

Thực trạng sử dụng vancomycin tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Investigation of vancomycin use at 108 Military Central Hospital

Mạc Thị Mai**, Nguyễn Trung Hà*, Đinh Đình Chính*,
Lê Thị Phương Thảo*, Nguyễn Thị Thu Thủy**,
Nguyễn Thị Liên Hương**

*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
**Trường Đại học Dược Hà Nội

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả thực trạng sử dụng vancomycin tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu mô tả trên 61 bệnh án có sử dụng vancomycin tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 trong giai đoạn từ tháng 1/2020 đến tháng 6/2020. **Kết quả:** Tuổi trung bình của bệnh nhân là 59,9 tuổi, trong đó nam giới chiếm tỷ lệ 75,4%. Kết quả ra viện: 68,9% bệnh nhân đỡ/khỏi; 29,5% bệnh nhân nặng/xin về/tử vong. Vancomycin chủ yếu được chỉ định kinh nghiệm (90% chỉ định kinh nghiệm và 10% chỉ định theo đích vi khuẩn). 96,7% bệnh nhân được chỉ định cấy vi sinh trong đó 72,1% bệnh nhân có kết quả dương tính. *Staphylococcus aureus* là tác nhân Gram (+) được phân lập phổ biến nhất, trong đó 59,1% là MRSA. Có tới 90% bệnh nhân không được dùng liều nạp. Liều duy trì hay được sử dụng là 1g mỗi 12 giờ (59,7%). Chế độ liều này được sử dụng trên những bệnh nhân có chức năng thận rất khác nhau với khoảng Clcr dao động rất rộng (từ 15,8ml/phút đến 155,3ml/phút). Độc tính trên thận xuất hiện ở 15/61 (24,6%) bệnh nhân, trong đó có 13 bệnh nhân có phối hợp cùng với thuốc độc tính trên thận. **Kết luận:** Đa số bệnh nhân không được dùng liều nạp (90%). Chế độ liều duy trì hay được sử dụng nhất là 1g mỗi 12 giờ. Nhưng chế độ liều này được sử dụng trên những bệnh nhân có chức năng thận rất khác nhau (Clcr từ 15,8ml/phút - 155,3ml/phút). Kết quả của nghiên cứu là tiền đề quan trọng trong việc triển khai quy trình giám sát điều trị vancomycin thông qua theo dõi nồng độ thuốc trong máu.

Từ khóa: Vancomycin, độc tính trên thận, liều nạp, liều duy trì, MRSA.

Summary

Objective: To describe ovancomycin use at 108 Military Central Hospital. **Subject and method:** A retrospective study was conducted on 61 medical records with vancomycin use at 108 Military Central Hospital from January 2020 to June 2020. **Result:** Mean age of patients was 59.9 years, the proportion of male patients was 75.4%. Discharge outcome: 68.9% with complete or partial recovery; 29.5% with death or worse outcome. Vancomycin was mainly prescribed empirically (90% with empirical indications and 10% with definitive indications). Microbiology tests were indicated in 96.7% of patients, of which 72.1% patients had positive results. *Staphylococcus aureus* was the most common gram (+) pathogen, of which 59.1% was MRSA. Loading dose was not used in 90% of patients. The most common maintenance dosing regimen was 1g every 12 hours (59.7%). However, this regimen was used on patients with very wide range of renal function (Clcr varied from 15.8ml/min to 155.3ml/min). Nephrotoxicity was occurred

Ngày nhận bài: 11/01/2021, ngày chấp nhận đăng: 24/02/2021

Người phản hồi: Nguyễn Thị Hương Liên, Email: huongntl@hup.edu.vn - Trường Đại học Dược Hà Nội

in 15 of 61 patients (24.6%), 13 patients of whom used concomitant medications with nephrotoxicity. *Conclusion:* The majority of patients weren't received the loading dose (90%). The common maintenance dosing regimen was 1g every 12 hours, which was indicated in patients with various renal function (Clcr varied from 15.8ml/min to 155.3ml/min). The result of the study was very important basis for the implementation of a protocol for therapeutic monitoring of vancomycin.

Keywords: Vancomycin, nephrotoxicity, loading dose, maintenance dose, MRSA.

1. Đặt vấn đề

Năm 1958, vancomycin được đưa vào sử dụng trong điều trị các nhiễm khuẩn Gram (+) đặc biệt là nhiễm khuẩn do *Staphylococci* tiết penicillinase. Cho tới nay, thuốc vẫn là lựa chọn đầu tay trong điều trị nhiễm khuẩn nặng gây ra bởi *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA) và các vi khuẩn Gram(+) khác đã đề kháng với kháng sinh nhóm β -lactam [3]. Tuy nhiên, ngay từ khi được đưa vào sử dụng, độc tính của vancomycin trên thận và thính giác là một trong các vấn đề được quan tâm hàng đầu.

Việc sử dụng rộng rãi vancomycin trong lâm sàng dẫn đến sự xuất hiện và gia tăng các chủng kháng thuốc. Sự xuất hiện và gia tăng các chủng *Enterococci* và *S. aureus* kháng vancomycin đang trở thành một thách thức lớn cho các nhà lâm sàng [4]. Hơn nữa, cửa sổ điều trị của vancomycin ngày càng thu hẹp do hiện tượng MIC "creep" (sự gia tăng MIC của vi khuẩn với vancomycin). Theo nhiều nghiên cứu và phân tích gộp chỉ ra rằng với $C_{trough} < 10\text{mg/L}$ có thể làm xuất hiện và gia tăng chủng vi khuẩn kháng thuốc và dẫn đến thất bại điều trị nhưng khi $C_{trough} > 15\text{mg/L}$ sẽ làm tăng 2,67 lần nguy cơ độc tính trên thận so với khi $C_{trough} \leq 15\text{mg/L}$. Do đó, việc giám sát nồng độ vancomycin trong máu là rất cần thiết và được khuyến cáo rộng rãi trên thế giới [7].

Tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 cũng như tại phần lớn các bệnh viện ở Việt Nam hiện chưa triển khai giám sát sử dụng vancomycin thông qua theo dõi nồng độ vancomycin trong máu. Mặt khác, theo kết quả giám sát kháng thuốc trên bệnh nhân sử dụng vancomycin năm 2019 cho thấy đã có sự xuất hiện các chủng VRSA (2,5% *S. aureus* có MIC với vancomycin $\geq 32\text{mg/L}$). Những tồn tại này đặt ra câu hỏi về chỉ định, liều dùng của vancomycin đang

được sử dụng trong thực hành lâm sàng thường quy cũng như hiệu quả và an toàn trên bệnh nhân khi chưa giám sát được nồng độ thuốc cũng như chưa có hướng dẫn sử dụng thống nhất trong toàn bệnh viện. Từ đó, nghiên cứu này được tiến hành nhằm mục tiêu: *Mô tả thực trạng sử dụng vancomycin tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, làm tiền đề để xây dựng quy trình giám sát sử dụng vancomycin thông qua nồng độ thuốc trong máu để tối ưu việc sử dụng vancomycin trên lâm sàng.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Bệnh nhân có chỉ định dùng vancomycin đường tĩnh mạch trong khoảng thời gian từ tháng 1/2020 đến tháng 6/2020 thỏa mãn các tiêu chuẩn nghiên cứu sau:

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân nội trú có sử dụng vancomycin.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân không tìm thấy bệnh án lưu trữ.

Cỡ mẫu: Tiến hành lấy toàn bộ các bệnh nhân trong 6 tháng từ tháng 1/1/2020 đến tháng 30/6/2020) tại một số khoa thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ. Số bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ được đưa vào trong mẫu nghiên cứu là 61 bệnh nhân.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp hồi cứu trên bệnh án của bệnh nhân sử dụng vancomycin.

Thiết kế nghiên cứu

Thông tin về bệnh nhân, đặc điểm sử dụng vancomycin được thu thập theo phiếu thu thập và

được nhập vào máy tính, xử lý thống kê theo các tiêu chí xác định trước.

Tiêu chí nghiên cứu

Đặc điểm chung của bệnh nhân: Nhân khẩu học, chức năng thận, thời gian nằm viện, kết quả ra viện.

Đặc điểm vi sinh: Xét nghiệm vi sinh, các vi khuẩn phân lập được và tính đề kháng.

Đặc điểm sử dụng vancomycin: Chỉ định, chế độ liều, đường dùng, cách dùng, độc tính.

Quy ước trong nghiên cứu

Độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}) được ước tính theo công thức Cockcroft - Gault:

$$Cl_{cr} (ml/phút) = \frac{(140 - \text{tuổi}) \times \text{Cân nặng (kg)}}{\text{Creatinin huyết thanh } \left(\frac{mcmol}{L}\right) \times 0,815} \times 0,85 \text{ (đối với nữ)}$$

Độc tính trên thận: Bệnh nhân được đánh giá là có độc tính trên thận khi giá trị creatinin huyết thanh tăng $\geq 0,3\text{mg/dL}$ ($\geq 26,5\mu\text{mol/L}$) so với giá trị creatinin huyết thanh tại khoảng 48 giờ trước đó [9].

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân

Nghiên cứu chúng tôi được tiến hành trên 61 bệnh nhân. Một số đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm chung	Kết quả (n = 61)
Giới tính, n (%)	
Nam	46 (75,4%)
Nữ	15 (24,6%)
Tuổi (năm), TB $\pm$ SD (min - max)	59,9 $\pm$ 17,4 (24 - 90)
Cân nặng (kg), TB $\pm$ SD (min - max) (n = 39)	57,0 $\pm$ 10,3 (43 - 80)
BMI, kg/m ² (n = 28)	21,9 $\pm$ 3,7 (15,7 - 30,4)
Thời gian nằm viện (ngày), TV (min - max)	24 (2 - 137)
Thời gian sử dụng vancomycin (ngày), TV (min - max)	8 (1 - 47)
Thuốc dùng kèm có độc với thận, n (%)	
Thuốc lợi tiểu (Furosemid)	32 (52,5%)
Thuốc vận mạch	14 (23,0%)
NSAIDs	7 (11,5%)
Aminoglycosid	6 (9,8%)
Thuốc khác	8 (13,1%)
Kết quả ra viện	
Đỡ/Khỏi	42 (68,9%)
Nặng/Tử vong/Xin về	18 (29,5%)
Chuyển viện	1 (1,6%)
Đối tượng bệnh nhân đặc biệt	
Phụ nữ cho con bú	1 (1,6%)
Bệnh nhân có lọc máu liên tục	7 (11,5%)
Bệnh nhân có lọc máu chu kỳ	2 (3,3%)

Bệnh nhân béo phì (BMI $\geq 30\text{kg/m}^2$)	1 (1,6%)
---	----------

Bảng 2. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu (Tiếp theo)

Đặc điểm chung	Kết quả (n = 61)
Chức năng thận của bệnh nhân	
Tỷ lệ bệnh án không có giá trị creatinin huyết tương, n (%)	4 (6,6%)
Tỷ lệ bệnh án có creatinin huyết tương, không tính được Clcr, n (%)	21 (34,4%)
Phân bố Clcr, n (%) (n = 36)	36 (59,0%)
< 20ml/phút	4 (11,1%)
21- 60ml/phút	9 (25%)
61 - 89ml/phút	9 (25%)
90 - 130ml/phút	9 (25%)
> 130ml/phút	5 (13,9%)

Độ tuổi trung bình của các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu là 59,9 năm; bệnh nhân nam giới chiếm chủ yếu (75,4%). Thời gian nằm viện trung bình là 24 ngày, thời gian nằm viện ít nhất là 2 ngày và dài nhất là 137 ngày. Trong các thuốc dùng kèm gây độc cho thận, furosemid là thuốc được dùng cùng nhiều nhất (52,5%), tiếp theo là thuốc vận mạch (23,0%) và thuốc NSAIDS (11,5%). Đa số bệnh nhân đều được xét nghiệm creatinin trước khi sử dụng vancomycin, tuy nhiên có tới 34,4% bệnh nhân không tính được Clcr bằng công thức Cockcroft and Gault (do thiếu chỉ số cân nặng của bệnh nhân) và 59,0% bệnh nhân xác định được Clcr. Trong số những bệnh nhân xác định được Clcr, có tới 13,9% bệnh nhân có tăng thanh thải thận (Clcr > 130ml/phút).

3.2. Đặc điểm vi sinh

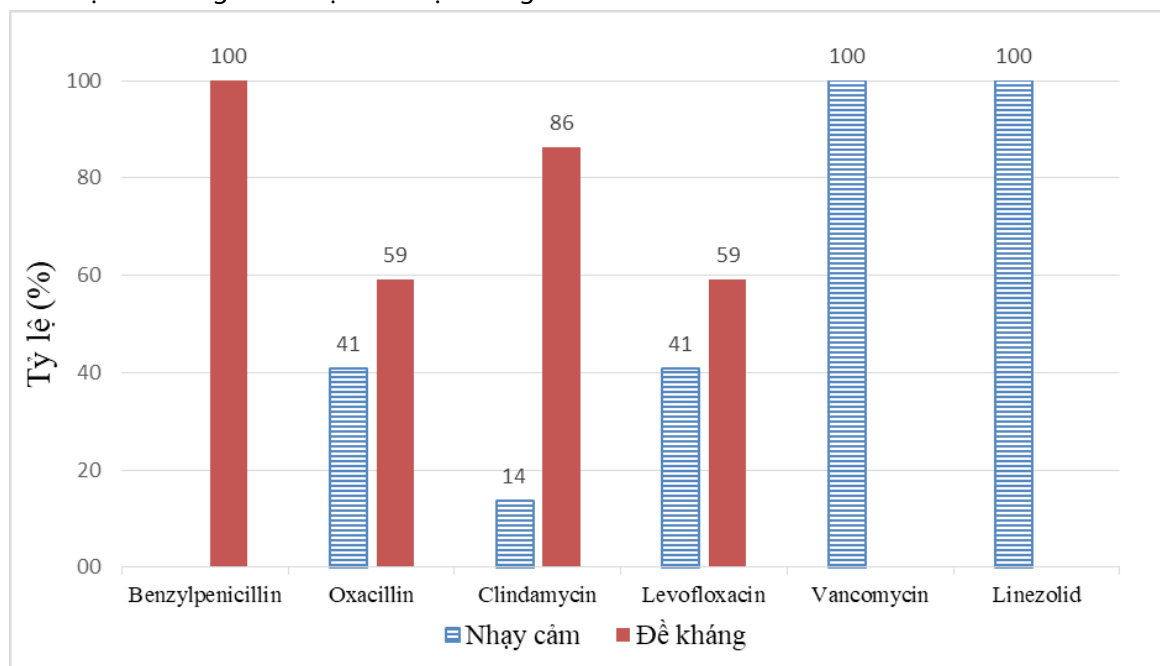
Đặc điểm vi sinh của mẫu nghiên cứu được trình bày chi tiết trong Bảng 2.

Bảng 3. Đặc điểm vi sinh của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm vi sinh		Kết quả (n = 61)
Bệnh nhân không có chỉ định cấy vi sinh, n (%)		2 (3,3%)
Bệnh nhân có chỉ định cấy vi sinh, n (%)		59 (96,7%)
Bệnh nhân có kết quả cấy vi sinh dương tính, n (%)		44 (72,1%)
Tổng số lần phân lập được vi khuẩn Gram (+), n		36
Staphylococcus aureus		22 (61,1%)
Streptococcus spp.		7 (19,4%)
Staphylococcus spp.		5 (13,9%)
Gram (+) khác		2 (5,6%)
MIC của vancomycin trên vi khuẩn Gram (+) (n = 35)	≤ 1mg/L	33 (94,3%)
	1 - 2mg/L	2 (5,7%)
MIC của vancomycin trên S. aureus (+) (n = 22)	≤ 1mg/L	22 (100%)

Đa số bệnh nhân được chỉ định xét nghiệm vi sinh, trong đó có 72,1% bệnh nhân có kết quả vi sinh dương tính. Tụ cầu vàng (*S. aureus*) là tác nhân đứng hàng đầu trong số các vi khuẩn Gram (+) phân lập được trên bệnh nhân sử dụng vancomycin (61,1%). Đa số vi khuẩn Gram (+) phân lập được có MIC $\leq 1\text{mg/L}$ (94,3%).

Số mẫu phân lập được tụ cầu vàng (*S. aureus*) từ mẫu nghiên cứu là 22 mẫu. Mức độ nhạy cảm của *S. aureus* với một số kháng sinh được thể hiện trong Hình 1.



Hình 1. Độ nhạy cảm của *S. aureus* với một số kháng sinh

100% tụ cầu vàng kháng penicillin, 59,1% kháng oxacillin (MRSA). Với kháng sinh clindamycin và levofloxacin tỷ lệ kháng cũng cao. Với vancomycin và linezolid, 100% chủng tụ cầu vàng phân lập từ mẫu nghiên cứu còn nhạy cảm.

3.3. Đặc điểm sử dụng vancomycin

Đặc điểm bệnh lý nhiễm khuẩn trên bệnh nhân sử dụng vancomycin

Đặc điểm bệnh lý nhiễm khuẩn của các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3. Đặc điểm bệnh lý nhiễm khuẩn

Đặc điểm nhiễm khuẩn	Kết quả (n = 61)
Viêm phổi, n (%)	17 (27,9%)
Nhiễm khuẩn huyết, n (%)	10 (16,4%)
Shock nhiễm khuẩn, n (%)	8 (13,1%)
Nhiễm khuẩn cơ xương khớp, n (%)	7 (11,5%)
Viêm nội tâm mạc, n (%)	3 (4,9%)
Nhiễm khuẩn thần kinh trung ương, n (%)	3 (4,9%)
Nhiễm khuẩn khác, n (%)	8 (13,1%)
Trong bệnh án không ghi rõ, n (%)	5 (8,2%)

Từ Bảng 3 cho thấy bệnh nhân sử dụng vancomycin để điều trị bệnh viêm phổi (viêm phổi bệnh viện, viêm phổi thở máy, các trường hợp chỉ ghi là viêm phổi); nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn với tỷ lệ lần lượt là 27,8%, 16,4%, 13,1%.

Đặc điểm sử dụng vancomycin trong mẫu nghiên cứu

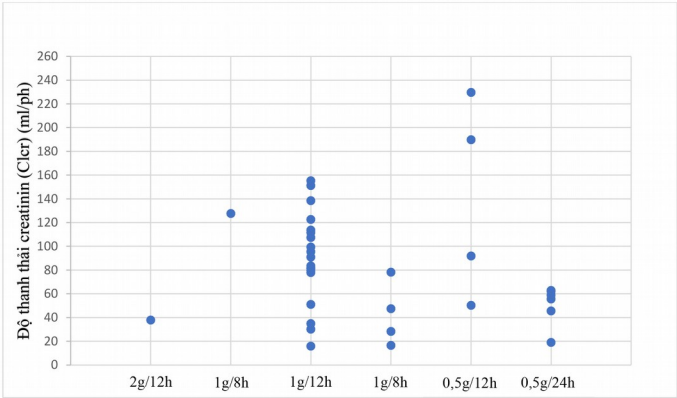
Trên 61 bệnh nhân nghiên cứu có 70 đợt sử dụng vancomycin. Đặc điểm sử dụng vancomycin trong mỗi đợt điều trị được trình bày chi tiết ở Bảng 4.

Bảng 4. Đặc điểm sử dụng vancomycin trong mẫu nghiên cứu

Thông số	Kết quả
Chỉ định vancomycin (n = 70), n (%)	
Theo kinh nghiệm	63 (90%)
Theo đích vi khuẩn	7 (10%)
Chế độ liều	
Liều nạp (n = 70), n (%)	
Không có liều nạp	63 (90%)
Có dùng liều nạp	5 (7,1%)
Không xác định được	2 (2,9%)
Các mức liều duy trì (n = 77), n (%)	
1g/12 giờ	46 (59,7%)
0,5g/12 giờ	10 (13,0%)
1g/24 giờ	8 (10,4%)
0,5g/6 giờ	5 (6,5%)
Chế độ liều khác	4 (5,2%)
Chế độ liều theo lọc máu chu kỳ (1g dùng sau lọc máu)	2 (2,6%)
Không xác định được	2 (2,6%)
Đường dùng, n (%)	
Truyền tĩnh mạch ngắt quãng	61 (100%)
Dung môi pha truyền, n (%)	
NaCl 0,9%	59 (96,7%)
Glucose 5%	1 (1,6%)
Không có thông tin	1 (1,6%)
Nồng độ pha truyền vancomycin (mg/mL), n (%)	
≤ 5	15 (24,6%)
5 - 10	1 (1,6 %)
≥ 10 (10 - 20)	29 (47,5%)
Không xác định	16 (26,2%)
Thời gian truyền (phút), n (%)	
< 60	13 (21,3%)
60 - 90	25 (41,0%)
> 90	3 (4,9%)
Không có thông tin	21 (34,4%)

Đa số vancomycin được chỉ định theo kinh nghiệm (90%). Hầu hết bệnh nhân không được sử dụng liều nạp (90%). Chỉ có 5/61 đợt điều trị được chỉ định liều nạp. Liều duy trì hay được sử dụng là 1g mỗi 12 giờ

(59,7%). 100% bệnh nhân được sử dụng vancomycin đường truyền tĩnh mạch ngắt quãng. Dung môi pha truyền chủ yếu là NaCl 0,9% (96,7%). Nồng độ dịch pha truyền được ghi nhận phần lớn từ 10 - 20mg/ml (47,5%). Khảo sát thời gian truyền cho thấy chủ yếu thời gian truyền ≥ 60 phút (45,9%). Mức liều duy trì phổ biến nhất là 1g/12 giờ, chế độ liều (liều duy trì) của vancomycin theo chức năng thận của bệnh nhân được chi tiết hơn trong Hình 2.



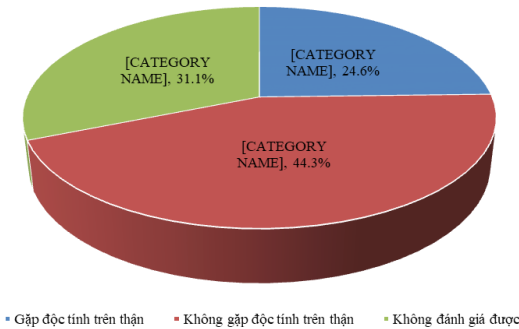
Hình 2. Liều duy trì vancomycin theo độ thanh thải creatinin trên từng bệnh nhân

Trên nhóm bệnh nhân xác định được Clcr, chế độ liều dùng chủ yếu vẫn là 1g/12giờ. Chế độ liều này được sử dụng trên những bệnh nhân có hệ thanh thải rất dao động (từ 15,8ml/phút đến 155,3ml/phút). Có một số ít bệnh nhân có Clcr < 50ml/phút được hiệu chỉnh liều (1g/24 giờ hoặc 0,5g/12 giờ).

Độc tính trên thận liên quan đến sử dụng vancomycin trong mẫu nghiên cứu

Có 42/61 bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được giám sát creatinin đủ điều kiện đánh giá được độc tính trên thận (đánh giá được sự gia tăng nồng độ creatinin trong khoảng 48 giờ), kết quả đánh giá độc tính trên thận của các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được trình bày ở Hình 3.

Độc tính trên thận gặp trên mẫu nghiên cứu



Hình 3. Độc tính trên thận gặp trên mẫu nghiên cứu

Độc tính trên thận ghi nhận được trên 15 bệnh nhân (24,6%) trong đó, 13 bệnh nhân có phối hợp cùng với thuốc độc tính trên thận. Có tới 31,1% bệnh nhân không đánh giá được độc tính trên thận (do không thể tính được sự gia tăng nồng độ creatinin trong khoảng 48 giờ).

Bảng 4. Tỷ lệ bệnh nhân được giám sát chức năng thận

Giám sát chức năng thận	Kết quả (n = 61)
1 ngày/lần, n (%)	21 (34,4%)
2 - 3 ngày/lần, n (%)	24 (39,3%)
1 tuần/lần, n (%)	2 (3,3%)
Không giám sát, n (%)	6 (9,8%)
Không đánh giá được, n (%)	8 (13,1%)

Đa số bệnh nhân được tiến hành xét nghiệm creatinin trong quá trình sử dụng vancomycin. Có 9,8% bệnh nhân không được giám sát creatinin trong quá trình sử dụng. Có 13,1% trường hợp không đánh giá được tần suất giám sát chức năng thận của bệnh nhân. Đây là các trường hợp bệnh nhân chỉ sử dụng 1 ngày vancomycin hoặc sử dụng vancomycin dưới 7 ngày nhưng chỉ được xét nghiệm creatinin trong 1 hoặc một vài ngày đầu mà không được xét nghiệm creatinin sau đó.

4. Bàn luận

Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi có 61 bệnh nhân sử dụng vancomycin và có 70 đợt sử dụng vancomycin. Trong đó, vancomycin được chỉ định chủ yếu dựa theo kinh nghiệm (90%). Vancomycin được sử dụng trong điều trị các nhiễm khuẩn nặng và phức tạp như nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi, shock nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn thần kinh trung ương, viêm nội tâm mạc (67,2%), kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Lê Văn Anh thực hiện năm 2014 - 2015 tại Bệnh viện Bạch Mai [1], mặc dù có khác nhau về khoảng thời gian nghiên cứu. Trong các vi khuẩn Gram (+) phân lập được trên bệnh nhân sử dụng vancomycin, tụ cầu vàng (*S. aureus*) là tác nhân đứng hàng đầu chiếm tới 61,1%. 100% các chủng tụ cầu vàng phân lập được còn nhạy cảm với vancomycin.

Kết quả từ nghiên cứu chỉ ra một số vấn đề trong việc sử dụng vancomycin tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 bao gồm chế độ liều (liều nạp, liều duy trì), cách dùng vancomycin và việc giám sát độc tính của vancomycin. Hầu hết các bệnh nhân không được sử dụng liều nạp (90%). Liều nạp có vai trò giúp nhanh chóng đạt được nồng độ đích ngay từ liều đầu điều trị và giảm thiểu được thời gian nồng độ trong máu dưới 10mg/L do đó tránh được thất bại điều trị và sự xuất hiện các chủng đề kháng hoặc giảm nhạy cảm với vancomycin (VRSA, VISA). Việc không sử dụng liều nạp có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị và làm gia tăng sự xuất hiện của các chủng VRSA và VISA.

Chế độ liều duy trì thường được sử dụng là 1g/12 giờ, nhưng chế độ liều này lại được sử dụng trên bệnh nhân có Clcr dao động rất lớn (từ 15,8ml/phút đến 155,3ml/phút). Vancomycin được thải trừ chủ yếu qua thận (75 - 90% ở dạng nguyên vẹn), vì vậy liều dùng của vancomycin cần phải hiệu chỉnh theo chức năng thận của bệnh nhân. Ở những bệnh nhân tăng thanh thải thận (Clcr > 130ml/phút), thuốc sẽ thanh thải nhanh hơn so với ở bệnh nhân chức năng thận bình thường, vì vậy cần phải rút ngắn khoảng cách đưa liều (khoảng 8 giờ) [6] và đây cũng là đối tượng bệnh nhân cần được giám sát điều trị thông qua nồng độ thuốc trong máu. Một nghiên cứu chỉ ra rằng nồng độ đáy của vancomycin

trong nhóm có tăng thanh thải thận thấp hơn đáng kể so với nhóm không có tăng thanh thải thận ($p < 0,05$) [5]. Mặt khác, đối với những bệnh nhân có chức năng thận suy giảm (Clcr < 90ml/phút) sẽ làm gia tăng nguy cơ tích lũy thuốc trong máu, do đó làm tăng độc tính của vancomycin, đặc biệt là độc tính trên thận. Như vậy, việc chưa tối ưu hóa chế độ liều duy trì trên bệnh nhân có thể làm gia tăng độc tính trên thận và làm giảm hiệu quả điều trị của vancomycin.

Về độc tính trên thận, chúng tôi ghi nhận 24,6% gặp độc tính trên thận và con số này có thể chưa ước lượng chính xác tỷ lệ gặp độc tính trên thận trong quá trình sử dụng vancomycin do hạn chế của nghiên cứu hồi cứu, chúng tôi chỉ thu nhận được kết quả từ bệnh án và việc không đủ dữ liệu về nồng độ creatinin nên không thể đánh giá được bệnh nhân có gặp độc tính trên thận hay không (có tới 31,1% bệnh nhân không đánh giá được). Các yếu tố làm tăng nguy cơ gặp độc tính trên thận trong quá trình sử dụng vancomycin bao gồm: Tổng liều > 4g/ngày; dùng cùng thuốc độc với thận (aminoglycosid, lợi tiểu furosemid, ...); $C_{trough} > 15\text{mg/L}$, AUC_{24h} lớn hơn $700\text{mg}\cdot\text{h/L}$; liều đơn > 2g; béo phì (> 30kg/m²); thời gian điều trị dự kiến trên 2 tuần; có tiền sử tổn thương thận cấp; suy thận; bệnh nhân nặng; nhiễm khuẩn huyết; dùng phối hợp vancomycin và piperacillin-tazobactam [10]. Kết quả nghiên cứu cho thấy, trong 15 bệnh nhân gặp độc tính trên thận thì có tới 13/15 bệnh nhân dùng cùng vancomycin với các thuốc độc tính trên thận khác. Trong khi khảo sát, chúng tôi nhận thấy có 2 trường hợp đã phải dừng vancomycin do gặp độc tính trên thận. Bên cạnh đó, chúng tôi ghi nhận có các trường hợp nồng độ creatinin trong quá trình sử dụng vancomycin tăng rất cao so với nồng độ creatinin trước mà bệnh nhân không có tiền sử bị suy thận (creatinin máu tăng từ 64 đến 349 sau đó tới $493\mu\text{mol/L}$; từ 370 đến $564\mu\text{mol/L}$).

Giám sát nồng độ creatinin huyết thanh là bước quan trọng để phát hiện độc tính trên thận do việc sử dụng vancomycin. Tần suất giám sát chức năng thận được khuyến cáo là 2 lần/tuần đối với bệnh nhân có chức năng thận ổn định và 2 ngày/1 lần hoặc thường xuyên hơn đối với bệnh nhân có chức năng thận không ổn định [2], [8]. Việc giám sát nồng

độ creatinin thường xuyên sẽ giúp cho việc phát hiện sớm thời điểm xuất hiện độc tính trên thận và có các biện pháp xử lý kịp thời để đảm bảo an toàn cho bệnh nhân. Độc tính trên thận thường được xác định thông qua giá trị creatinin và được định nghĩa là tăng creatinin huyết thanh $\geq 0,3\text{mg/dL}$ ($\geq 26,5\mu\text{mol/L}$) so với giá trị creatinin tại khoảng 48 giờ trước đó. Do vậy, để phát hiện nguy cơ độc tính trên thận đòi hỏi cần theo dõi creatinin thường xuyên và liên tục trong quá trình điều trị. Khảo sát việc giám sát creatinin huyết thanh của bệnh nhân nghiên cứu chúng tôi nhận thấy: 9,8% bệnh nhân không được giám sát nồng độ creatinin và 13,1% bệnh nhân được giám sát không liên tục trong quá trình sử dụng vancomycin. Từ kết quả nghiên cứu, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 cần xây dựng hướng dẫn thống nhất việc giám sát chức năng thận để đảm bảo an toàn cho bệnh nhân.

Nồng độ pha truyền vancomycin được khuyến cáo không quá 5mg/ml (trong trường hợp cần giới hạn lượng dịch sử dụng cho người bệnh, có thể truyền dung dịch 10mg/ml, tuy nhiên sẽ làm tăng nguy cơ xảy ra tác dụng không mong muốn). Thuốc cần được truyền tĩnh mạch chậm ít nhất trong 60 phút (liều 500mg) hoặc 100 phút (liều 1g) để giảm nguy cơ gặp hội chứng người đỏ. Tuy nhiên, chúng tôi cũng nhận thấy nồng độ vancomycin pha truyền tại bệnh viện cao hơn rất nhiều so với khuyến cáo và thời gian truyền cũng ngắn hơn khuyến cáo.

Một số hạn chế của nghiên cứu: Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu hồi cứu, nên thông tin phụ thuộc nhiều vào bệnh án lưu trữ tại bệnh viện và có những trường hợp trong bệnh án không đầy đủ thông tin đánh giá dẫn đến kết quả của chúng tôi ước lượng được có thể thấp hơn so với thực tế. Và một hạn chế nữa của nghiên cứu hồi cứu là chúng tôi không thể trao đổi trực tiếp với bác sĩ để làm rõ hơn thông tin bệnh án và không can thiệp được để giúp tối ưu việc sử dụng vancomycin tại bệnh viện.

5. Kết luận

Nghiên cứu được thực hiện trên toàn bộ các bệnh nhân có chỉ định dùng vancomycin đường tĩnh mạch trong 6 tháng đầu năm 2020 tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, tổng số 61 bệnh nhân. 90% bệnh nhân được chỉ định vancomycin

trước khi có kết quả phân lập vi khuẩn gây bệnh (chỉ định kinh nghiệm). 96,7% bệnh nhân có chỉ định làm xét nghiệm vi sinh; 72,1% có kết quả vi sinh dương tính; trong đó *S. aureus* là tác nhân gây bệnh hàng đầu; 94,3% vi khuẩn Gram dương phân lập được có MIC $\leq 1\text{mg/L}$. Về liều lượng và cách dùng của vancomycin trong mẫu nghiên cứu, đa số bệnh nhân không được dùng liều nạp (90%); chế độ liều duy trì chưa được điều chỉnh theo chức năng thận của từng cá thể bệnh nhân (liều 1g mỗi 12 giờ được sử dụng trên những bệnh nhân có chức năng thận rất khác nhau với khoảng Clcr dao động rất rộng từ 15,8ml/ph đến 155,3ml/ph); nồng độ vancomycin pha truyền tại bệnh viện cao hơn so với khuyến cáo và thời gian truyền ngắn hơn khuyến cáo, tiềm tàng gia tăng nguy cơ gặp hội chứng người đỏ trong quá trình sử dụng vancomycin. Tần suất giám sát độc tính trên thận chưa thường xuyên và liên tục; độc tính trên thận ghi nhận được trên 15/61 (24,6%) bệnh nhân, trong đó có 13 bệnh nhân có phối hợp vancomycin cùng với thuốc độc tính trên thận khác. Các kết quả nghiên cứu trên cho thấy cấp thiết cần xây dựng quy trình chuẩn sử dụng vancomycin kết hợp với giám sát sử dụng vancomycin thông qua theo dõi nồng độ thuốc trong máu nhằm tối ưu hoá việc sử dụng kháng sinh vancomycin tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Tài liệu tham khảo

1. Lê Văn Anh (2015) *Thử nghiệm can thiệp của dược sĩ lâm sàng vào việc sử dụng vancomycin nhằm đảm bảo hiệu quả và an toàn trong điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai*. Luận án Tiến sĩ.
2. Bệnh viện Bạch Mai (2019) *Quy trình giám sát nồng độ thuốc trong máu và hiệu chỉnh liều vancomycin ở bệnh nhân người lớn của Bệnh viện Bạch Mai*.
3. Álvarez Rocío, López Cortés Luis E et al (2016) *Optimizing the clinical use of vancomycin*. Antimicrobial agents and chemotherapy 60(5): 2601-2609.
4. American Society of Health-System Pharmacists (2009) *Therapeutic monitoring of vancomycin in adults 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: 82-98.
5. Baptista JP, Sousa E et al (2012) *Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimisation. Int J Antimicrob Agents*, 39(5): 420-423.
 6. Drew HR, Sakoulas G (2018) *Vancomycin: Parenteral dosing, monitoring, and adverse effects in adults*. Dostopno na: <https://www.uptodate.com/contents/vancomycin-parenteral-dosingmonitoring-and-adverse-effects-in-adults>.
 7. Martin JH, Norris R et al (2010) *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. Clin Biochem Rev* 31(1): 21-24.
 8. NB Provincial Health Authorities Anti-Infective Stewardship Committee (2018) *Vancomycin dosing and monitoring guidelines*.
 9. Rybak MJ, 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): 835-864.
 10. Schulz TL, Pietruszka HM et al (2018) *Intravenous vancomycin use - adult - inpatient/ambulatory clinical practice guideline*.