

So sánh hiệu quả điều trị giữa truyền tĩnh mạch liên tục và ngắt quãng vancomycin thông qua việc theo dõi nồng độ thuốc trong máu tại Bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố

Comparison of treatment effects between continuous infusion and intermittent infusion vancomycin through therapeutic drug monitoring at City Children's Hospital

Nguyễn Thị Thu Hiền*, Nguyễn Minh Tiến*,
Lê Đức Hiền*, Lê Thanh Chi*, Trần Mạnh Hùng**

*Bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố,
**Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Mục tiêu: So sánh hiệu quả giữa 2 phương pháp truyền tĩnh mạch vancomycin trên đối tượng bệnh nhi trên cơ sở phân tích các chỉ số dược động học/dược lực học, hiệu quả lâm sàng và độ an toàn tại Bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả, từ tháng 03/2022 đến hết tháng 09/2022 tại Bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố. Bệnh nhân áp dụng quy trình theo dõi nồng độ vancomycin trong trị liệu, chia thành 2 nhóm: Nhóm 1 là truyền ngắt quãng, nhóm 2 là truyền liên tục và được điều chỉnh liều theo kết quả nồng độ vancomycin. **Kết quả:** Có 52 bệnh nhân đủ điều kiện tham gia nghiên cứu, trong đó 32 bệnh nhân truyền ngắt quãng (nhóm 1) và 20 bệnh nhân truyền liên tục (nhóm 2). Kết quả vi sinh, tỷ lệ tử vong, tỷ lệ xảy ra độc tính trên thận là tương đương nhau. Nhóm 2 đạt được nồng độ mục tiêu nhanh hơn (19 giờ so với 48 giờ, $p<0,001$), tỷ lệ đạt AUC_{24} mục tiêu ngay lần đầu cao hơn (60% so với 28,1%, $p=0,023$), tổng liều duy trì hàng ngày thấp hơn (trung vị liều là 60mg/kg/ngày so với 80mg/kg/ngày), số lần điều chỉnh liều ít hơn (0 so với 1) so với nhóm 1. Tỷ lệ tử vong liên quan đến nhiễm trùng của 2 nhóm là 0%. Tỷ lệ xảy ra độc tính trên thận ở nhóm 1 cao hơn nhóm 2 (6,3% và 0%) ($p=0,517$). Tỷ lệ xảy ra hội chứng người đỏ ở nhóm 1 cao hơn nhóm 2 (21,9% và 0%) ($p=0,035$). **Kết luận:** Ở trẻ em, truyền liên tục vancomycin có khả năng đạt được nồng độ mục tiêu trong máu nhanh hơn so với truyền ngắt quãng. Tổng liều vancomycin yêu cầu hàng ngày để đạt được mục tiêu thấp hơn khi sử dụng phương pháp truyền liên tục. Tuy nhiên, không có sự khác biệt về tỷ lệ xảy ra độc tính trên thận liên quan đến vancomycin ở 2 nhóm.

Từ khóa: Truyền tĩnh mạch liên tục, truyền tĩnh mạch ngắt quãng, vancomycin, theo dõi nồng độ thuốc trong trị liệu, trẻ em.

Summary

Objective: To compare of benefits between two methods of intravenous vancomycin infusion on pediatric patients on the basis of analysis of PK/PD, clinical efficacy and safety at City Children's Hospital. **Subject and method:** A descriptive cross-sectional study, from March 2022 to the end of September 2022 at City Children's Hospital. Patients applied the process of monitoring vancomycin levels in therapy,

Ngày nhận bài: 30/8/2023, ngày chấp nhận đăng: 13/9/2023

Người phản hồi: Nguyễn Thị Thu Hiền, email: thuhiendtp@gmail.com - Bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố

divided into 2 groups: Group 1 is intermittent infusion, group 2 is continuous infusion and the dose is adjusted according to the results of vancomycin concentration. *Result:* 52 patients were eligible to participate in the study. The microbiological results, mortality rate, and incidence of nephrotoxicity were similar. Group 2 achieved target concentration faster (19h vs 48h, $p < 0.0001$), the rate of reaching the target AUC_{24} at the first time was higher (60% vs 28.1%, $p = 0.023$), the total daily maintenance dose was lower (60mg/kg/day versus 80mg/kg/day), and the number of dose adjustments was less (0 vs 1) compared with intermittent infusion. The infection-related mortality rate in the two groups was 0%. The rate of nephrotoxicity in group 1 was higher than in group 2 (6.3% and 0%) ($p = 0.517$). The rate of occurrence of red man syndrome in group 1 was higher than that in group 2 (21.9% and 0%) ($p = 0.035$). *Conclusion:* In children, continuous infusion of vancomycin is likely to achieve target blood concentrations more quickly than intermittent infusions. The total daily dose of vancomycin required to achieve target is lower when using continuous infusion. However, there was no difference in the incidence of vancomycin-related nephrotoxicity in the 2 groups.

Keywords: Continuous infusion, intermittent infusion, vancomycin, therapeutic drug monitoring, pediatrics.

1. Đặt vấn đề

Vancomycin là một kháng sinh cơ bản trong điều trị nhiễm trùng Gram dương nặng. Sử dụng vancomycin với liều không phù hợp có liên quan đến sự thất bại trong điều trị, sự đề kháng của vi khuẩn và độc tính trên lâm sàng, do đó theo dõi nồng độ thuốc trong trị liệu (Therapeutic drug monitoring, TDM) được xem là một phần quan trọng của việc quản lý sử dụng vancomycin. Truyền ngắt quãng vancomycin là phương pháp truyền thường được áp dụng. Tuy nhiên, nồng độ vancomycin mục tiêu khó đạt được với các khuyến cáo về liều hiện có. Một vấn đề khác liên quan đến phương pháp truyền ngắt quãng là thời điểm lấy mẫu không chính xác, dẫn đến việc điều chỉnh liều không đạt hiệu quả [5]. Những năm gần đây, truyền liên tục vancomycin là một phương pháp có thể được sử dụng thay thế nhằm cải thiện khả năng đạt được nồng độ mục tiêu trong huyết thanh. Tại Bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố, việc TDM vancomycin chỉ mới bắt đầu triển khai vào năm 2019, áp dụng phương pháp truyền ngắt quãng và chỉ mới tiến hành ở một số khoa. Tuy nhiên trong quá trình thực hiện, bên cạnh những hiệu quả điều trị do TDM mang lại, các bác sĩ và dược sĩ lâm sàng đã gặp một số khó khăn trên những đối tượng bệnh nhân nhất định về khả năng và thời gian đạt được nồng độ thuốc mục tiêu trong huyết thanh, về các tác dụng bất lợi, hoặc thậm chí là khó khăn trong việc tuân thủ thời gian lấy mẫu xét nghiệm. Theo ASHP 2020, những khó khăn trên có

thể khắc phục được khi thay thế bằng phương pháp truyền liên tục. Tuy nhiên, truyền liên tục cũng có những rủi ro riêng liên quan đến vấn đề tương kỵ thuốc và làm giảm bớt một đường truyền thuốc [5]. Nhằm mục tiêu trả lời được câu hỏi: “Liệu rằng phương pháp truyền liên tục có hiệu quả vượt trội so với ngắt quãng vancomycin trên đối tượng bệnh nhi hay không?”, chúng tôi đã tiến hành đề tài “So sánh hiệu quả điều trị giữa truyền tĩnh mạch liên tục và ngắt quãng vancomycin thông qua việc theo dõi nồng độ thuốc trong máu tại Bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố”. Kết quả nghiên cứu này nhằm: *Góp phần vào việc giám sát sử dụng kháng sinh vancomycin trong chương trình quản lý kháng sinh của bệnh viện.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Mẫu nghiên cứu: Hồ sơ bệnh án của bệnh nhân nhập khoa Hồi sức tích cực - Chống độc (ICU) tại Bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố, từ tháng 3 năm 2022 đến hết tháng 9 năm 2022.

Cỡ mẫu: Lấy toàn bộ mẫu trong khoảng thời gian nghiên cứu thỏa mãn các tiêu chí chọn mẫu.

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ sau:

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân được chỉ định vancomycin bằng phương pháp truyền ngắt quãng

hoặc truyền liên tục, có bằng chứng nhiễm trùng gram dương (cấy vi sinh) trước khi bắt đầu điều trị bằng vancomycin và được thực hiện TDM đúng khuyến cáo: bao gồm bệnh nhân được điều chỉnh liều nếu AUC_{24} nằm ngoài khoảng 400-600mg.h/L, không điều chỉnh liều nếu AUC_{24} nằm trong khoảng 400-600 mg.h/L, tuân thủ chế độ liều và thời gian lấy mẫu như sau:

Nhóm 1: Áp dụng quy trình truyền ngắt quãng, liều 15 mg/kg truyền trong 60 phút mỗi 6 giờ. Nồng độ đỉnh: 1 giờ sau khi kết thúc truyền liều thứ 3; Nồng độ đáy: 30 phút trước khi truyền liều thứ 4. Nếu AUC_{24} nằm ngoài mục tiêu, sau khi điều chỉnh liều, nồng độ đỉnh và đáy được lấy sau liều điều chỉnh thứ ba. Nếu AUC_{24} đạt mục tiêu, nồng độ đáy được đo mỗi 3 ngày.

Nhóm 2: Áp dụng quy trình truyền liên tục, liều nạp 15 mg/kg truyền trong 60 phút, sau đó duy trì 60 mg/kg/ngày. Nồng độ C_{ss} được lấy sau 18 giờ sử dụng liều duy trì. Nếu AUC_{24} nằm ngoài mục tiêu, sau khi điều chỉnh liều, C_{ss} được lấy sau 8 giờ sử dụng liều thay đổi. Nếu AUC_{24} đạt mục tiêu, C_{ss} được đo mỗi 3 ngày.

Tiêu chuẩn loại trừ: Thời gian sử dụng vancomycin dưới 3 ngày, thay đổi được động học (béo phì, suy thận, lọc máu, ECMO).

2.3. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Phương pháp mô tả cắt ngang.

Các biến số:

Chức năng thận trước khi bắt đầu điều trị bằng vancomycin được phân loại theo tiêu chuẩn của pRIFLE [1].

Thời gian sử dụng thuốc tối thiểu để đạt nồng độ mục tiêu được tính bằng khoảng thời gian giữa thời điểm sử dụng liều đầu tiên và thời điểm lấy mẫu khi AUC_{24} đạt mục tiêu.

AUC_{24} lần 1 là giá trị AUC_{24} được tính dựa trên các nồng độ được lấy tại thời điểm nồng độ vancomycin trong máu bắt đầu vào trạng thái ổn định lần đầu.

Trạng thái ổn định nồng độ vancomycin lần đầu trong máu là thời điểm sau khi truyền xong 3 liều

đối với nhóm 1 và sau 18 giờ truyền liều duy trì đối với nhóm 2.

Đánh giá hiệu quả điều trị thông qua 2 tiêu chí: Cấy vi sinh âm tính sau 5 ngày điều trị vancomycin, tử vong liên quan đến nhiễm trùng [11].

Độc thận liên quan đến vancomycin được định nghĩa là sự gia tăng 50% creatinin huyết tương hoặc giảm 50% eGFR trong 2 ngày liên tiếp trong khoảng thời gian sử dụng vancomycin [9].

Phương pháp xử lý số liệu: Dữ liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2013 và SPSS Statistic 22.0. AUC_{24} được tính toán dựa trên phương trình PK bậc 1. Biến liên tục có phân phối chuẩn được mô tả bằng giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn. Biến liên tục có phân phối không chuẩn được mô tả bằng trung vị, khoảng tứ phân vị. Các biến định tính được mô tả theo tần số và tỷ lệ %. Sự khác biệt về tỷ lệ được đánh giá bằng phép kiểm Chi bình phương (χ^2) với khoảng tin cậy (CI) 95%. So sánh 2 giá trị trung bình bằng phép kiểm T-test cho 2 mẫu độc lập, có phân phối chuẩn hoặc Mann - Whitney khi 2 nhóm phân phối không chuẩn. Phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến, xét đến các yếu tố có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ đạt AUC_{24} lần 1 (biến phụ thuộc). Mọi sự khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu được Hội đồng Nghiên cứu khoa học Bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố chấp thuận theo quyết định số 87/QĐ-BVNĐTP ngày 17 tháng 02 năm 2022.

3. Kết quả

Trong khoảng thời gian 7 tháng thu thập dữ liệu, có 52 hồ sơ đủ điều kiện tham gia nghiên cứu, trong đó có 32 hồ sơ sử dụng phương pháp truyền ngắt quãng (nhóm 1) và 20 hồ sơ sử dụng phương pháp truyền liên tục (nhóm 2).

3.1. Khảo sát đặc điểm sử dụng vancomycin của hai phương pháp truyền tĩnh mạch tại Bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố

Tuổi, giới tính, cân nặng, chức năng thận và đặc điểm nhiễm trùng khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu trước khi bắt đầu sử

dụng vancomycin. Tất cả bệnh nhân ở 2 nhóm nghiên cứu đều có chức năng thận ở mức bình thường (mức 1) hoặc mức nguy cơ (mức 2), không có bệnh nhân suy thận theo tiêu chuẩn phân loại của pRIFLE [1]. Bệnh nhiễm trùng gặp nhiều nhất trong 2 nhóm nghiên cứu là sốc nhiễm

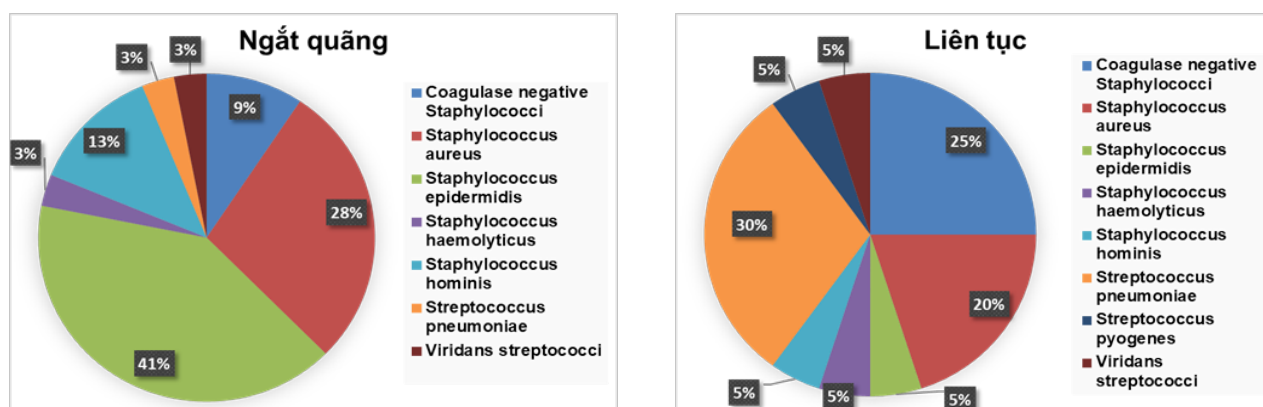
trùng/nhiễm trùng huyết (chiếm tỷ lệ lần lượt là 53,1% ở nhóm 1 và 60% ở nhóm 2), tiếp theo là viêm phổi (chiếm 34,3% ở nhóm 1 và 30% ở nhóm 2), viêm màng não và viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn chiếm tỷ lệ thấp hơn.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân 2 nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm 1 (n = 32)	Nhóm 2 (n = 20)	p
Giới tính, n (%)			
Nam	20 (62,5)	12 (60,0)	0,857 ^b
Nữ	12 (37,5)	8 (40,0)	
Tuổi (năm), n (%)			
< 1 tuổi	10 (31)	2 (10)	0,182 ^b
1-6 tuổi	14 (44)	10 (50)	
> 6 tuổi	8 (25)	8 (40)	
Cân nặng (kg), TV (KTPV) ^a	10,3 (7,6-24,0)	10,3 (8,4-30,8)	0,328 ^c
Chức năng thận ban đầu, n (%)			
Mức 1	26 (82,3)	16 (80,0)	1,000 ^d
Mức 2	6 (18,7)	4 (20,0)	
Mức 3	0 (0,0)	0 (0,0)	
Đặc điểm nhiễm trùng, n (%)			
Sốc nhiễm trùng/Nhiễm trùng huyết	17 (53,1)	12 (60,0)	0,744 ^d
Viêm phổi	11 (34,3)	6 (30,0)	
Viêm màng não	2 (6,3)	2 (10,0)	
Viêm nội tâm mạc	2 (6,3)	0 (0,0)	

^aTV: Trung vị, KTPV: Khoảng tứ phân vị, ^bPhép kiểm Chi bình phương, ^cPhép kiểm Mann - Whitney, ^dPhép kiểm Fisher's Exact

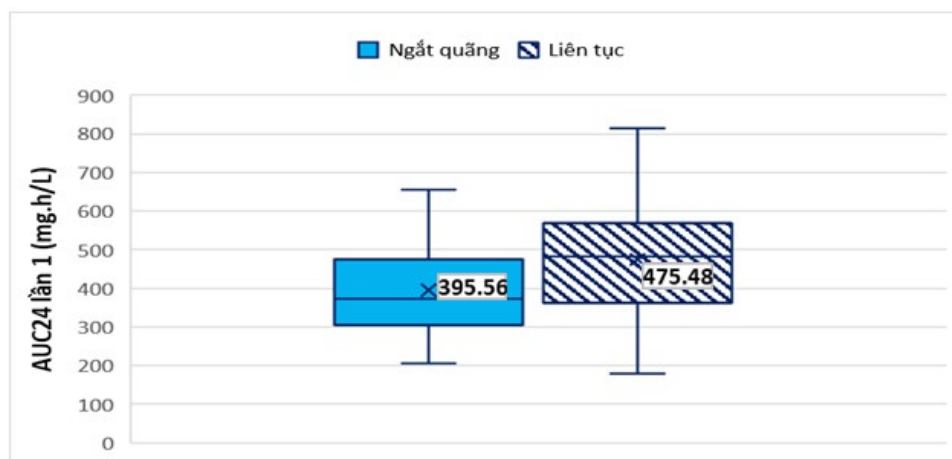
Các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu đều phân lập được vi khuẩn gram dương. Phần lớn các chủng vi sinh phân lập được thuộc chi *Staphylococcus* (chiếm tỷ lệ lần lượt là 93,8% và 60% ở nhóm 1 và nhóm 2) (Biểu đồ 1).



Biểu đồ 1. Tỉ lệ các chủng vi sinh vật phân lập được ở hai nhóm nghiên cứu

3.2. So sánh hiệu quả giữa 2 phương pháp truyền ngắt quãng và truyền liên tục vancomycin tại bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố

Thời gian sử dụng thuốc tối thiểu để đạt AUC_{24} mục tiêu có trung vị ở nhóm 1 là 48 giờ, cao hơn ở nhóm 2 là 19 giờ. Giá trị AUC_{24} lần 1 ở nhóm 1 là $395,56 \pm 122,83$ mg.h/L, thấp hơn $475,48 \pm 159,78$ mg.h/L ở nhóm 2 (Biểu đồ 2).



Biểu đồ 2. Giá trị AUC_{24} lần 1 ở hai nhóm nghiên cứu

Trong nghiên cứu này, các tiêu chí so sánh giữa 2 nhóm bao gồm các tiêu chí về dược động học, dược lực học, hiệu quả điều trị và độ an toàn. Chi tiết được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2. Các tiêu chí so sánh giữa 2 nhóm

Tiêu chí	Nhóm 1 (n = 32)	Nhóm 2 (n = 20)	p
Chỉ số PK/PD			
Tỷ lệ đạt AUC_{24} lần 1, n (%)	9 (28,1)	12 (60,0)	0,023 ^a
Thời gian sử dụng thuốc tối thiểu để đạt được AUC_{24} mục tiêu (giờ)	48 (24-48)	19 (19-31)	< 0,001 ^b
Số lần điều chỉnh liều tối thiểu để đạt AUC_{24}/MIC mục tiêu (lần)	1 (0-1)	0 (0-1)	0,014 ^b
Liều duy trì trung bình để đạt AUC_{24}/MIC mục tiêu đầu tiên (mg/kg/ngày)	80 (60-80)	60 (60-75)	0,077 ^b
Hiệu quả và an toàn			
Tỷ lệ cấy vi sinh âm tính sau 5 ngày điều trị, n (%)	19 (59,4)	17 (85,0)	0,051 ^a
Tỷ lệ tử vong liên quan đến nhiễm trùng, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	NA
Độc tính trên thận, n (%)	2 (6,3)	0 (0,0)	0,517 ^c
Hội chứng người đỏ, n (%)	7 (21,9)	0 (0,0)	0,035 ^c
^a phép kiểm Chi bình phương, ^b phép kiểm Mann-Whitney, ^c phép kiểm Fisher's Exact, NA: Not applicable: Không áp dụng			

3.3. Khảo sát các yếu tố liên quan đến tỷ lệ đạt AUC_{24} lần 1

Áp dụng phép kiểm hồi quy logistic đơn biến, khảo sát mức độ ảnh hưởng của từng yếu tố đến tỷ lệ đạt AUC_{24} lần 1. Kết quả được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3. Khảo sát mức độ ảnh hưởng của từng yếu tố đến tỷ lệ đạt AUC₂₄ lần 1

Đặc điểm	Đạt (n = 21)	Không đạt (n = 31)	OR ^a thô	95% CI	p ^b
Giới, n (%)					
Nam	13 (61,9)	19 (61,3)	1,00		0,964
Nữ	8 (38,1)	12 (38,7)	0,97	0,31-3,04	
Tuổi, n (%)					
< 1 tuổi	5 (23,8)	7 (22,6)	1,00		0,572
1 đến < 6 tuổi	8 (38,1)	16 (51,6)	0,70	0,17-2,92	
Từ 6 tuổi trở lên	8 (38,1)	8 (25,8)	1,40	0,31-6,33	
Cân nặng (kg)			1,01	0,97-1,04	0,793
Phương pháp truyền, n (%)					
Ngắt quãng	9 (42,9)	23 (74,2)	1,00		0,022
Liên tục	12 (57,1)	8 (25,8)	3,83	1,18-12,48	
Chức năng thận ban đầu, n (%)					
Mức 1	15 (71,4)	27 (87,1)	1,00		0,163
Mức 2	6 (28,6)	4 (12,9)	2,7	0,66-11,10	
Đặc điểm nhiễm trùng, n (%)					
Sốc nhiễm trùng/nhiễm trùng huyết	11 (51,4)	18 (58,1)	1,00		0,146
Viêm phổi	9 (42,9)	8 (25,8)	1,84	0,55-6,19	
Viêm màng não	0 (0,0)	4 (12,9)	0,00		
Viêm nội tâm mạc	1 (4,8)	1 (3,2)	1,64	0,09-28,90	
Chủng vi sinh phân lập, n (%)					
<i>Staphylococcus spp.</i>	16 (76,2)	26 (83,9)	1,00		0,494
Khác	5 (23,8)	5 (16,1)	1,63	0,41-6,51	
Thuốc có nguy cơ cao gây độc thận dùng kèm, n (%)					
Không	21 (100)	24 (77,4)	1,00		0,093
Aminoglycosid	0 (0,0)	4 (12,9)	0,00		
Colistin	0 (0,0)	1 (3,2)	0,00		
Amphotericin B	0 (0,0)	1 (3,2)	0,00		
Piperacillin/Tazobactam	0 (0,0)	1 (3,2)	0,00		
Độc thận					
Có	0 (0,0)	2 (6,5)	1,00		0,145
Không	21 (100,0)	29 (93,5)	0,00		
Hội chứng người đỏ					
Có	2 (9,5)	5 (16,1)	1,00		0,485
Không	19 (90,5)	26 (83,9)	0,55	0,10-3,13	
^a Chỉ số odds ratio chưa hiệu chỉnh với khoảng tin cậy 95%, ^b Phân tích hồi quy logistic đơn biến					

4. Bàn luận

Khác với 2 nghiên cứu trước đó của Demirel (2015) và Gwee (2019), nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên đối tượng bệnh nhi từ 3 tháng tuổi đến 16 tuổi và đánh giá dựa trên thông số AUC_{24} theo khuyến cáo mới của ASHP 2020 [2], [4].

Truyền ngắt quãng không sử dụng liều nạp, liều duy trì mỗi ngày là tương đương nhau giữa 2 nhóm nghiên cứu ($p=0,077$), thời gian sử dụng thuốc tối thiểu để đạt AUC_{24} mục tiêu nhanh hơn ($p<0,001$) và số lần điều chỉnh liều ít hơn ($p=0,014$) ở nhóm 2. Kết quả này tương đồng với kết quả của nhóm nghiên cứu Gwee và cộng sự (2019), Wysocki và cộng sự (2001) [4], [11]. Tuy nhiên, sự khác biệt về thời gian sử dụng thuốc tối thiểu để dàng dự đoán được bởi vì theo quy trình TDM, nhóm 1 sẽ lấy mẫu lần 1 và lần 2 tương ứng ở thời điểm khoảng 24 giờ và 48 giờ, nhóm 2 sẽ là 18 giờ và 26 giờ tính từ lúc bắt đầu sử dụng liều duy trì. Do đó, việc áp dụng tiếp cận Bayesian có thể giúp điều chỉnh thời gian lấy mẫu trong truyền ngắt quãng tại bất kì thời điểm nào để ước tính AUC_{24} sẽ giúp cho việc so sánh chỉ số này có ý nghĩa hơn. Mặc dù đã có nhiều mô hình được động học tính toán AUC_{24} trong truyền ngắt quãng, tuy nhiên, với khả năng ổn định nồng độ thuốc trong máu nhanh hơn, dễ dàng lấy mẫu và điều chỉnh liều hơn do bản chất được động học, truyền liên tục cho phép tính toán AUC_{24} đơn giản bằng cách sử dụng công thức $AUC_{24} \text{ (mg.h/L)} = \text{nồng độ vancomycin trong huyết thanh (mg/L)} \times 24 \text{ (h)}$ [9]. Điều này cho phép tính được nồng độ vancomycin mục tiêu nếu biết được mục tiêu dược lực học. Tương tự, truyền liên tục có cách thức điều chỉnh liều đơn giản, dẫn đến việc đạt được nồng độ mục tiêu ở 19 trong tổng số 20 bệnh nhân nhóm 2 sau nhiều nhất 1 lần điều chỉnh liều, làm giảm bớt khó khăn trong việc xác định thời điểm lấy mẫu vì theo một nghiên cứu ở trẻ em báo cáo rằng 24% mẫu vancomycin thiếu thông tin về thời gian lấy mẫu và 54% mẫu yêu cầu lấy mẫu lại [4].

Vancomycin là kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc thời gian và phương pháp truyền liên tục giúp tối ưu hóa thời gian nồng độ vancomycin trên giá trị MIC

của vi khuẩn, nhưng nghiên cứu này vẫn chưa chứng minh được tính ưu việt của truyền liên tục so với truyền ngắt quãng về khả năng loại bỏ chủng vi sinh và tỷ lệ tử vong liên quan đến nhiễm trùng. Tỷ lệ cấy vi sinh âm tính sau 5 ngày điều trị là 59,4% và 85% ở nhóm 1 và nhóm 2, $p=0,051$. Nghiên cứu Gwee và cộng sự (2019) và Wysocki và cộng sự (2001) cũng có kết luận tương tự [4], [11]. Tỷ lệ tử vong liên quan đến nhiễm trùng là 0% ở cả 2 nhóm, thấp hơn kết quả của Wysocki và cộng sự (2001) [11].

Một nghiên cứu in vivo trên chuột cho thấy sự gia tăng nguy cơ tổn thương thận cấp tính có liên quan đến AUC_{24} và nồng độ thuốc tối đa [4]. Truyền liên tục có nồng độ thuốc tối đa thấp hơn và liều duy trì thấp hơn (trung vị liều 60 mg/kg/ngày so với truyền ngắt quãng trung vị liều 80 mg/kg/ngày) và do đó về mặt lý thuyết có thể liên quan đến việc giảm nguy cơ gây độc tính trên thận, tuy nhiên sự khác biệt về độc tính trên thận giữa 2 nhóm của nghiên cứu khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,517$). Tỷ lệ xảy ra độc tính trên thận ở nhóm 2 là 0%, thấp hơn so với nghiên cứu của Wysocki và cộng sự (2001) là 16,4%, Hutschala và cộng sự (2009) là 27,7%, Tafelski và cộng sự (2015) là 26% [6], [10], [11].

Hội chứng người đỏ xảy ra ở 7 bệnh nhân ở nhóm 1 và không xảy ra ở nhóm 2. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p=0,035$). Có thể giải thích rằng, hội chứng người đỏ là phản ứng giả dị ứng, liên quan đến tốc độ truyền vancomycin, làm giảm tốc độ truyền hay kéo dài thời gian truyền thuốc chính là phương pháp khắc phục hội chứng người đỏ do vancomycin khi sử dụng phương pháp truyền ngắt quãng. Truyền liên tục cho thấy sự khác biệt rõ rệt trong việc giảm nguy cơ xảy ra hội chứng người đỏ, nghiên cứu này cho thấy có đến 21,9% bệnh nhân trong nhóm 1 có xảy ra hội chứng người đỏ và không ghi nhận xảy ra ở bệnh nhân nhóm 2. McKinzie và cộng sự (2018) đã báo cáo một trường hợp bệnh nhân mắc hội chứng người đỏ không thể dung nạp thuốc, không đáp ứng với việc truyền vancomycin kéo dài 3 giờ và diphenhydramin, nhưng sau đó triệu chứng đã cải thiện khi chuyển sang truyền liên tục [8].

Kết quả phân tích hồi quy logistic đơn biến cho thấy phương pháp truyền là yếu tố duy nhất ảnh hưởng đến tỷ lệ đạt AUC₂₄ lần 1 ($p=0,022$) với chỉ số OR là 3,83, tức là khi chưa xét đến mức độ ảnh hưởng của các yếu tố khác đến phương pháp truyền, thì truyền liên tục có khả năng đạt AUC₂₄ lần 1 cao gấp 3,83 lần so với phương pháp truyền ngắt quãng và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p=0,022$). Đây là điểm mới của nghiên cứu này so với các nghiên cứu so sánh trước đó của Wysocki và cộng sự (2001) và Gwee (2019) [4], [11].

Một trong những rào cản của truyền liên tục là cần một đường truyền riêng và phải truyền thuốc liên tục 24 giờ trong khi các thuốc khác cũng cần được sử dụng, đặc biệt là những thuốc được biết là tương kỵ với vancomycin như piperacillin/tazobactam, ceftazidim, cefepim, imipenem, kali photphat, heparin, methylprednisolon, hydrocortison, phenytoin, axit valproic và furosemid [3]. Hơn nữa truyền liên tục làm hạn chế việc sinh hoạt ở những trẻ lớn nằm ở các khoa ngoài ICU mặc dù nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn để phát hiện điều này vì các bệnh nhân nằm ICU hầu như phải sinh hoạt tại giường bệnh.

Những phân tích về ưu và nhược điểm kể trên còn thiếu bằng chứng ủng hộ việc thực hiện truyền liên tục thường quy ở trẻ em. Tuy nhiên đây là một lựa chọn điều trị trong một số tình trạng lâm sàng nhất định và có thể có lợi cho những đối tượng bệnh nhân nhiễm trùng gram dương nghiêm trọng có hoặc không kèm suy giảm chức năng thận mà việc đạt được nồng độ mục tiêu trong huyết thanh nhanh chóng là rất quan trọng. Truyền liên tục cũng có thể mang lại lợi ích cho bệnh nhân không đạt được nồng độ mục tiêu hoặc bệnh nhân gặp phải hội chứng người đồ đáng kể khi truyền ngắt quãng với liều cao hằng ngày.

Hạn chế của nghiên cứu là cỡ mẫu chưa đủ lớn để phát hiện sự khác biệt về độc tính trên thận liên quan đến vancomycin và tỷ lệ tử vong liên quan đến nhiễm trùng giữa 2 nhóm nghiên cứu vì đây là những biến cố không thường xuyên. Các thử nghiệm đánh giá về thính lực không được thực hiện vì độc tính trên tai liên quan đến vancomycin ở trẻ em còn gây tranh cãi. Nghiên cứu chưa tiến hành

phân tích chi phí và thời gian điều trị ở 2 nhóm do phụ thuộc rất nhiều vào các yếu tố như bệnh lý nền, đặc điểm nhiễm khuẩn (nhẹ/phức tạp), chức năng gan, thận và tính hợp lý trong chỉ định thuốc,... Nhóm nghiên cứu chưa loại trừ được các yếu tố này, do đó cần cỡ mẫu lớn hơn để phân tích chi tiết và đánh giá chính xác các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian điều trị của bệnh nhân.

5. Kết luận

Ở đối tượng trẻ em, truyền liên tục vancomycin có khả năng ổn định nồng độ thuốc trong máu tốt hơn so với truyền ngắt quãng. Tổng liều duy trì hằng ngày thấp hơn và số lần điều chỉnh liều ít hơn để đạt được mục tiêu khi sử dụng phương pháp truyền liên tục, dễ dàng hơn cho việc định lượng và theo dõi nồng độ vancomycin. Nghiên cứu còn cho thấy được vai trò của phương pháp truyền liên tục trong việc cải thiện tỉ lệ xảy ra hội chứng người đồ do vancomycin. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi vẫn chưa thấy rõ sự khác biệt về hiệu quả lâm sàng và tỷ lệ xảy ra độc tính trên thận liên quan đến vancomycin ở 2 nhóm. Các nghiên cứu trong tương lai nên tập trung vào tác động của truyền liên tục so với truyền ngắt quãng đến kết quả lâm sàng của nhiễm trùng gram dương ở những đối tượng bệnh nhân khác nhau.

Tài liệu tham khảo

1. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL et al (2007) *Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury*. Kidney Int 71: 1028.
2. Demirel B, İmamoglu E, Gursoy T et al (2015) *Comparison of intermittent versus continuous vancomycin infusion for the treatment of late-onset sepsis in preterm infants*. J Neonatal Perinatal Med 8(2):149-155.
3. Girard HL (2020) *Continuous infusion vancomycin in pediatric patients: A critical review of the Evidence*. J Pediatr Pharmacol Ther 25(3): 198-214.
4. Gwee A, Cranswick N, McMullan B et al (2019) *Continuous versus intermittent infusions in infants: A randomized controlled trial*. Pediatrics 143(2): 20182179.

5. Girand HL (2020) *Continuous Infusion Vancomycin in Pediatric Patients: A Critical Review of the Evidence*. J Pediatr Pharmacol Ther 25(3): 198–214.
6. Hutschala D, Kinstner C et al (2009) *Influence of vancomycin on renal function in critically ill patients after cardiac surgery* continuous versus intermittent infusion. Anesthesiology 111(2): 356-365.
7. Matthews Z (2001) *Vancomycin continuous infusion: A cohort of 23 intensive care unit patients*. Aust J Hosp Pharm 31(2): 108-110.
8. McKinzie CJ, Esther CR, Vece TJ (2018) *Continuous vancomycin in a pediatric cystic fibrosis patient*. Pediatr Pulmonol 53(1): 4-5.
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 7: 335-864.
10. Tafelski S, Nachtigall L et al (2015) *Observational clinical study on the effects of different dosing regimens on vancomycin target levels in critically ill patients: Continuous versus intermittent application*. J Infect Public Health 8(4): 355-363.
11. Wysocki M, Delatour F, Faurisson F et al (2001) *Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in severe staphylococcal infections: prospective multicenter randomized study*. Antimicrob Agents Chemother 45(9): 2460-2467.