

Thực trạng giám sát nồng độ vancomycin trong máu và hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân người lớn điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

The current situatuon of therapeutic drug monitoring of vancomycin and optimize dosage in adult patients treated at 108 Military Central Hospital

Lê Bá Hải**, Nông Hồng Thạch**, Nguyễn Duy Tám*,
Lê Thị Mỹ*, Đinh Thị Lan Anh*, Nguyễn Thị Hải Yến*,
Lê Minh Hồng*, Lê Thị Phương Thảo*, Phạm Văn Huy*,
Đinh Đình Chính*, Nguyễn Trung Hà*, Bùi Tiến Sỹ*,
Nguyễn Đức Trung*, Nguyễn Thị Liên Hương**

*Bệnh viện Trung ương Quân Đội 108,

**Trường Đại học Dược Hà Nội

Tóm tắt

Mục tiêu: Phân tích thực trạng giám sát nồng độ (Therapeutic drug monitoring, TDM) vancomycin trong máu trên bệnh nhân người lớn điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. **Đối tượng và phương pháp:** Dữ liệu nghiên cứu được thu thập hồi cứu thông qua bệnh án của bệnh nhân người lớn có chỉ định giám sát nồng độ vancomycin trong khoảng thời gian từ tháng 12 năm 2020 đến tháng 8 năm 2022 tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. **Kết quả:** Tổng cộng 114 bệnh nhân có chỉ định TDM vancomycin và 312 mẫu nồng độ được đưa vào nghiên cứu. Có 172 mẫu được lấy trong phác đồ truyền liên tục, 140 mẫu còn lại được lấy trong khi truyền ngắt quãng. Trong phác đồ truyền ngắt quãng, trung vị và tứ phân vị của khoảng cách giữa thời điểm định lượng Cpeak và thời điểm kết thúc truyền là 1,32 (1,05-1,93) giờ, với trung vị mẫu nồng độ đỉnh (Cpeak) là 30,52mg/L. Với mẫu đáy (Ctrough), trung vị nồng độ là 11,77mg/L và khoảng cách từ lúc lấy mẫu đến liều tiếp theo có trung vị là 0,42 giờ, khoảng tứ phân vị (0,3-0,69) giờ. Trong phác đồ truyền liên tục, phân bố thời gian lấy mẫu là 81,26 (33,46-138) giờ với trung vị mẫu nồng độ là 23,92mg/L. Phân bố giá trị diện tích dưới đường cong (Area Under the Curve, AUC) theo trung vị và tứ phân vị tại các lần hiệu chỉnh đầu tiên, lần thứ 2, lần thứ 3 và lần thứ 4 trở đi lần lượt là 511,2 (437,7-710,8), 580,3 (494,2-729,1), 632,8 (505,6-748,8) và 603,5 (484,6-719,2) mg.h/L. Tỷ lệ đạt đích AUC tích lũy của mẫu nghiên cứu tại các lần TDM tăng từ 71,4% đến 100% qua 5 lần TDM. **Kết luận:** Kết quả cho thấy mức độ tuân thủ cao của việc triển khai hoạt động giám sát nồng độ vancomycin với quy trình của Bệnh viện. Tỷ lệ đạt đích AUC tích lũy tăng dần qua các lần TDM và đạt 100% tại lần thứ 5, qua đó nhấn mạnh hiệu quả và tầm quan trọng của việc TDM vancomycin tại Bệnh viện.

Từ khóa: TDM, AUC, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, vancomycin, người lớn.

Ngày nhận bài: 11/9/2023, ngày chấp nhận đăng: 24/9/2023

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

Summary

Objective: Analysis of the current situation of monitoring vancomycin concentrations in adult patients treated at 108 Military Central Hospital. **Subject and method:** Research data was retrospectively collected through medical records of adult patients with indications for monitoring vancomycin levels from December 2020 to August 2022 at 108 Military Central Hospital. **Result:** In the study, 114 patients underwent vancomycin concentration monitoring, resulting in 312 concentrations analyzed. Among these, 172 samples were collected during continuous infusion, while the remaining 140 were taken during intermittent infusion. During intermittent infusion, the time from Cpeak sampling to the end of infusion had a median of 1.32 hours (with a range of 1.05 to 1.93 hours), and the median Cpeak concentration was 30.52mg/L. For Ctrough concentration, the median was 11.77mg/L, and the time interval between sampling and the next dose had a median of 0.42 hours (with an interquartile range of 0.3 to 0.69 hours). In the continuous infusion regimen, the sampling time varied from 33.46 to 138 hours (median of 81.26 hours), with a median concentration of 23.92mg/L. The AUC distribution, represented by median and interquartile range, at the first, second, third, and subsequent therapeutic drug monitoring (TDM) sessions was as follows: 511.2 (437.7-710.8), 580.3 (494.2-729.1), 632.5 (505.6-748.8), and 603.8 (484.6-719.2) mg·h/L, respectively. The cumulative AUC target achievement rate improved from 71.4% to 100% after five rounds of TDM. **Conclusion:** The results affirm the effective adoption of vancomycin concentration monitoring through the Hospital's Vancomycin Monitoring Protocol. The progressive increase in the cumulative AUC target attainment rate culminated at 100% after the 5th TDM session, underscoring the vancomycin TDM protocol's effectiveness and importance at the hospital.

Keywords: TDM, AUC, 108 Military Central Hospital, vancomycin, adult patient.

1. Đặt vấn đề

Hiện nay, vancomycin đang là kháng sinh đầu tay để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nghiêm trọng do vi khuẩn Gram dương, đặc biệt là tụ cầu vàng đề kháng methicilin (MRSA). Tuy nhiên, trong thời gian gần đây, tình trạng gia tăng các chủng vi khuẩn kháng thuốc đã dẫn tới việc của số điều trị của vancomycin ngày càng thu hẹp [8]. Cùng với đặc điểm dược động học biến thiên mạnh giữa các cá thể [6], [7], việc sử dụng vancomycin luôn tiềm ẩn các nguy cơ như không đạt đích điều trị hoặc xảy ra các biến cố bất lợi trên lâm sàng, do đó việc triển khai hoạt động giám sát nồng độ vancomycin trong máu (Therapeutic Drug Concentration Monitoring, TDM) là hết sức quan trọng [10]. Trong thời gian gần đây, hoạt động này cũng đã được thực hiện phổ biến tại nhiều bệnh viện trên thế giới và mang lại những tác động tích cực, đặc biệt là việc làm tăng hiệu quả điều trị và làm giảm độc tính trên thận của vancomycin [9].

Tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 (TWQĐ 108), “Quy trình giám sát nồng độ thuốc trong máu và

hiệu chỉnh liều vancomycin ở bệnh nhân người lớn tại Bệnh viện TWQĐ 108” [1] nhằm đảm bảo hiệu quả và an toàn trong quá trình sử dụng vancomycin đã được triển khai thường quy trên lâm sàng từ năm 2020. Quá trình hình thành và xây dựng Quy trình đã được trình bày chi tiết trong Nghiên cứu của Mạc Thị Mai (2021) [4]. Tuy nhiên, mục tiêu chính của nghiên cứu này là xây dựng Quy trình, vì vậy chưa có số liệu đánh giá tổng kết hiệu quả của việc áp dụng Quy trình tại Bệnh viện. Do đó, nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên được triển khai với mục tiêu tổng kết, đánh giá toàn diện về hoạt động TDM, mức độ tuân thủ Quy trình và hiệu quả của hoạt động TDM vancomycin sau hơn hai năm triển khai tại Bệnh viện TWQĐ 108.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Hồ sơ bệnh án của bệnh nhân người lớn có chỉ định giám sát nồng độ thuốc vancomycin trong máu tại Bệnh viện TWQĐ 108 trong khoảng thời gian từ tháng 12/2020 đến tháng 8/2022.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp mô tả hồi cứu trên hồ sơ bệnh án điện tử của bệnh nhân sử dụng vancomycin. Thông tin về bệnh nhân, đặc điểm sử dụng vancomycin được ghi nhận thông qua phần mềm quản lý của bệnh viện và bệnh án giấy được lưu trữ tại kho bệnh án.

2.3. Một số quy ước trong nghiên cứu

2.3.1. Đích điều trị mục tiêu của vancomycin

Đích PK/PD dự đoán hiệu quả của vancomycin là AUC_{24ss}/MIC . Với giả định MIC_{BMD} là 1mg/L, cần đạt đích AUC_{24ss} từ 400 đến 600mg.h/L.

2.3.2. Các phương pháp tính giá trị AUC

* Đối với đường truyền ngắt quãng:

Phương án 1: TDM ngay tại liều đầu tiên

$$(1) k_e = (\ln(C_1) - \ln(C_2))/T;$$

$$(2) C_{\text{peak thực}} = C_{\text{peak đo}}/e^{-k_e \times (t-t')}$$

$$(3) CL_{\text{vancomycin}} = D_{\text{đầu tiên}} \times (1 - e^{-k_e \times t'})/(t' \times C_{\text{peak thực}});$$

$$(4) AUC_{24ss} = D_{24 \text{ giờ}}/CL_{\text{vancomycin}}$$

Với t là thời gian đo nồng độ đỉnh từ khi bắt đầu truyền liều đầu tiên, t' là thời gian truyền, nồng độ đỉnh (C_{peak}) là C1, nồng độ đáy (C_{trough}) là C2, T là khoảng cách giữa 2 lần định lượng, ke là hằng số tốc độ thải trừ.

Phương án 2: TDM tại trạng thái cân bằng:

$$(1) k_e = (\ln(C_1) - \ln(C_2))/T$$

$$(2) C_{\text{peak thực ss}} = C_{\text{peak đo ss}}/e^{-k_e \times (t-T')}$$

$$(3) CL_{\text{vancomycin}} = \frac{\text{Duy trì 1 lần} \times (1 - e^{-k_e \times t'})}{t' \times C_{\text{peak thực}} \times (1 - e^{-k_e \times \text{Tau}})}$$

$$(4) AUC_{24ss} = D_{24 \text{ giờ}}/CL_{\text{vancomycin}}$$

$$\text{Hoặc (5) } AUC_{0-\text{Tau}} = \frac{t' \times (C_{\text{peak}} + C_{\text{trough}})}{2} + \frac{C_{\text{peak}} - C_{\text{trough}}}{k_e}$$

$$AUC_{0-24h} = AUC_{0-\text{Tau}} \times (24/\text{Tau})$$

Với t là thời gian đo nồng độ đỉnh từ khi bắt đầu truyền liều đầu tiên, t' là thời gian truyền, nồng độ đỉnh tại trạng thái cân bằng ($C_{\text{peak đo ss}}$) là C1, nồng độ đáy tại trạng thái cân bằng ($C_{\text{trough đo ss}}$) là C2, T là khoảng cách giữa 2 lần định lượng, ke là hằng số tốc độ thải trừ, Tau là khoảng đưa liều.

Đối với đường truyền liên tục:

Tính $AUC_{24ss} = C_{ss} \times 24$ (mg.h/L), Trong đó, C_{ss} là nồng độ vancomycin đo tại trạng thái cân bằng (sau bắt đầu truyền tối thiểu 18 giờ).

2.4. Xử lý số liệu

Số liệu được nhập, làm sạch, lưu trữ và xử lý bằng phương pháp thống kê y sinh học trên phần mềm Microsoft Excel và R. Các biến liên tục được kiểm chuẩn sử dụng phép kiểm định Kolmogorov-Smirnov trong trường hợp cỡ mẫu trên 50 hoặc phép kiểm định Shapiro-Wilk trong trường hợp cỡ mẫu dưới 50. Biến được coi là phân phối chuẩn khi có mức ý nghĩa lớn hơn 0,05. Các biến liên tục được trình bày dưới dạng trung bình ($\pm$ độ lệch chuẩn) với phân phối chuẩn hoặc trung vị (tứ phân vị 25% - tứ phân vị 75%) với phân phối không chuẩn. Các biến rời rạc được biểu diễn dạng số lượng (n) và phần trăm (%).

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm chung của quần thể bệnh nhân nghiên cứu

Trong khoảng thời gian từ tháng 12/2020 đến tháng 8/2022, 114 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn được đưa vào nghiên cứu, với các đặc điểm chính được trình bày tại Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm chung của quần thể bệnh nhân

Nội dung nghiên cứu	Kết quả (n = 114)
Thông tin chung	
Tuổi (năm), trung vị (tứ phân vị)	62,5 (51-72)
Cân nặng (kg), trung bình (độ lệch chuẩn)	56,4 (9,76)
Thời gian nằm viện (ngày), trung vị (tứ phân vị)	24 (13-37,75)
Thời gian sử dụng vancomycin (ngày), trung vị (tứ phân vị)	11 (6-15)

Nội dung nghiên cứu	Kết quả (n = 114)
Giới tính, n (%)	
Nam	81 (71,1%)
Nữ	33 (29,9%)
Khoa điều trị, n (%)	
Bệnh lây đường hô hấp và cấp cứu (A4C)	36 (31,6%)
Hồi sức tích cực nội (A12A)	30 (26,3%)
Hồi sức tích cực ngoại (A12B)	11 (9,6%)
Khác	37 (32,5%)
Chẩn đoán nhiễm khuẩn, n (%)	
Nhiễm khuẩn xương	4 (3,5%)
Nhiễm khuẩn huyết/ nghi ngờ nhiễm khuẩn huyết	38 (33,3%)
Nhiễm khuẩn da – mô mềm	10 (8,8%)
Nhiễm khuẩn thần kinh	4 (3,5%)
Nhiễm khuẩn hô hấp	23 (20,2%)
Khác	35 (30,7%)
Đặc điểm chức năng thận, trung vị (tứ phân vị)	
Cl _{cr} nền (mL/phút)	66,8 (40,1-98,1)
Cl _{cr} đánh giá lại (mL/phút)	69,9 (41,3-107,8)

Quần thể nghiên cứu của chúng tôi có mô hình bệnh tật khá nặng và phức tạp, với các bệnh nhân tập trung chủ yếu tại khoa Bệnh lây đường hô hấp và cấp cứu (31,6%) và Hồi sức tích cực nội (26,3%) với các bệnh nhiễm khuẩn chính được chẩn đoán là nhiễm khuẩn huyết/ nghi ngờ nhiễm khuẩn huyết (33,3%), nhiễm khuẩn hô hấp (20,2%). Nghiên cứu cho thấy thời gian sử dụng vancomycin của quần thể khá dài với trung vị là 11 ngày, khoảng tứ phân vị (6-15).

Nghiên cứu ghi nhận xu hướng mức lọc cầu thận ước tính của bệnh nhân trong quá trình điều trị với vancomycin biến thiên không quá mạnh, với các giá trị Cl_{cr} nền và Cl_{cr} đánh giá lại có trung vị và khoảng tứ phân vị lần lượt là 66,8 (40,1-98,1) mL/phút và 69,9 (41,3-107,8) mL/phút.

3.2. Đặc điểm quá trình theo dõi nồng độ vancomycin trong máu

Đặc điểm các mẫu TDM của quần thể bệnh nhân nghiên cứu được trình bày tại Bảng 2.

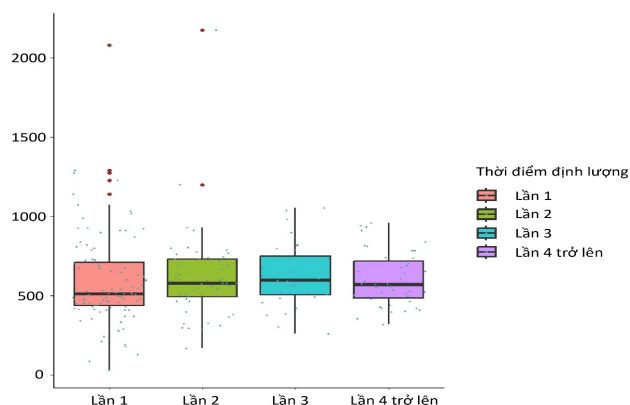
Bảng 2. Đặc điểm các mẫu TDM của quần thể bệnh nhân

Nội dung nghiên cứu	Kết quả
Tổng số lượng mẫu, n (%)	312 (100%)
Số mẫu được lấy khi truyền ngắt quãng	140 (44,9%)
Số mẫu được lấy khi truyền liên tục	172 (55,1%)
Truyền ngắt quãng (n = 140)	
Số mẫu đỉnh	62 (44,3%)
Số mẫu đáy	60 (42,9%)
Số mẫu khác	18 (12,8%)
Số mẫu được lấy ở liều đầu	31 (22,1%)
Số mẫu được lấy ở trạng thái cân bằng	105 (75%)

Nội dung nghiên cứu	Kết quả
Số mẫu được lấy ở thời điểm khác	4 (2,9%)
Mẫu nồng độ đỉnh (mg/L), trung vị (tứ phân vị)	30,52 (24,79-36,17)
Mẫu nồng độ đáy (mg/L), trung vị (tứ phân vị)	11,77 (9,27-18,27)
Thời điểm lấy mẫu đỉnh từ khi kết thúc truyền (giờ), trung vị (tứ phân vị) (n = 62)	1,32 (1,05-1,93)
Thời điểm lấy mẫu đáy tính đến khi truyền liều tiếp theo (giờ), trung vị (tứ phân vị) (n = 60)	0,42 (0,3-0,69)
Truyền liên tục (n = 172)	
Số mẫu được lấy ở trạng thái cân bằng	161 (93,6%)
Thời điểm lấy mẫu so với thời điểm kết thúc truyền (giờ), trung vị (tứ phân vị)	81,26 (33,46-138)
Nồng độ mẫu đo được (mg/L), trung vị (tứ phân vị)	23,92 (19,86-30,57)
Số mẫu TDM/ bệnh nhân, trung vị (tứ phân vị)	
Số mẫu TDM/ bệnh nhân	2 (1-4)
Thời điểm TDM lần đầu (giờ), trung vị (tứ phân vị)	
Với truyền ngắt quãng (giờ) (n = 32)	5,35 (3,27-48,25)
Với truyền liên tục (giờ) (n = 66)	29,48 (25,61-40,23)

Trong mẫu nghiên cứu, tổng cộng có 41 bệnh nhân được chỉ định vancomycin truyền ngắt quãng và 73 bệnh nhân được chỉ định vancomycin truyền liên tục khi bắt đầu điều trị. 16 bệnh nhân không được ghi lại đầy đủ thời gian sử dụng vancomycin nên nhóm nghiên cứu không thống kê được các thông tin liên quan đến số lượng mẫu, thời điểm lấy mẫu trong quá trình điều trị và AUC của các bệnh nhân này. Trong 98 bệnh nhân còn lại, khảo sát ghi nhận 312 mẫu TDM thu được với 44,9% số mẫu được lấy khi truyền ngắt quãng, 55,1% là mẫu lấy trong khi truyền liên tục. Số lượng mẫu đỉnh và mẫu đáy của quần thể nghiên cứu khá tương đương nhau (62 và 60 mẫu), bên cạnh đó có 18 mẫu TDM (chiếm 12,8%) nằm ngoài khoảng thời gian lấy mẫu đỉnh và mẫu đáy theo Quy trình TDM của Bệnh viện. Đa số các mẫu nồng độ của tất cả các lần TDM được lấy tại thời điểm cân bằng (75% với truyền ngắt quãng và 93,6% với truyền liên tục).

Kết quả AUC₂₄ ước tính trong quá trình giám sát nồng độ vancomycin ở các lần TDM được mô tả ở Hình 1.

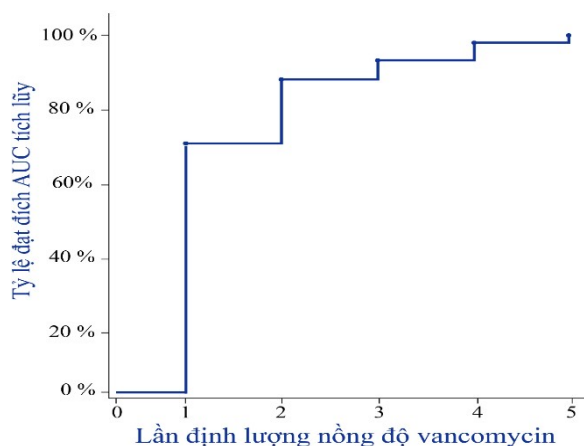


Hình 1. Phân bố giá trị AUC₂₄ ở các lần TDM

Có 95 bệnh nhân xác định được AUC₂₄ ở lần TDM thứ nhất. Ở các lần TDM thứ hai và thứ ba, con số này lần lượt là 53 và 32 bệnh nhân. Giá trị AUC₂₄ của mẫu nghiên cứu có xu hướng tăng sau các lần hiệu chỉnh (trung vị của AUC₂₄ lần đầu và sau lần hiệu chỉnh thứ nhất là 511,2 và 580,3mg.h/L; AUC₂₄ trung vị sau lần hiệu chỉnh thứ hai và thứ ba lần lượt là 632,8 và 603,5mg.h/L). Bên cạnh đó, phân bố của giá trị AUC₂₄ có xu hướng tập trung hơn qua các lần TDM.

Tỷ lệ đạt đích AUC 400-600mg.h/L tích lũy của bệnh nhân tăng lên sau khi hiệu chỉnh liều lần 1

(87,3% so với 71,4%). Sau lần hiệu chỉnh liều thứ 2 và thứ 3, tỷ lệ này tăng lên lần lượt là 92,1% và 98,4%. Qua 4 lần hiệu chỉnh liều, tất cả bệnh nhân cần chỉnh liều đều đạt được đích AUC. Tỷ lệ đạt đích AUC tích lũy qua các lần TDM của quần thể bệnh nhân được thể hiện ở Hình 2.



Hình 2. Tỷ lệ đạt đích AUC tích lũy qua các lần TDM

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm chung của quần thể bệnh nhân nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi bao gồm 114 bệnh nhân, tập trung chủ yếu tuổi cao (trung vị 62,5 tuổi) và thời gian điều trị dài (trung vị 24 ngày). Các bệnh nhân phân bố tại nhiều khoa phòng, nhưng tập trung nhất tại Khoa Bệnh lý đường hô hấp và cấp cứu (31,6%) và Hồi sức tích cực nội (26,3%). Tình trạng nhiễm khuẩn của quần thể nghiên cứu khá phức tạp với đa dạng các loại bệnh nhiễm khuẩn, trong đó nhiễm khuẩn huyết và nhiễm khuẩn hô hấp chiếm đa số (33,3% và 20,2%). Những đặc điểm kể trên cho thấy đây là một quần thể bệnh nhân nặng với nhiều bệnh lý phức tạp. Điều này nhấn mạnh sự quan trọng của TDM khi sử dụng vancomycin tại bệnh viện nhằm đảm bảo hiệu quả và rút ngắn thời gian điều trị cho bệnh nhân.

4.2. Đặc điểm quá trình theo dõi nồng độ vancomycin trong máu

Kết quả khảo sát đặc điểm TDM vancomycin theo AUC cho thấy việc triển khai TDM tuân thủ khá

tốt các hướng dẫn đang hiện hành về theo dõi nồng độ vancomycin trong máu. Khoảng cách của lần TDM đầu tiên so với thời điểm bắt đầu dùng vancomycin đối với bệnh nhân truyền liên tục có trung vị là 29,48 giờ (Các hướng dẫn hiện nay khuyến cáo nên lấy máu lần đầu sau ít nhất 24 giờ tương ứng với trạng thái cân bằng của thuốc). Với truyền ngắt quãng, giá trị trung vị của thời điểm lấy mẫu TDM đầu tiên là 5,35 giờ so với thời điểm bắt đầu dùng vancomycin do số lượng lớn bệnh nhân (31/41) bắt đầu phác đồ vancomycin bằng đường truyền ngắt quãng được TDM tại liều đầu. Kết quả này phù hợp với Hướng dẫn của đồng thuận ASHP-IDSA-PIDS-SIDP năm 2020 và quy trình TDM vancomycin của bệnh viện [1], [9], khi phương pháp TDM tại liều đầu được khuyến khích để có thể sớm xác định và điều chỉnh chế độ liều phù hợp cho từng bệnh nhân, đặc biệt các bệnh nhân nặng.

Ngoài ra, trung vị của thời gian định lượng nồng độ đỉnh và nồng độ đáy lần lượt là 1,32 (1,05-1,93) giờ và 0,42 (0,3-0,69) giờ, cho thấy hoạt động TDM ở viện đã bám sát quy trình đã ban hành. Điều này cũng được phản ánh qua giá trị mẫu nồng độ đỉnh và nồng độ đáy đo được dao động ở mức khá ổn định, với trung vị mẫu nồng độ đỉnh là 30,52mg/L, khoảng tứ phân vị (24,79-36,17) và trung vị mẫu nồng độ đáy là 11,77mg/L, khoảng tứ phân vị (9,27-18,27).

Nghiên cứu ghi nhận sau khi dùng liều ban đầu, phân bố giá trị AUC của quần thể dao động khá lớn, với khoảng trung vị là 437,7-710,8mg.h/L. Kết quả này có thể được giải thích do mẫu nghiên cứu của chúng tôi đa số là bệnh nhân nặng với chức năng thận rất khác biệt giữa các cá thể, và đồng thời gợi ý rằng chế độ liều kinh nghiệm ban đầu có thể chưa phù hợp với tất cả bệnh nhân. Mặc dù vậy, cùng với việc triển khai TDM, mức độ dao động của giá trị AUC trong nghiên cứu đã giảm và phân bố tập trung gần với đích 400-600mg.h/L hơn qua các lần hiệu chỉnh liều (Hình 1). Kết quả này đã cho thấy lợi ích của TDM trong việc hiệu chỉnh liều vancomycin. Hơn nữa, tỷ lệ đạt đích tích lũy của mẫu nghiên cứu có xu hướng tăng qua các lần hiệu chỉnh liều và đạt tỷ 100% sau 5 lần TDM. Kết quả này khá tương đồng

với các nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân tương tự [2], [3], [4], đồng thời nhấn mạnh hiệu quả của quy trình TDM khi bệnh nhân được theo dõi và định lượng lại nồng độ thuốc trong máu sau quá trình hiệu chỉnh liều.

Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu cũng chỉ ra mức độ khó khăn và phức tạp của quá trình hiệu chỉnh liều cho nhóm bệnh nhân nặng khi tỷ lệ đạt đích tích lũy tăng lên rất chậm qua các lần định lượng, đồng thời một số bệnh nhân vẫn cần tới 4 đến 5 lần TDM để đạt được đích điều trị. Bên cạnh nguyên nhân liên quan đến mức độ nặng và phức tạp của bệnh lý người bệnh, việc áp dụng phương pháp chỉnh liều theo giả định mô hình 1 ngăn đơn giản có thể chưa hoàn toàn phù hợp với những bệnh nhân này. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra trên quần thể bệnh nhân nặng, dược động học của vancomycin thường tuân theo mô hình 2 ngăn, thậm chí 3 ngăn thay vì 1 ngăn như trong giả định của quy trình hiện tại [5]. Vì vậy, cần cần nhắc phát triển công cụ hiệu chỉnh liều vancomycin theo phương pháp Bayesian dựa trên mô hình dược động học quần thể phù hợp với bệnh nhân, theo Hướng dẫn của đồng thuận ASHP-IDSA-PIDS-SIDP năm 2020 với các ưu điểm về tính thuận tiện và linh hoạt của phương pháp này, đặc biệt trên những bệnh nhân nặng, có chức năng thận thay đổi nhanh trong quá trình điều trị [9].

Đối với khía cạnh giảm thiểu nguy cơ độc tính trên thận, việc triển khai hoạt động TDM vancomycin tại bệnh viện đã giúp đảm bảo an toàn cho bệnh nhân thông qua duy trì chức năng thận ổn định trong cả quá trình điều trị. Điều này được giải thích một phần do hiệu quả của việc cố gắng điều chỉnh nồng độ vancomycin để AUC nằm trong khoảng an toàn và có sự giám sát tích cực chức năng thận trong quá trình TDM. Kết quả này đặc biệt ý nghĩa trên đối tượng bệnh nhân nặng phải điều trị tích cực với chức năng thận dao động mạnh, dễ gặp phải tình trạng tổn thương thận cấp và các bệnh lý nghiêm trọng khác, thậm chí là tử vong [9].

4.3. Hạn chế của nghiên cứu

Hạn chế lớn nhất của nghiên cứu là nghiên cứu được tiến hành dựa vào dữ liệu hồi cứu, chủ yếu

được trích xuất từ hồ sơ bệnh án lưu trữ tại viện (bệnh án điện tử và bệnh án giấy). Vì vậy, một số thông tin cần thiết bị thiếu do không được lưu trữ đầy đủ trong 1 số hồ sơ bệnh án tại Bệnh viện. Mức độ tin cậy của thông tin thu được phụ thuộc vào chất lượng các thông tin được lưu trong hồ sơ bệnh án và đôi khi rất khó được làm rõ khi cần thiết. Tuy nhiên, nghiên cứu với thiết kế hồi cứu giúp thu thập được một lượng lớn thông tin từ cơ sở dữ liệu bệnh án lưu trữ qua các năm. Điều này giúp cho chúng ta có thể tiến hành phân tích một cách toàn diện và có cái nhìn tổng quát hơn về thực trạng giám sát nồng độ vancomycin trong máu và hiệu chỉnh liều trên bệnh nhân người lớn tại Bệnh viện.

5. Kết luận

Trong khoảng thời gian từ tháng 12/2020 đến tháng 8/2022, có tổng cộng 114 bệnh nhân được TDM tại Bệnh viện TƯQĐ 108 với tình trạng nhiễm khuẩn tương đối nặng (2 bệnh nhiễm khuẩn chính là nhiễm khuẩn huyết và nhiễm khuẩn hô hấp). Nhìn chung, việc sử dụng và giám sát nồng độ vancomycin trong máu đã được triển khai và tuân thủ khá tốt quy trình của bệnh viện. Kết quả cho thấy qua các lần hiệu chỉnh liều, tỷ lệ đạt đích AUC tích lũy tăng dần và giá trị AUC phân bố tập trung hơn với đích 400-600mg.h/L. Nghiên cứu đã nhấn mạnh vai trò của việc triển khai TDM trong hiệu chỉnh liều vancomycin nhằm nâng cao khả năng đạt đích AUC trên từng cá thể người bệnh.

Tài liệu tham khảo

1. Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 (2021) *Quy trình giám sát nồng độ thuốc trong máu và hiệu chỉnh liều vancomycin ở bệnh nhân người lớn tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108*.
2. Nguyễn Thị Cúc (2022) *Hiệu chỉnh liều vancomycin thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu với tiếp cận Bayesian trên bệnh nhân người lớn tại Bệnh viện Bạch Mai*. Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ, Trường Đại học Dược Hà Nội.
3. Trương Thanh Long (2022) *Phân tích dược động học quần thể của vancomycin sử dụng dữ liệu giám sát nồng độ thuốc trong máu tại Bệnh viện đa khoa*

- Xanh Pôn. Luận văn thạc sĩ Dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội.
4. Mạc Thị Mai (2021) *Xây dựng và bước đầu phân tích hiệu quả quy trình giám sát nồng độ vancomycin trong máu trên bệnh nhân người lớn tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108*. Luận văn Thạc sĩ Dược học, Đại học Dược Hà Nội.
 5. Cunio CB, Uster DW 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.
 6. Matzke GG, Zhanel DR et al (1986) *Clinical pharmacokinetics of vancomycin*. Clinical Pharmacokinetics 257-282.
 7. Moellering RC (1984) *Pharmacokinetics of vancomycin*. J Antimicrob Chemother 14(D): 43-52.
 8. Press Pharmaceutical (2014) *Martindale the complete drug reference*. 170.
 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*. Clin Infect Dis 71(6): 1361-1364.
 10. Rybak M, Lomaestro B et al (2009) *Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists*. Am J Health Syst Pharm 66(1): 82-98.