Pharmacokinet*, 60(8), pp. 985-1001.
38. Chuphan C., Sukarnjanaset W., et al. (2022), "Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Vancomycin in Pediatric Patients With Various Degrees of Renal Function", *J Pediatr Pharmacol Ther*, 27(5), pp. 419-427.
39. Cies J. J., Moore W. S., 2nd, et al. (2017), "Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamic Target Attainment of Vancomycin in Neonates on Extracorporeal Life Support", *Pediatr Crit Care Med*, 18(10), pp. 977-985.
40. Cruciani M., Gatti G., et al. (1996), "Penetration of vancomycin into human lung tissue", *J Antimicrob Chemother*, 38(5), pp. 865-9.
41. Cunio C. B., Uster D. W., et al. (2021), "Towards precision dosing of vancomycin in critically ill patients: an evaluation of the predictive performance of pharmacometric models in ICU patients", *Clinical Microbiology and Infection*, 27(5), pp. 783.e7-783.e14.
42. 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.
43. Darwich A. S., Polasek T. M., et al. (2021), "Model-Informed Precision Dosing: Background, Requirements, Validation, Implementation, and Forward Trajectory of Individualizing Drug Therapy", *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 61, pp. 225-245.
44. Destere A., Marquet P., et al. (2023), "A Hybrid Algorithm Combining Population Pharmacokinetic and Machine Learning for Isavuconazole Exposure Prediction", *Pharm Res*, 40(4), pp. 951-959.
45. Dhand A., Sakoulas G. (2012), "Reduced vancomycin susceptibility among clinical *Staphylococcus aureus* isolates ('the MIC Creep'): implications for therapy", *F1000 Med Rep*, 4, pp. 4.
46. Di Nardo M., Wildschut E. D. (2018), "Drugs pharmacokinetics during venovenous extracorporeal membrane oxygenation in pediatrics", *J Thorac Dis*, 10(Suppl 5), pp. S642-s652.
47. El Hassani M., Marsot A. (2023), "External Evaluation of Population Pharmacokinetic Models for Precision Dosing: Current State and Knowledge Gaps", *Clin Pharmacokinet*, 62(4), pp. 533-540.

48. 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.
49. Fiorito T. M., Luther M. K., et al. (2018), "Nephrotoxicity With Vancomycin in the Pediatric Population: A Systematic Review and Meta-Analysis", *Pediatr Infect Dis J*, 37(7), pp. 654-661.
50. Fletcher K., Chapman R., et al. (2018), "An overview of medical ECMO for neonates", *Semin Perinatol*, 42(2), pp. 68-79.
51. Frymoyer A., Guglielmo B. J., et al. (2013), "Desired vancomycin trough serum concentration for treating invasive methicillin-resistant *Staphylococcal* infections", *Pediatr Infect Dis J*, 32(10), pp. 1077-9.
52. Frymoyer A., Hersh A. L., et al. (2014), "Association between vancomycin trough concentration and area under the concentration-time curve in neonates", *Antimicrob Agents Chemother*, 58(11), pp. 6454-61.
53. Frymoyer A., Schwenk H. T., et al. (2020), "Model-Informed Precision Dosing of Vancomycin in Hospitalized Children: Implementation and Adoption at an Academic Children's Hospital", *Front Pharmacol*, 11, pp. 551.
54. Frymoyer A., Stockmann C., et al. (2019), "Individualized Empiric Vancomycin Dosing in Neonates Using a Model-Based Approach", *J Pediatric Infect Dis Soc*, 8(2), pp. 97-104.
55. Genuini M., Oualha M., et al. (2018), "Achievement of Therapeutic Vancomycin Exposure With Continuous Infusion in Critically Ill Children", *Pediatr Crit Care Med*, 19(6), pp. e263-e269.
56. Germovsek E., Osborne L., et al. (2019), "Development and external evaluation of a population pharmacokinetic model for continuous and intermittent administration of vancomycin in neonates and infants using prospectively collected data", *J Antimicrob Chemother*, 74(4), pp. 1003-1011.
57. Giachetto G. A., Telechea H. M., et al. (2011), "Vancomycin pharmacokinetic-pharmacodynamic parameters to optimize dosage administration in critically ill children", *Pediatr Crit Care Med*, 12(6), pp. e250-4.
58. Gijzen M., Vlasselaers D., et al. (2021), "Pharmacokinetics of Antibiotics in Pediatric Intensive Care: Fostering Variability to Attain Precision Medicine", *Antibiotics (Basel)*, 10(10), pp.
59. Gous A. G., Dance M. D., et al. (1995), "Changes in vancomycin pharmacokinetics in critically ill infants", *Anaesth Intensive Care*, 23(6), pp. 678-82.
60. Guo T., van Hest R. M., et al. (2020), "Optimizing Predictive Performance of Bayesian Forecasting for Vancomycin Concentration in Intensive Care Patients", *Pharm Res*, 37(9), pp. 171.
61. Hahn A., Frenck R. W., Jr., et al. (2015), "Evaluation of Target Attainment of Vancomycin Area Under the Curve in Children With Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Bacteremia", *Ther Drug Monit*, 37(5), pp. 619-25.
62. Hahn A., Frenck R. W., Jr., et al. (2015), "Validation of a pediatric population pharmacokinetic model for vancomycin", *Ther Drug Monit*, 37(3), pp. 413-6.
63. Hahn J., Choi J. H., et al. (2017), "Pharmacokinetic changes of antibiotic, antiviral, antituberculosis and antifungal agents during extracorporeal membrane oxygenation in critically ill adult patients", *J Clin Pharm Ther*, 42(6), pp. 661-671.



64. Han Jihye, Sauberan Jason, et al. (2022), "Implementation of Vancomycin Therapeutic Monitoring Guidelines: Focus on Bayesian Estimation Tools in Neonatal and Pediatric Patients", *Therapeutic Drug Monitoring*, 44(2), pp.
65. Hartman S. J. F., Brüggemann R. J., et al. (2020), "Pharmacokinetics and Target Attainment of Antibiotics in Critically Ill Children: A Systematic Review of Current Literature", *Clin Pharmacokinet*, 59(2), pp. 173-205.
66. 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.
67. Holford N., Heo Y. A., et al. (2013), "A pharmacokinetic standard for babies and adults", *J Pharm Sci*, 102(9), pp. 2941-52.
68. Hu M. W., Anne L., et al. (1990), "Measurement of vancomycin in renally impaired patient samples using a new high-performance liquid chromatography method with vitamin B12 internal standard: comparison of high-performance liquid chromatography, emit, and fluorescence polarization immunoassay methods", *Ther Drug Monit*, 12(6), pp. 562-9.
69. Hughes D. M., Goswami S., et al. (2020), "Bayesian clinical decision support-guided versus clinician-guided vancomycin dosing in attainment of targeted pharmacokinetic parameters in a paediatric population", *J Antimicrob Chemother*, 75(2), pp. 434-437.
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. Hughes J. H., Tong D. M. H., et al. (2023), "Evaluation of Neonatal and Paediatric Vancomycin Pharmacokinetic Models and the Impact of Maturation and Serum Creatinine Covariates in a Large Multicentre Data Set", *Clin Pharmacokinet*, 62(1), pp. 67-76.
72. Hughes J. H., Tong D. M. H., et al. (2021), "Continuous Learning in Model-Informed Precision Dosing: A Case Study in Pediatric Dosing of Vancomycin", *Clin Pharmacol Ther*, 109(1), pp. 233-242.
73. Issaranggoon Na Ayuthaya S., Katip W., et al. (2020), "Correlation of the vancomycin 24-h area under the concentration-time curve (AUC(24)) and trough serum concentration in children with severe infection: A clinical pharmacokinetic study", *Int J Infect Dis*, 92, pp. 151-159.
74. Jeffres M. N., Isakow W., et al. (2007), "A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia", *Clin Ther*, 29(6), pp. 1107-15.
75. Jung Y., Song K. H., et al. (2014), "Area under the concentration-time curve to minimum inhibitory concentration ratio as a predictor of vancomycin treatment outcome in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia", *Int J Antimicrob Agents*, 43(2), pp. 179-83.
76. Kearns G. L., Abdel-Rahman S. M., et al. (2003), "Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children", *N Engl J Med*, 349(12), pp. 1157-67.

77. Kimura T., Sunakawa K., et al. (2004), "Population pharmacokinetics of arbekacin, vancomycin, and panipenem in neonates", *Antimicrob Agents Chemother*, 48(4), pp. 1159-67.
78. Koeze J., Keus F., et al. (2017), "Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria", *BMC Nephrol*, 18(1), pp. 70.
79. Lanke S., Yu T., et al. (2017), "AUC-Guided Vancomycin Dosing in Adolescent Patients With Suspected Sepsis", *J Clin Pharmacol*, 57(1), pp. 77-84.
80. Lau Estee P. M., Sidhu Calvinjit, et al. (2022), "Pharmacokinetics of antibiotics for pleural infection", *Expert Review of Respiratory Medicine*, 16(10), pp. 1057-1066.
81. Le J., Bradley J. S., et al. (2013), "Improved vancomycin dosing in children using area under the curve exposure", *Pediatr Infect Dis J*, 32(4), pp. e155-63.
82. Le J., Capparelli E. V., et al. (2015), "Bayesian Estimation of Vancomycin Pharmacokinetics in Obese Children: Matched Case-Control Study", *Clin Ther*, 37(6), pp. 1340-51.
83. Le J., Ngu B., et al. (2014), "Vancomycin monitoring in children using bayesian estimation", *Ther Drug Monit*, 36(4), pp. 510-8.
84. Le J., Vaida F., et al. (2014), "Population-Based Pharmacokinetic Modeling of Vancomycin in Children with Renal Insufficiency", *J Pharmacol Clin Toxicol*, 2(1), pp. 1017-1026.
85. Lee Soon Min, Yang Seungwon, et al. (2021), "Population pharmacokinetics and dose optimization of vancomycin in neonates", *Scientific Reports*, 11(1), pp. 6168.
86. Li D. Y., Li L., et al. (2021), "Population Pharmacokinetics Modeling of Vancomycin Among Chinese Infants With Normal and Augmented Renal Function", *Front Pediatr*, 9, pp. 713588.
87. Li Zhiling, Li Hongjing, et al. (2021), "Establishment of a population pharmacokinetics model of vancomycin in 94 infants with septicemia and its application in individualized therapy", *BMC Pharmacology and Toxicology*, 22(1), pp. 26.
88. Liu C., Bayer A., et al. (2011), "Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary", *Clin Infect Dis*, 52(3), pp. 285-92.
89. Liu T., Deng C., et al. (2017), "Population pharmacokinetics of vancomycin in Chinese pediatric patients", *Int J Clin Pharmacol Ther*, 55(6), pp. 509-516.
90. Luo Y., Wang Y., et al. (2021), "Augmented Renal Clearance: What Have We Known and What Will We Do?", *Front Pharmacol*, 12, pp. 723731.
91. Lv C., Lu J., et al. (2021), "Systematic external evaluation of reported population pharmacokinetic models of vancomycin in Chinese children and adolescents", *J Clin Pharm Ther*, 46(3), pp. 820-831.
92. Marqués-Miñana M. R., Saadeddin A., et al. (2010), "Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in neonates. A new proposal of initial dosage guideline", *Br J Clin Pharmacol*, 70(5), pp. 713-20.
93. Marsot A. (2018), "Pharmacokinetic Variability in Pediatrics and Intensive Care: Toward a Personalized Dosing Approach", *J Pharm Pharm Sci*, 21(1), pp. 354-362.

94. Marsot A., Boulamery A., et al. (2012), "Vancomycin: a review of population pharmacokinetic analyses", *Clin Pharmacokinet*, 51(1), pp. 1-13.
95. Marsot A., Vialet R., et al. (2012), "Vancomycin: Predictive Performance of a Population Pharmacokinetic Model and Optimal Dose in Neonates and Young Infants", *Clin Pharmacol Drug Dev*, 1(4), pp. 144-51.
96. Matzke G. R., Zhanel G. G., et al. (1986), "Clinical pharmacokinetics of vancomycin", *Clin Pharmacokinet*, 11(4), pp. 257-82.
97. Mentré F., Escolano S. (2006), "Prediction discrepancies for the evaluation of nonlinear mixed-effects models", *J Pharmacokinet Pharmacodyn*, 33(3), pp. 345-67.
98. Miloslavsky M., Galler M. F., et al. (2017), "The Impact of Pediatric-Specific Vancomycin Dosing Guidelines: A Quality Improvement Initiative", *Pediatrics*, 139(6), pp.
99. Mizuno T., Dong M., et al. (2022), "Clinical implementation of pharmacogenetics and model-informed precision dosing to improve patient care", *Br J Clin Pharmacol*, 88(4), pp. 1418-1426.
100. Moffett B. S., Morris J., et al. (2018), "Population Pharmacokinetics of Vancomycin in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation", *Pediatr Crit Care Med*, 19(10), pp. 973-980.
101. Morrell E. D., Kellum J. A., et al. (2014), "Septic acute kidney injury: molecular mechanisms and the importance of stratification and targeting therapy", *Crit Care*, 18(5), pp. 501.
102. Mould D. R., Upton R. N. (2013), "Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development-part 2: introduction to pharmacokinetic modeling methods", *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2(4), pp. e38.
103. 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.
104. Nguyen T. H., Mouksassi M. S., et al. (2017), "Model Evaluation of Continuous Data Pharmacometric Models: Metrics and Graphics", *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 6(2), pp. 87-109.
105. Nicolaou K. C., Boddy C. N., et al. (1999), "Chemistry, Biology, and Medicine of the Glycopeptide Antibiotics", *Angew Chem Int Ed Engl*, 38(15), pp. 2096-2152.
106. Pacifici G. M., Allegaert K. (2012), "Clinical pharmacokinetics of vancomycin in the neonate: a review", *Clinics (Sao Paulo)*, 67(7), pp. 831-7.
107. Pérez-Blanco J. S., Lanao J. M. (2022), "Model-Informed Precision Dosing (MIPD)", *Pharmaceutics*, 14(12), pp.
108. 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.
109. Roberts J. A., Lipman J. (2006), "Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis", *Clin Pharmacokinet*, 45(8), pp. 755-73.
110. Rodvold K. A., Everett J. A., et al. (1997), "Pharmacokinetics and administration regimens of vancomycin in neonates, infants and children", *Clin Pharmacokinet*, 33(1), pp. 32-51.

111. 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.
112. Rybak M. J., Lomaestro B. M., et al. (2009), "Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists", *Clin Infect Dis*, 49(3), pp. 325-7.
113. Rybak Michael J. (2006), "The Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Vancomycin", *Clinical Infectious Diseases*, 42(Supplement\_1), pp. S35-S39.
114. Schaad U. B., McCracken G. H., Jr., et al. (1980), "Clinical pharmacology and efficacy of vancomycin in pediatric patients", *J Pediatr*, 96(1), pp. 119-26.
115. Schaible D. H., Rocci M. L., Jr., et al. (1986), "Vancomycin pharmacokinetics in infants: relationships to indices of maturation", *Pediatr Infect Dis*, 5(3), pp. 304-8.
116. Schleibinger M., Steinbach C. L., et al. (2015), "Protein binding characteristics and pharmacokinetics of ceftriaxone in intensive care unit patients", *Br J Clin Pharmacol*, 80(3), pp. 525-33.
117. Schwartz G. J., Muñoz A., et al. (2009), "New equations to estimate GFR in children with CKD", *J Am Soc Nephrol*, 20(3), pp. 629-37.
118. Seay R. E., Brundage R. C., et al. (1994), "Population pharmacokinetics of vancomycin in neonates", *Clin Pharmacol Ther*, 56(2), pp. 169-75.
119. Sheiner L. B., Beal S. L. (1981), "Some suggestions for measuring predictive performance", *J Pharmacokinetic Biopharm*, 9(4), pp. 503-12.
120. Sheiner L. B., Beal S., et al. (1979), "Forecasting individual pharmacokinetics", *Clin Pharmacol Ther*, 26(3), pp. 294-305.
121. Shen X., Li X., et al. (2024), "Population pharmacokinetic analysis for dose regimen optimization of vancomycin in Southern Chinese children", *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, pp.
122. Sherwin C. M., Kiang T. K., et al. (2012), "Fundamentals of population pharmacokinetic modelling: validation methods", *Clin Pharmacokinetic*, 51(9), pp. 573-90.
123. Shimamoto Y., Verstegen R. H. J., et al. (2021), "Population pharmacokinetics of vancomycin in paediatric patients with febrile neutropenia and augmented renal clearance: development of new dosing recommendations", *J Antimicrob Chemother*, 76(11), pp. 2932-2940.
124. Singer B., Stevens R. W., et al. (2020), "Falsely elevated vancomycin-concentration values from enzyme immunoassay leading to treatment failure", *Am J Health Syst Pharm*, 77(1), pp. 9-13.
125. Smit C., Goulooze S. C., et al. (2021), "Dosing Recommendations for Vancomycin in Children and Adolescents with Varying Levels of Obesity and Renal Dysfunction: a Population Pharmacokinetic Study in 1892 Children Aged 1-18 Years", *Aaps j*, 23(3), pp. 53.



126. Smith P. F., Morse G. D. (1999), "Accuracy of measured vancomycin serum concentrations in patients with end-stage renal disease", *Ann Pharmacother*, 33(12), pp. 1329-35.
127. Sridharan K., Abbasi M. Y., et al. (2021), "Population Pharmacokinetics and Dose Optimization of Vancomycin in Critically Ill Children", *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 46(4), pp. 539-546.
128. Stockmann C., Hersh A. L., et al. (2015), "Predictive Performance of a Vancomycin Population Pharmacokinetic Model in Neonates", *Infect Dis Ther*, 4(2), pp. 187-98.
129. Straney L., Clements A., et al. (2013), "Paediatric index of mortality 3: an updated model for predicting mortality in pediatric intensive care\*", *Pediatr Crit Care Med*, 14(7), pp. 673-81.
130. Sullins A. K., Abdel-Rahman S. M. (2013), "Pharmacokinetics of antibacterial agents in the CSF of children and adolescents", *Paediatr Drugs*, 15(2), pp. 93-117.
131. Sutiman N., Koh J. C., et al. (2020), "Pharmacokinetics Alterations in Critically Ill Pediatric Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review", *Front Pediatr*, 8, pp. 260.
132. Tenover F. C., Moellering R. C., Jr. (2007), "The rationale for revising the Clinical and Laboratory Standards Institute vancomycin minimal inhibitory concentration interpretive criteria for *Staphylococcus aureus*", *Clin Infect Dis*, 44(9), pp. 1208-15.
133. Ter Heine R., Keizer R. J., et al. (2020), "Prospective validation of a model-informed precision dosing tool for vancomycin in intensive care patients", *Br J Clin Pharmacol*, 86(12), pp. 2497-2506.
134. Thakkar N., Salerno S., et al. (2017), "Clinical Pharmacology Studies in Critically Ill Children", *Pharm Res*, 34(1), pp. 7-24.
135. Tong S. Y., Davis J. S., et al. (2015), "*Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management", *Clin Microbiol Rev*, 28(3), pp. 603-61.
136. van Dalen R., Vree T. B. (1990), "Pharmacokinetics of antibiotics in critically ill patients", *Intensive Care Med*, 16 Suppl 3, pp. S235-8.
137. Van den Anker J. N. (2011), "Getting the dose of vancomycin right in the neonate", *Int J Clin Pharmacol Ther*, 49(4), pp. 247-9.
138. Varghese J. M., Roberts J. A., et al. (2011), "Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the critically ill with severe sepsis and septic shock", *Crit Care Clin*, 27(1), pp. 19-34.
139. Walker Roger, Whittlesea Cate, et al. (2013), *Clinical pharmacy and therapeutics*, Churchill Livingstone/Elsevier, Edinburgh, pp. XIII, [1], 983 s. : il. kolor. ; 28 cm.
140. West G. B., Brown J. H., et al. (1997), "A general model for the origin of allometric scaling laws in biology", *Science*, 276(5309), pp. 122-6.
141. Wicha S. G., Mårtson A. G., et al. (2021), "From Therapeutic Drug Monitoring to Model-Informed Precision Dosing for Antibiotics", *Clin Pharmacol Ther*, 109(4), pp. 928-941.
142. Wrishko R. E., Levine M., et al. (2000), "Vancomycin pharmacokinetics and Bayesian estimation in pediatric patients", *Ther Drug Monit*, 22(5), pp. 522-31.

143. Xu W. X., Qu Q., et al. (2024), "Personalized application of antimicrobial drugs in pediatric patients with augmented renal clearance: a review of literature", *Eur J Pediatr*, 183(1), pp. 51-60.
144. Xu X. S., Moore K., et al. (2012), "Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban in patients with acute coronary syndromes", *Br J Clin Pharmacol*, 74(1), pp. 86-97.
145. Yasuhara M., Iga T., et al. (1998), "Population pharmacokinetics of vancomycin in Japanese pediatric patients", *Ther Drug Monit*, 20(6), pp. 612-8.
146. Zhang H., Wang Y., et al. (2016), "Pharmacokinetic Characteristics and Clinical Outcomes of Vancomycin in Young Children With Various Degrees of Renal Function", *J Clin Pharmacol*, 56(6), pp. 740-8.
147. Zhang T., Cheng H., et al. (2020), "Desired vancomycin trough concentration to achieve an  $AUC(0-24) / MIC \geq 400$  in Chinese children with complicated infectious diseases", *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 126(1), pp. 75-85.
148. Zhao W., Kaguelidou F., et al. (2013), "External Evaluation of Population Pharmacokinetic Models of Vancomycin in Neonates: The transferability of published models to different clinical settings", *Br J Clin Pharmacol*, 75(4), pp. 1068-80.
149. Zhao W., Zhang D., et al. (2014), "Population pharmacokinetics and dosing optimization of vancomycin in children with malignant hematological disease", *Antimicrob Agents Chemother*, 58(6), pp. 3191-9.

