



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

Nguyễn Thị Cúc¹, Nguyễn Hoàng Anh (b)¹, Nguyễn Trần Nam Tiến¹,
Đỗ Thị Hồng Gấm², Nguyễn Thị Thu Hà², Nguyễn Đăng Minh Vương²,
Bùi Thị Ngọc Thực², Nguyễn Thu Minh², Nguyễn Quỳnh Hoa², Nguyễn Văn Hùng²,
Phan Thu Phương², Đào Xuân Cơ², Vũ Đình Hòa¹, Nguyễn Hoàng Anh^{1,2*}

¹Trung tâm DI&ADR Quốc gia, Trường Đại học Dược Hà Nội

²Bệnh viện Bạch Mai

*Tác giả liên hệ: anh90tk@yahoo.com

(Ngày gửi đăng: 16/8/2022 - Ngày duyệt đăng: 15/10/2022)

SUMMARY

This study aimed to analyze the results of the therapeutic drug monitoring (TDM) practice in Bach Mai hospital by applying the area under the concentration-time curve (AUC) estimated by Bayesian approach and to identify factors associated with the ability to achieve target AUC at the first TDM of vancomycin. TDM was implemented for general adult patients at Bach Mai Hospital. The initial dosing was adjusted based on clearance creatinine (Clcr) according to the protocol approved by the Hospital. There was a total of 369 patients with a median age of 58 (IQR 47 - 66) years and 585 vancomycin concentrations. The target AUC attainment was improved after the 1st and 2nd dosing adjustments, from 37.9 % to 64.2 %. The logistic regression analysis revealed that body weight (kg/10) (OR=1.39; p=0.012) and a lower maintenance dose compared with the protocol recommendations (OR=7.06; p<0.001) were independent predictive factors for an AUC < 400 (mg.h/L). Meanwhile, a higher maintenance dose of vancomycin, kidney failure (CLcr<30 mL/min) and concomitant use of furosemide at the time of vancomycin TDM increased the risk of an AUC > 600 (mg.h/L); odd ratios were 2.42, 14.08 and 3.45, respectively. These findings emphasize the necessity of vancomycin TDM in individualizing dosing to maximize the efficacy and avoid toxicity.

Từ khóa: AUC, Bayesian, bệnh nhân người lớn, Bệnh viện Bạch Mai, theo dõi nồng độ thuốc trong điều trị (TDM), vancomycin.

Đặt vấn đề

Tối ưu hóa chế độ liều dựa trên nguyên lý dược động học/dược lực học (pharmacokinetic/pharmacodynamic) của vancomycin nhằm đảm bảo hiệu quả, giảm thiểu độc tính cũng như hạn chế sự xuất hiện đề kháng kháng

sinh là vấn đề thiết yếu trong thực hành lâm sàng. Tỷ số diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian trên nồng độ ức chế tối thiểu (AUC/MIC) được ghi nhận là thông số phản ánh tốt nhất hiệu quả lâm sàng của vancomycin trong điều trị nhiễm khuẩn gây



ra bởi các chủng vi khuẩn Gram dương, đặc biệt là tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA) [10]. Năm 2020, các hiệp hội chuyên môn Hoa Kỳ ban hành hướng dẫn đồng thuận mới về TDM vancomycin, trong đó khuyến cáo sử dụng diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) thay cho nồng độ đáy (C_{trough}) [10]. Đồng thuận cũng đưa ra khuyến cáo về việc lựa chọn phương pháp Bayes trong ước tính AUC với ưu điểm hạn chế số lượng mẫu TDM trên bệnh nhân, có khả năng lấy mẫu sớm hơn trạng thái cân bằng giúp hiệu chỉnh liều nhằm đạt sớm mục tiêu điều trị [10].

Bệnh viện Bạch Mai là đơn vị điều trị nhiều bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng, có mô hình bệnh tật phức tạp và mức độ sử dụng vancomycin cao. Do đó, việc tối ưu sử dụng vancomycin nhằm đảm bảo hiệu quả và hạn chế nguy cơ gặp biến cố bất lợi là vấn đề rất được các đơn vị lâm sàng trong Bệnh viện quan tâm. Với khuyến cáo mới về việc sử dụng đích AUC thay cho C_{trough} trong giám sát nồng độ vancomycin trong máu, Bệnh viện đã triển khai TDM vancomycin dựa trên AUC ước tính theo Bayes từ tháng 01/2021. Trong bối cảnh đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm phân tích kết quả của việc triển khai quy trình TDM dựa trên AUC ước tính bằng phương pháp Bayes nhằm tối ưu hóa chế độ liều vancomycin trên bệnh nhân người lớn tại bệnh viện.

Đối tượng, phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân người lớn điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 01/2021 đến tháng 12/2021 được chỉ định vancomycin truyền tĩnh mạch ngắt quãng và được TDM dựa trên AUC ước đoán theo phương pháp Bayes. Bệnh nhân được loại trừ nếu được chỉ định vancomycin để dự phòng nhiễm khuẩn liên quan đến phẫu thuật, bệnh nhân có can thiệp lọc máu, có chuyển đổi từ truyền ngắt quãng sang liên tục và/hoặc ngược lại, bệnh nhân người nước ngoài, bệnh nhân có thời điểm lấy mẫu nghi ngờ không chính xác và các trường hợp không thu thập được đầy đủ thông tin bệnh nhân.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu, triển khai hoạt động hiệu chỉnh liều vancomycin thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu có sự phối hợp của dược sĩ lâm sàng và bác sĩ điều trị. Bệnh nhân được sử dụng vancomycin theo “Quy trình giám sát nồng độ thuốc trong máu và hiệu chỉnh liều vancomycin trên bệnh nhân người lớn” của Bệnh viện ban hành. Theo đó, bệnh nhân được chỉ định sử dụng liều nạp theo cân nặng thực tế và chế độ liều duy trì tương ứng theo độ thanh thải creatinin (ước tính theo công thức Cockcroft & Gault). Nồng độ vancomycin được đo tại thời điểm bất kỳ trong pha thải trừ thuốc. Kết quả nồng độ thực đo này được dùng để ước đoán AUC theo Bayes (AUC_{Bayes}) thông qua phần mềm tính toán dược động học SmartDoseAI (<https://smartdose.ai/>). Mô hình dược động học quần thể áp dụng cho ước đoán Bayes là mô hình của tác giả Goti và cộng sự, phương pháp Bayes được sử dụng trong phần mềm là phương pháp Bayes “phẳng” theo đề xuất của Hughes và cộng sự [3], [5], [7]. Giá trị AUC ước đoán theo Bayes được dùng làm căn cứ để chỉnh liều nhằm đảm bảo khả năng đạt AUC mục tiêu là 400 – 600 mg.h/L (với giả định MIC vancomycin là 1 mg/L).

Nghiên cứu thực hiện thống kê mô tả đặc điểm bệnh nhân, phân tích kết quả triển khai quy trình thông qua tỷ lệ đạt đích AUC sau các lần định lượng và phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng đạt đích trong lần định lượng đầu tiên.

Thu thập, xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và xử lý thống kê mô tả trên phần mềm Microsoft Excel 2016, SPSS Statistic 25 và phân tích các yếu tố liên quan bằng phương pháp phân tích hồi quy logistic đa biến trên ngôn ngữ thống kê R 4.2.0.

Kết quả nghiên cứu

Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Nghiên cứu thu nhận 369 bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ với các đặc điểm chính được trình bày trong **Bảng 1**.



Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Chỉ tiêu nghiên cứu, cách tính	Kết quả
Đặc điểm chung (N = 369)	
Tuổi (năm)	58 (47 – 66)
Giới tính nam	234 (63,4)
Cân nặng (kg)	55 (50 – 63)
Độ thanh thải creatinin nền (CLcr)* (mL/phút)	79,8 (58,8 – 105,5)
CLcr < 60	101 (27,4)
60 ≤ CLcr < 130	219 (59,3)
CLcr ≥ 130	49 (13,3)
Đặc điểm nhiễm khuẩn^δ (N = 356)	
Nhiễm khuẩn huyết/ Theo dõi nhiễm khuẩn huyết	65 (18,5)
Nhiễm khuẩn da mô mềm	174 (48,9)
Nhiễm khuẩn phổi/ Nhiễm khuẩn hô hấp	111 (31,2)
Nhiễm khuẩn xương/ Nhiễm khuẩn xương khớp	61 (17,1)
Nhiễm khuẩn hạt tophi	25 (7,0)
Nhiễm khuẩn tiết niệu	19 (5,3)
Nhiễm màng não	13 (3,7)
Nhiễm nội tâm mạc nhiễm khuẩn	10 (2,8)
Nhiễm khuẩn khác	18 (5,1)
Kết quả điều trị (N = 369)	
Thời gian nằm viện	15 (11 – 22)
	Khỏi/Đỡ 347 (94,0)
Kết quả ra viện	Không thay đổi 15 (4,1)
	Nặng hơn 7 (1,9)

*: CLcr - Độ thanh thải creatinin tính theo công thức Cockcroft-Gault. δ: Thiếu dữ liệu trên 13 bệnh nhân. Kết quả trình bày ở dạng số bệnh nhân (tỷ lệ %) hoặc trung vị (khoảng tứ phân vị). Nhiễm khuẩn khác bao gồm (nhiễm khuẩn ổ bụng, nhiễm khuẩn ngoài màng cứng, nhiễm khuẩn nhân cầu, nhiễm khuẩn nang giả tủy)

Đặc điểm sử dụng và giám sát nồng độ vancomycin

Đặc điểm sử dụng và giám sát nồng độ vancomycin theo AUC trong nghiên cứu được trình bày tại **Bảng 2**. Nghiên cứu ghi nhận 585 mẫu định lượng, bao gồm lần định lượng đầu tiên và các lần định lượng theo dõi tiếp theo. Trong lần định lượng đầu tiên, tỷ lệ bệnh nhân có AUC có giá trị dưới ngưỡng (< 400 mg.h/L), trong ngưỡng (400 - 600 mg.h/L) và

trên ngưỡng (> 600 mg.h/L) lần lượt là 26,6 %; 37,9% và 35,5 %. Trong 123 bệnh nhân được định lượng lại sau lần hiệu chỉnh liều thứ 1, có 79 (64,2 %) bệnh nhân đạt đích AUC.

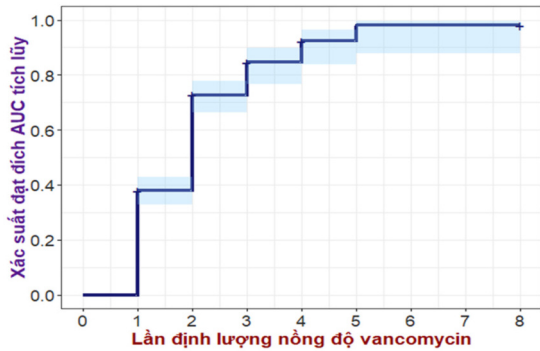
Hình 1 biểu diễn xác suất đạt đích AUC tích lũy theo các lần định lượng từ thời điểm bắt đầu dùng thuốc của quần thể nghiên cứu thông qua biểu đồ Kaplan - Meier. Trong lần định lượng đầu tiên, xác suất đạt đích AUC là 37,9 %. Tỷ lệ này tăng lên đáng kể ở lần định lượng thứ 2 (72,7 %) và thứ 3 (84,6 %). Kết thúc quá trình theo dõi và TDM, tỷ lệ này ước tính này đã đạt tới 98,2 % (**Hình 1**).

Bảng 2. Đặc điểm sử dụng và giám sát nồng độ vancomycin

Chỉ tiêu nghiên cứu, cách tính	Kết quả (N=369)
Chế độ liều	
Bệnh nhân được chỉ định liều nạp	289 (78,3)
Liều nạp (mg/kg)	26,8 (24,6 – 28,8)
Liều duy trì ban đầu (mg/kg/ngày)	39,6 ± 13,7
Tỷ lệ sử dụng liều duy trì phù hợp so với quy trình	258 (69,9)
Thời gian sử dụng vancomycin (ngày)	12 (8 – 16)
Thời điểm lấy mẫu	
Thời gian từ khi bắt đầu sử dụng vancomycin tới khi lấy mẫu định lượng lần đầu (ngày)	2 (2 – 3)
Mẫu định lượng đầu tiên được lấy sau liều thứ bao nhiêu	3 (3 – 4)
Số lần định lượng trung bình trên 1 bệnh nhân	1,6 ± 0,9
Kết quả AUC tại các lần định lượng và sau khi hiệu chỉnh liều	
AUC ở lần định lượng đầu (N = 369)	514 (395 – 740)
AUC sau hiệu chỉnh liều lần 1 (N = 123)	493 (434 – 578,5)
AUC sau hiệu chỉnh liều lần 2 (N = 22)	534,5 (470,8 – 659,5)
AUC sau hiệu chỉnh liều lần 3 (N = 8)	560,5 (490,5 – 571,0)
AUC sau hiệu chỉnh liều lần 4 (N = 1)	511
Bệnh nhân có ít nhất 1 lần đạt đích AUC	232 (62,9)
Thời gian đạt đích AUC (ngày)	2,7 (1,6 - 5,3)



Kết quả trình bày ở dạng số bệnh nhân (tỉ lệ %), trung vị (khoảng tứ phân vị) hoặc trung bình \pm độ lệch chuẩn



Hình 1. Xác suất đạt đích AUC tích lũy theo các lần định lượng

(Chú thích: Đường màu xanh: xác suất tích lũy; Vùng màu xanh: khoảng tin cậy 95% của xác suất tích lũy)

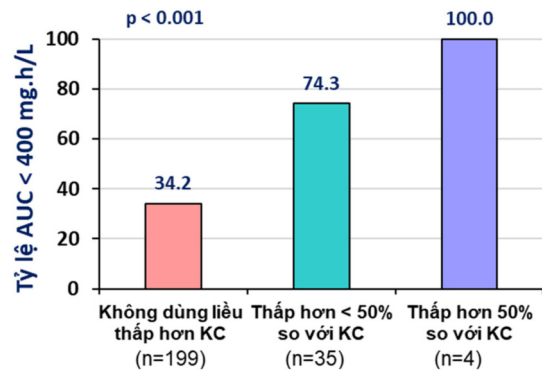
Phân tích các yếu tố liên quan đến khả năng đạt đích AUC

Nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ đạt đích ở lần định lượng đầu tiên tương đối thấp, ở mức 37,9 %. Do đó chúng tôi tiến hành phân tích các yếu tố liên quan đến khả năng đạt đích AUC từ 400 – 600 mg.h/L nhằm đưa ra các đề xuất giúp nâng cao khả năng đạt đích lần đầu. Kết quả phân tích đa biến được trình bày tại **Bảng 3**.

Kết quả phân tích các yếu tố liên quan đến khả năng AUC dưới 400 mg.h/L cho thấy bệnh nhân có cân nặng tăng lên mỗi 10kg, sử dụng

liều duy trì thấp hơn so với khuyến cáo làm tăng khả năng AUC dưới đích điều trị với giá trị OR là 1,39 và 7,06. Bên cạnh đó, phân tích các yếu tố liên quan đến khả năng AUC trên 600 mg.h/L ghi nhận suy thận, dùng liều duy trì cao hơn so với khuyến cáo và sử dụng đồng thời furosemid là các yếu tố nguy cơ làm tăng khả năng AUC vượt ngưỡng điều trị với giá trị OR lần lượt là 14,08; 2,42 và 3,45.

Đáng chú ý, yếu tố sử dụng liều duy trì thấp hơn so với khuyến cáo được ghi nhận là yếu tố có liên quan đến AUC dưới đích điều trị với giá trị OR tương đối cao (7,06). Do vậy, nghiên cứu tiến hành phân tích nhằm làm rõ ảnh hưởng của các mức liều thấp hơn so với khuyến cáo đối với khả năng đạt đích AUC, kết quả được thể hiện tại **Hình 2**.



Hình 2: Tỷ lệ AUC dưới đích 400 mg.h/L trên từng nhóm liều duy trì (KC: khuyến cáo)

Xu hướng không đạt đích điều trị tăng khi

Bảng 3. Kết quả phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến khả năng đạt đích AUC

Yếu tố	OR (95% CI)	Giá trị p
Các yếu tố liên quan đến khả năng AUC dưới 400 mg.h/L so với AUC đạt đích		
Cân nặng (tăng mỗi 10 kg)	1,39 (1,08 - 1,79)	0,012
Dùng liều duy trì thấp hơn so với khuyến cáo của quy trình	7,06 (3,13 - 15,94)	< 0,001
Các yếu tố liên quan đến khả năng AUC trên 600 mg.h/L so với AUC đạt đích		
Bệnh nhân suy thận (CLcr < 30 mL/phút)	14,08 (1,78 - 111,34)	0,012
Dùng liều duy trì cao hơn so với khuyến cáo của quy trình	2,42 (1,32 - 4,43)	0,004
Sử dụng đồng thời furosemid tại thời điểm TDM vancomycin	3,45 (1,49 - 7,97)	0,004



bệnh nhân sử dụng liều thấp hơn so với khuyến cáo với mức độ tăng dần ($p < 0,001$). Trong tổng số 39 bệnh nhân sử dụng liều thấp, có 33/39 bệnh nhân (chiếm 84,6 %) chỉ được sử dụng liều 2 g/ngày, trong khi đó liều khuyến cáo cần thiết là 3 g/ngày (tương ứng với mức CLcr đề xuất trong quy trình).

Bàn luận

Nghiên cứu của chúng tôi áp dụng phương pháp Bayes dựa trên ước tính từ mô hình dược động học quần thể kết hợp với dữ liệu bệnh nhân tại Việt Nam để ước tính giá trị AUC trong quá trình TDM, nhằm đảm bảo tính đồng nhất về đặc điểm bệnh nhân, nghiên cứu loại trừ các bệnh nhân là người nước ngoài, bệnh nhân có can thiệp lọc máu, bệnh nhân chuyển đổi từ truyền ngắt quãng sang liên tục và/hoặc ngược lại. Trong mẫu nghiên cứu, phần lớn các bệnh nhân là nam giới (63,4 %), tuổi cao (trung vị 58 tuổi). Chức năng thận của bệnh nhân trong nghiên cứu cũng tương đối dao động với trung vị độ thanh thải creatinin là 79,8 mL/phút, khoảng tứ phân vị là 58,8 – 105,5 mL/phút (**Bảng 1**). Kết quả này cao hơn nghiên cứu của tác giả Pongchaidecha và cộng sự (2020) trên quần thể bệnh nhân người Thái Lan với trung bình độ thanh thải creatinin là 51,07 ml/phút [9]. Nguyên nhân có thể do bệnh nhân trong nghiên cứu của Pongchaidecha có độ tuổi trung bình (70,3 tuổi) cao hơn nghiên cứu của chúng tôi (58 tuổi) và có thể tương quan với chức năng thận suy giảm. Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận 27,4 % bệnh nhân có CLcr < 60 mL/phút và 13,3 % bệnh nhân tăng thanh thải thận với CLcr \geq 130 mL/phút (**Bảng 1**). Mặc dù nghiên cứu của chúng tôi thu nhận bệnh nhân từ nhiều khoa khác nhau nhưng kết quả này cũng khá tương đồng so với nghiên cứu của Lưu Thị Thu Trang (2021) tại Trung tâm Bệnh Nhiệt đới, Bệnh viện Bạch Mai với trung vị độ thanh thải creatinin là 76,0 mL/phút và tỷ lệ bệnh nhân có chức năng thận ở mức < 60 mL/phút và tăng thanh thải lần lượt là 29,0 % và 11,0 % [1]. Vancomycin chủ yếu thải trừ qua thận, do đó việc cá thể hóa liều dùng ban đầu theo chức năng thận,

đặc biệt ở các nhóm bệnh nhân suy giảm chức năng thận và tăng thanh thải thận có vai trò hết sức quan trọng nhằm đảm bảo nồng độ thuốc trong ngưỡng điều trị [10].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, vancomycin được chỉ định chủ yếu trên kinh nghiệm, tỷ lệ xét nghiệm vi sinh và xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của vancomycin với vi khuẩn tương đối thấp. Hướng dẫn đồng thuận cập nhật năm 2020 của các hiệp hội chuyên môn Hoa Kỳ về TDM vancomycin đề cập trong hầu hết các trường hợp dùng liều theo kinh nghiệm, MIC vancomycin nên được giả định là 1 mg/L [10]. Bên cạnh đó, giá trị MIC₉₀ vancomycin của tụ cầu ghi nhận tại bệnh viện Bạch Mai đã được tổng kết trong một số nghiên cứu với giá trị là 1 mg/L [2]. Do vậy, nghiên cứu phân tích tỷ lệ đạt đích AUC 400 – 600 mg.h/L (với giả định MIC là 1 mg/L) tại lần định lượng đầu tiên và các lần hiệu chỉnh liều tiếp theo. Kết quả ghi nhận tỷ lệ đạt đích AUC trong khoảng 400 – 600 mg.h/L tại lần TDM đầu tiên (ứng với chế độ liều duy trì ban đầu) khá thấp (37,9 %). Kết quả này cũng thấp hơn đáng kể so với nghiên cứu của Ueda và cộng sự (2022) với tỷ lệ đạt đích khi lấy mẫu ngày 1, ngày 2 và tại trạng thái cân bằng lần lượt là 40,0 %, 47,3 % và 54,2 % [11]. Giá trị AUC trong lần định lượng đầu tiên cũng tương đối dao động với trung vị (khoảng tứ phân vị) là 514 (395 – 740) mg.h/L (**Bảng 2**). Nguyên nhân dẫn đến tỷ lệ đạt đích lần đầu trong nghiên cứu còn thấp có thể bao gồm sự biến thiên lớn giữa các cá thể người bệnh và tỷ lệ chỉ định liều duy trì theo chức năng thận phù hợp với khuyến cáo của quy trình chỉ chiếm 69,9 % (**Bảng 2**). Chế độ liều duy trì ban đầu trên bệnh nhân chưa được hiệu chỉnh phù hợp theo chức năng thận dẫn đến tình trạng thừa liều (trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận) hoặc thiếu liều (trên bệnh nhân có tăng thanh thải thận). Nghiên cứu cũng ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân có ít nhất 1 lần định lượng đạt đích tương đối thấp (62,9 %), có thể do phần lớn bệnh nhân ra viện hoặc chuyển khoa khác mà không được tiếp tục thực hiện TDM hoặc bệnh nhân



kết thúc dùng thuốc trước khi được chỉnh liều hay định lượng lại để kiểm tra khả năng đạt đích. Tuy nhiên, sau khi hiệu chỉnh yếu tố này bằng biểu đồ Kaplan-Meier, tỷ lệ đạt đích tích lũy chung đã đạt 98,2 % (**Hình 1**). Kết quả này cho thấy hiệu quả của quy trình TDM nếu bệnh nhân được theo dõi và định lượng lại sau quá trình hiệu chỉnh liều. Nghiên cứu cũng ghi nhận thời gian đạt đích tương đối dài với trung vị sau 2,7 ngày dùng thuốc (**Bảng 2**). Do đó cần thiết phải tối ưu thời gian lấy mẫu sớm và tối ưu liều đầu nhằm làm tăng khả năng đạt đích cho bệnh nhân.

Nghiên cứu ghi nhận các yếu tố liên quan đến khả năng AUC dưới 400 mg.h/L so với AUC đạt đích bao gồm cân nặng và dùng liều duy trì thấp hơn so với khuyến cáo (**Bảng 3**). Nghiên cứu của Ferreira và cộng sự (2021) ghi nhận cân nặng là yếu tố có ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của vancomycin, với trọng lượng cơ thể tăng thì nồng độ đỉnh quan sát được là thấp hơn, đồng thời giá trị AUC_{24h} cũng thấp hơn tương ứng [4]. Điều đó cho thấy yếu tố cân nặng cũng nên được xem xét trong quá trình quyết định liều dùng bên cạnh chức năng thận của bệnh nhân. Liều duy trì là một trong những yếu tố quan trọng có ảnh hưởng trực tiếp đến nồng độ cũng như giá trị AUC của vancomycin. Bệnh nhân sử dụng liều duy trì thấp hơn dưới 50 % và thấp hơn 50% so với khuyến cáo có tỷ lệ không đạt đích lần lượt lên tới 74,3 % và 100,0 % (**Hình 2**). Đây là một yếu tố cần được lưu tâm trong thực hành lâm sàng và yếu tố này có thể được can thiệp để góp phần nâng cao khả năng đạt đích AUC lần đầu cho bệnh nhân.

Với các yếu tố liên quan đến AUC trên 600 mg.h/L, bên cạnh sử dụng mức liều duy trì cao hơn so với khuyến cáo, nghiên cứu ghi nhận yếu tố liên quan độc lập khác là những bệnh nhân suy thận (**Bảng 3**). Vancomycin có khả năng tích lũy đáng kể trong huyết thanh theo thời gian, đặc biệt ở những bệnh nhân có suy giảm chức năng thận. Mức liều khuyến cáo hiệu chỉnh theo từng cấp độ mức lọc cầu thận cũng được đề cập trong nhiều hướng dẫn về sử dụng vancomycin trên bệnh nhân người

lớn, trong đó gần đây nhất là bản cập nhật Hướng dẫn dựa trên bằng chứng về giám sát điều trị vancomycin năm 2020 của Ban Giám sát điều trị và Hiệp hội Dược sĩ Trung Quốc [6]. Mặc dù quy trình của Bệnh viện Bạch Mai cũng đã đề cập chế độ liều duy trì hiệu chỉnh theo chức năng thận, tuy nhiên chưa có sự chia nhỏ từng cấp độ suy giảm chức năng thận như trong các hướng dẫn nêu trên. Đối tượng bệnh nhân suy thận là đối tượng đặc biệt, có dược động học thay đổi, việc đưa ra mức liều ban đầu hiệu chỉnh phù hợp để đạt được mục tiêu AUC là không dễ dàng. Do đó, việc thực hiện TDM sớm kết hợp với chỉnh liều ước đoán theo Bayes là cách tiếp cận phù hợp nhằm làm tăng khả năng đạt đích và hạn chế nguy cơ độc tính trên các nhóm đối tượng này. Kết quả phân tích đa biến cũng cho thấy sử dụng đồng thời furosemid là yếu tố nguy cơ độc lập làm tăng nguy cơ AUC vượt ngưỡng 600 mg.h/L sau khi đã hiệu chỉnh với yếu tố suy thận và dùng liều duy trì cao hơn khuyến cáo (**Bảng 3**). Nghiên cứu dược động học quần thể của Medellin và cộng sự (2016) ghi nhận độ thanh thải vancomycin giảm khoảng 30% khi sử dụng đồng thời thuốc lợi tiểu quai furosemid trên quần thể bệnh nhân có chấn thương [8]. Dựa trên kết quả nghiên cứu, tác giả cũng đề xuất chế độ liều vancomycin khi dùng đồng thời furosemid cần giảm khoảng 20 - 30 % so với thông thường nhằm đạt AUC/MIC trên 400 mg.h/L [8]. Tuy nhiên cơ chế liên quan đến giảm thanh thải vancomycin qua thận của furosemid đến nay vẫn chưa rõ ràng, do đó đây là một yếu tố cần lưu ý trong quá trình sử dụng thuốc của bệnh nhân và cần có thêm các nghiên cứu đánh giá cụ thể hơn vấn đề này.

Kết luận

Qua phân tích kết quả triển khai hiệu chỉnh liều vancomycin thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu dựa trên AUC theo ước đoán Bayes tại Bệnh viện Bạch Mai, nghiên cứu ghi nhận có 62,9 % bệnh nhân có ít nhất 1 lần đạt đích AUC, tuy nhiên thời gian từ lúc bắt đầu sử dụng đến thời điểm đạt đích tương đối dài



(2,7 ngày) và tỷ lệ bệnh nhân đạt đích ở lần định lượng đầu tiên tương đối thấp (37,9 %). Do đó, cần lưu ý 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 sau khi khởi trị cũng như định lượng lại sau khi hiệu chỉnh liều.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Hoàng Anh (b), Lưu Thị Thu Trang và cộng sự (2021), "Phân tích đặc điểm sử dụng và giám sát nồng độ vancomycin trong máu trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tại Trung tâm Bệnh Nhiệt đới, Bệnh viện Bạch Mai", *Nghiên cứu dược & Thông tin thuốc*, 2(12), tr. 29-35.
2. Phùng Thị Thường, Đặng Văn Xuyên và cộng sự (2019), "Nghiên cứu nồng độ ức chế tối thiểu của vancomycin với các chủng *Staphylococcus aureus* phân lập từ bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tại Bệnh viện Bạch Mai", *Nghiên cứu và thực hành Nhi khoa*, 2(4-2019), tr. 56-63.
3. Nguyễn Trần Nam Tiến và cộng sự (2022), "Thẩm định các phương pháp ước đoán Bayesian ứng dụng trong chỉnh liều chính xác theo mô hình (MIPD) của vancomycin trên bệnh nhân người lớn tại Bệnh viện Bạch Mai", *Nghiên cứu dược & Thông tin thuốc*, 4(13), pp. 1-7.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Medellin-Garibay S. E., Ortiz-Martin B., et al. (2016), "Pharmacokinetics of vancomycin and dosing recommendations for trauma patients", *J Antimicrob Chemother*, 71(2), pp. 471-479.
9. Pongchaidecha M., Changpradub D., et al. (2020), "Vancomycin Area under the Curve and Pharmacokinetic Parameters during the First 24 Hours of Treatment in Critically Ill Patients using Bayesian Forecasting", *Infect Chemother*, 52(4), pp. 573-582.
10. 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.
11. 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):96