

Ứng dụng dược động học quần thể trong tối ưu chế độ liều vancomycin trên bệnh nhân hồi sức tích cực tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức

Applying population pharmacokinetics in optimizing vancomycin dosing regimens for patients in the surgical intensive care unit at Viet Duc University Hospital

Hoàng Hải Linh^{1*}, Nguyễn Thị Hồng Hảo¹,
Nguyễn Thị Cúc¹, Lê Thị Minh Hằng²,
Nguyễn Hoàng Anh (B)¹, Nguyễn Trần Nam Tiến¹,
Luu Quang Thùy², Nguyễn Thanh Hiền²,
Nguyễn Hoàng Anh¹ và Vũ Đình Hòa¹

¹Trường Đại học Dược Hà Nội,

²Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định mô hình dược động học quần thể (popPK) phù hợp cho bệnh nhân nặng, không phẫu thuật thần kinh thông qua thẩm định ngoại các mô hình đã công bố. Từ đó mô phỏng, đề xuất chế độ liều duy trì ban đầu phù hợp cho nhóm bệnh nhân này. **Đối tượng và phương pháp:** Tổng quan hệ thống các mô hình popPK trên bệnh nhân nặng và thẩm định ngoại tính phù hợp của các mô hình này dựa trên dữ liệu từ 45 bệnh nhân và 58 mẫu nồng độ. Mô hình cuối cùng được lựa chọn khi sai số tương đối trong khoảng $\pm 30\%$, độ chính xác tương đối thấp nhất, các biểu đồ goodness-of-fit và pc-VPC ghi nhận ít nhất các sai lệch. Sau đó dựa trên mô hình, tiến hành mô phỏng Monte Carlo 1000 lần và đề xuất khoảng liều tối ưu cho từng nhóm bệnh nhân theo chức năng thận (ClCr). **Kết quả:** Mô hình Thomson cho kết quả phù hợp nhất trong 9 mô hình được thẩm định. Mô phỏng sử dụng mô hình này cho thấy mức liều đề xuất cho bệnh nhân có ClCr < 130mL/phút khá tương đồng với các mức liều đã khuyến cáo tại Bệnh viện. Tuy nhiên với nhóm bệnh nhân có ClCr > 130mL/phút, liều vancomycin có thể cần tăng lên 4500mg/ngày để đạt mục tiêu điều trị. **Kết luận:** Cần chú ý tăng liều đối với bệnh nhân có ClCr > 130mL/phút và nghiên cứu đề xuất tích hợp mô hình Thomson trong hiệu chỉnh liều vancomycin tại Bệnh viện.

Từ khóa: Vancomycin, hồi sức ngoại khoa, thẩm định ngoại, mô phỏng, liều duy trì ban đầu.

Summary

Objective: To identify the best-fit population pharmacokinetic (popPK) model for non-neurosurgical patients in the surgical intensive care unit (SICU) and propose optimal initial maintenance doses for each patient's renal function (ClCr) subgroup. **Subject and method:** PopPK models identified through a systematic review of the PubMed database were externally validated using data from 45 patients and 58 vancomycin serum concentrations. The model was considered clinically acceptable if it demonstrated a relative bias within $\pm 30\%$, a low relative root mean square error, and the best performance in goodness-of-fit plots and prediction-corrected Visual Predictive Checks. Subsequently, we conducted Monte Carlo

Ngày nhận bài: 30/8/2024, ngày chấp nhận đăng: 3/10/2024

*Người liên hệ: hoanghailinh1010@gmail.com - Trường Đại học Dược Hà Nội

simulations ($n = 1000$) using the best-fit model to establish the initial maintenance dose depending on the patient's renal function. *Result:* Among the nine validated models, the Thomson model displayed the best predictive performance for patients in the hospital. Simulations indicated that the suggested doses for patients with $\text{ClCr} < 130\text{mL/min}$ were consistent with the current dosing regimen recommended at the hospital. Meanwhile, for patients with $\text{ClCr} > 130\text{mL/min}$, the total daily dose may need to be increased to 4500mg/day . *Conclusion:* Our study affirmed the appropriateness of the current vancomycin doses applied for most patients, except for those with $\text{ClCr} > 130\text{mL/min}$, a higher dose of up to 4500mg/day was suggested to achieve therapeutic targets. The Thomson model could be applied into vancomycin dosing adjustments for non-neurosurgical SICU patients at Viet Duc University Hospital.

Keywords: Vancomycin, surgical intensive care unit, externally validated, simulation, initial maintenance dose.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vancomycin là kháng sinh quan trọng trong phác đồ điều trị theo kinh nghiệm đối với các nhiễm trùng hậu phẫu tại đơn vị hồi sức ngoại khoa (SICU)¹. Đạt đích dược động học/dược lực học (PK/PD) sớm là ưu tiên hàng đầu trong điều trị nhiễm trùng với phác đồ kháng sinh. Các bệnh nhân nặng tại đơn vị hồi sức Ngoại khoa tiềm ẩn nhiều thay đổi sinh lý bệnh, ảnh hưởng tới dược động học cũng như khả năng đạt đích điều trị của thuốc. Trong đó, thay đổi phổ biến nhất được ghi nhận là tăng thanh thải thận (ARC), được xác định khi độ thanh thải creatinin (ClCr) $\geq 130\text{mL/phút}$, xuất hiện ở 20-65% bệnh nhân SICU². Với đặc điểm thân nước và thải trừ chủ yếu qua thận, ARC là yếu tố ảnh hưởng trực tiếp đến thanh thải vancomycin, dẫn đến nguy cơ nồng độ thuốc dưới ngưỡng điều trị³. Dược động học của vancomycin giữa các cá thể có sự dao động lớn do đặc điểm phức tạp của các can thiệp, truyền dịch, tình trạng bệnh nặng của người bệnh tại các đơn vị hồi sức tích cực (ICU)⁴.

Năm 2022, nghiên cứu triển khai giám sát nồng độ thuốc và hiệu chỉnh liều vancomycin tại khoa Hồi sức tích cực 2 (HSTC2), Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức đã cho thấy tỷ lệ bệnh nhân đạt đích điều trị ở lần định lượng đầu tiên khi sử dụng chế độ liều ban đầu theo hướng dẫn tại bệnh viện chỉ đạt 36,5%, cho thấy chế độ liều ban đầu hiện đang khuyến cáo có thể chưa thực sự phù hợp. Hiện nay, cho liều chính xác dựa trên mô hình (MIPD) là một hướng tiếp cận mới và toàn diện để cá thể hóa điều trị cho người bệnh. Với việc tích hợp mô hình dược động học quần thể (popPK) phù hợp với bệnh nhân đích và các thuật toán ước tính, phần mềm MIPD sẽ cho phép đưa ra chế độ liều gợi ý tối ưu cho từng cá thể dựa trên các thông tin lâm

sàng và cận lâm sàng⁶. Trên thế giới, một số mô hình popPK vancomycin đã được xây dựng trên đối tượng bệnh nhân người lớn nói chung và nhóm bệnh nhân ICU nói riêng. Do sự khác biệt giữa quần thể xây dựng mô hình và quần thể bệnh nhân nghiên cứu, tính phù hợp của các mô hình này cần phải được đánh giá thận trọng trước khi áp dụng trên lâm sàng. Nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: (i) *Thẩm định ngoại tính phù hợp các mô hình dược động học trên y văn nhằm xác định mô hình phù hợp nhất cho bệnh nhân SICU tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức;* (ii) *Đề xuất chế độ liều duy trì ban đầu cho từng nhóm bệnh nhân theo đặc điểm chức năng thận, hướng tới nâng cao khả năng đạt đích PK/PD và hiệu quả điều trị cho người bệnh.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Bệnh nhân người lớn (≥ 18 tuổi), điều trị nội trú tại Khoa Hồi sức tích cực 2, Trung tâm Gây mê và Hồi sức, Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức trong khoảng thời gian từ tháng 12/2021 đến hết tháng 03/2023, được chỉ định điều trị vancomycin và có ít nhất 1 mẫu định lượng nồng độ thuốc trong máu. Loại trừ: (1) Bệnh nhân có can thiệp phẫu thuật thần kinh (PTTK) trước khi sử dụng vancomycin; (2) bệnh nhân có chỉ định can thiệp tuần hoàn ngoài cơ thể (lọc máu, oxy hóa qua màng ngoài cơ thể, thay huyết tương) trong quá trình sử dụng vancomycin, (3) bệnh nhân không thu thập được đầy đủ thông tin hoặc thời điểm lấy mẫu máu nghi ngờ không chính xác.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu và thu thập dữ liệu

Nghiên cứu tiến cứu, quan sát, thu thập thông tin bệnh nhân thông qua triển khai hoạt động giám

sát nồng độ vancomycin và hiệu chỉnh liều thông qua phối hợp giữa Dược sĩ lâm sàng và Bác sĩ điều trị theo Quy trình đã được phê duyệt của Bệnh viện (ban hành ngày 2/8/2021). Theo đó, mức liều duy trì vancomycin được chỉ định ban đầu cho bệnh nhân người lớn nói chung, không lọc máu với CrCl > 90, 60–89, 20–59, < 20mL/phút lần lượt là 3000mg, 2000mg, 1000mg và 500mg/ngày. Bệnh nhân được lấy mẫu định lượng sau ít nhất 24 giờ kể từ thời điểm bắt đầu dùng thuốc và hiệu chỉnh liều dựa trên kết quả định lượng. Các thông tin được thu thập bao gồm: Đặc điểm chung (tuổi, giới, cân nặng, độ thanh thải creatinin nền theo công thức Cockcroft-Gault), can thiệp phẫu thuật, thuốc sử dụng đồng thời, chẩn đoán nhiễm khuẩn, chế độ liều và giám sát sử dụng vancomycin (thời điểm dùng, thời điểm lấy mẫu định lượng, kết quả định lượng).

Tổng quan các mô hình dược động học quần thể của vancomycin

Nghiên cứu tổng hợp các mô hình dược động học quần thể của vancomycin để tiến hành thẩm định trên dữ liệu bệnh nhân SICU tại bệnh viện thông qua tìm kiếm các nghiên cứu được công bố trên cơ sở dữ liệu PubMed đến tháng 03/2023. Các từ khóa được sử dụng là “critically ill”, “vancomycin”, “population pharmacokinetics”, đồng thời các từ đồng nghĩa sẽ được bổ sung liên tục sau khi rà soát tiêu đề, bản tóm tắt và bản toàn văn các nghiên cứu.

$$rBias = \frac{1}{n} \times \sum_{i=1}^n \frac{C_{\text{dự đoán}} - C_{\text{quan sát}}}{(C_{\text{dự đoán}} + C_{\text{quan sát}})/2} \quad rRMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \times \sum_{i=1}^n \left(\frac{C_{\text{dự đoán}} - C_{\text{quan sát}}}{(C_{\text{dự đoán}} + C_{\text{quan sát}})/2} \right)^2}$$

Mô hình được xác định là phù hợp nhất nếu rBias nằm trong khoảng $\pm 30\%$; rRMSE càng thấp thì mô hình càng tối ưu⁸, các điểm trên biểu đồ GOF phân tán đều xung quanh và tập trung trên đường tiêu chuẩn $y=x$; biểu đồ pc-VPC chứa ít các điểm ngoại lai và các đường quan sát nằm trong khoảng tin cậy 95% của giá trị mô phỏng tương ứng.

Đề xuất chế độ liều dựa trên mô phỏng

Với mô hình popPK được đánh giá là phù hợp nhất, nghiên cứu tiến hành mô phỏng Monte Carlo nhằm đánh giá khả năng đạt đích của các chế độ liều khác nhau trên từng nhóm chức năng thận (CrCl) ($n = 1000$) với xác suất đạt đích (PTA) liên quan đến hiệu quả: $AUC_{24h}/MIC \geq 400\text{mg.h/L}$ (giả định MIC

Các mô hình popPK của vancomycin được đưa vào nghiên cứu nếu thỏa mãn tiêu chuẩn (1) dữ liệu xây dựng mô hình chứa bệnh nhân nặng/ICU trưởng thành; (2) sử dụng phương pháp mô hình hóa ảnh hưởng hỗn hợp phi tuyến tính trong quá trình xây dựng; (3) các thông tin liên quan đến mô hình được cung cấp đầy đủ; (4) ngôn ngữ: tiếng Anh. Loại trừ: Mô hình tập trung vào nhóm bệnh nhân đặc biệt (bong, ung thư, béo phì, có các can thiệp tuần hoàn ngoài cơ thể như lọc máu, thay huyết tương, oxy hóa qua màng ngoài cơ thể); mô hình chứa yếu tố ảnh hưởng là các thông số không được xét nghiệm/ghi nhận thường quy tại Bệnh viện. Các mô hình đủ tiêu chuẩn sẽ được thiết lập trên phần mềm Monolix 2021R2 (Lixoft, Antony, Pháp) để tiến hành thẩm định.

Thẩm định ngoại tính phù hợp của các mô hình được động học quần thể

Các mô hình được đánh giá thông qua các chỉ số độ lệch tương đối (rBias) và độ chính xác tương đối (rRMSE) giữa nồng độ dự đoán và nồng độ quan sát; biểu đồ goodness-of-fit (GOF) với tiếp cận dự đoán quần thể (chỉ căn cứ trên đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân) và dự đoán cá thể (căn cứ trên đặc điểm bệnh nhân và kết quả định lượng nồng độ); biểu đồ prediction-corrected Visual Predictive Checks (pc-VPC). Giá trị rBias và rRMSE được tính toán theo công thức⁵:

vancomycin là 1mg/L) và xác suất liên quan đến độc tính: $AUC_{24h} \geq 600\text{mg.h/L}$. Phạm vi liều khuyến cáo cho từng nhóm bệnh nhân được xác định từ liều tối đa để xác suất $AUC_{24h} \geq 600\text{mg.h/L}$ khoảng 20% cho đến liều tối thiểu để đạt $AUC_{24h} \geq 400\text{mg.h/L}$ trên 90%. Quá trình mô phỏng được thực hiện trên phần mềm Simulx 2021R2 (Lixoft, Antony, Pháp).

Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và lưu trữ bằng phần mềm Microsoft Excel 2016. Các gói lệnh *tidyverse*, *ggplot2* và các gói lệnh khác trong ngôn ngữ R 4.2.2 được sử dụng cho mục đích làm sạch và trực quan hóa dữ liệu.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu đã được phê duyệt bởi Hội đồng khoa học Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức (Quyết định số 909/QĐ-VĐ).

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm bệnh nhân trong nghiên cứu

Từ tháng 12/2021 đến 03/2023, có 45 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu và 58 mẫu nồng độ thỏa mãn các tiêu chuẩn. Bệnh nhân có độ tuổi tương đối cao (trung vị 57 tuổi), nam giới chiếm đa số (68,9%). Hầu hết bệnh nhân có can thiệp thở máy (95,6%), điểm SOFA và APACHE II cao (lần lượt là 6,5 và 14 điểm), điểm Glasgow thấp (trung vị 7 điểm). Tỷ

lệ bệnh nhân tiến hành can thiệp ngoại khoa trước khi sử dụng vancomycin cao (82,2%). Phẫu thuật tiêu hóa và phẫu thuật khớp chiếm tỷ lệ cao nhất, lần lượt là 48,65% và 35,14%. Về đặc điểm chức năng thận, nghiên cứu ghi nhận trên 50% bệnh nhân có ClCr > 90mL/phút, trong đó 20% bệnh nhân có tăng thanh thải thận tại thời điểm bắt đầu điều trị với vancomycin. 8 bệnh nhân trong nghiên cứu có ghi nhận giá trị ClCr < 60mL/phút, với 5/8 trường hợp có sử dụng thuốc lợi tiểu furosemid trước và trong khi điều trị với vancomycin. Đặc điểm khác của bệnh nhân, đặc điểm sử dụng và giám sát nồng độ vancomycin được trình bày chi tiết tại Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân, đặc điểm sử dụng vancomycin trong mẫu nghiên cứu

Đặc điểm, cách tính		Kết quả (n = 45)
Đặc điểm bệnh nhân		
Tuổi (năm), trung vị (khoảng tứ phân vị)		57 (44-75)
Cân nặng (kg), trung vị (khoảng tứ phân vị)		60 (55-65)
Giới tính nam, n (%)		31 (68,9)
Đa chấn thương, n (%)		21 (46,7)
Điểm SOFA, trung vị (khoảng tứ phân vị)		6,5 (4,0-8,3)
Điểm APACHE II, trung vị (khoảng tứ phân vị)		14 (11,2-16,0)
Điểm Glasgow, trung vị (khoảng tứ phân vị)		7 (6-10)
Thở máy, n (%)		43 (95,6)
Can thiệp ngoại khoa, n (%)		37 (82,2)
Phẫu thuật tiêu hóa		18 (48,7)
Phẫu thuật khớp		13 (35,1)
Khác: da mô mềm, hàm mặt, can thiệp đặt dẫn lưu khác		3 (8,1)
Độ thanh thải creatinin (ClCr) nền (mL/phút), trung vị (khoảng tứ phân vị)		92,3 (64,5-121,9)
Phân loại ClCr nền (mL/phút), n (%)	ClCr ≥ 130	9 (20)
	90 ≤ ClCr < 130	14 (31,1)
	60 ≤ ClCr < 90	14 (31,1)
	ClCr < 60	8 (17,8)
Thời gian điều trị tại HSTC (ngày), trung vị (khoảng tứ phân vị)		14 (8-20)
Đặc điểm sử dụng và giám sát nồng độ vancomycin		
Liều duy trì ban đầu (mg/ngày), trung bình ± độ lệch chuẩn		2223 ± 11
Số mẫu TDM		58
Lần 1		45 (77,6)
Lần 2		12 (20,7)
Lần 3		1 (1,7)
Thời gian sử dụng vancomycin (ngày), trung vị (khoảng tứ phân vị)		7 (5-10)

Chú thích: SOFA: Thang điểm đánh giá suy chức năng cơ quan tiến triển; APACHE II: Thang điểm đánh giá sinh lý học cấp tính và đánh giá sức khỏe mạn tính II; ClCr: Độ thanh thải creatinin; HSTC: Đơn vị hồi sức tích cực; TDM: Định lượng nồng độ thuốc trong máu.

Tổng quan các mô hình dược động học quần thể của vancomycin

Nghiên cứu ghi nhận 9 mô hình dược động học của vancomycin đủ điều kiện đưa vào thẩm định. Theo đó, 5 nghiên cứu xây dựng trên dữ liệu chỉ bao gồm bệnh nhân hồi sức^{3, 6-9}, 2 nghiên cứu xây dựng trên dữ liệu bệnh nhân người lớn nói chung có tỷ lệ bệnh nhân ICU trên 30%. Hai nghiên cứu được bổ sung bao gồm nghiên cứu của Medellin-Garibay (2016) trên bệnh nhân chấn thương, tương đồng với đa số bệnh nhân điều trị tại đơn vị và nghiên cứu của Thomson (2009). Mặc dù không đề cập đến tỷ lệ

bệnh nhân ICU trong dữ liệu xây dựng mô hình, mô hình Thomson (2009) được lựa chọn vào nghiên cứu để thẩm định do đã được đánh giá phù hợp với bệnh nhân nặng trong nghiên cứu của Ter Heine (2020)¹³. Phần lớn các mô hình được lựa chọn là mô hình 2 ngăn (6/9 mô hình). $ClCr$ là yếu tố ảnh hưởng phổ biến nhất đến thông số độ thanh thải thuốc (8/9 mô hình), các chỉ số phản ánh cân nặng như BW, IBW được ghi nhận là yếu tố ảnh hưởng đến các thông số thể tích phân bố của thuốc. Chi tiết đặc điểm các mô hình dược động học trong nghiên cứu được trình bày tại Bảng 2.

Bảng 2. Các mô hình popPK của vancomycin được thẩm định

Tác giả (năm xuất bản)	Đối tượng Cỡ mẫu	%ICU	Phương trình	IIV	RUV
Bang (2021) ⁶	Hồi sức ngoại khoa n = 22	100	$CL(L / ph) = A + 0,0271 \times \frac{WT}{70}$ $V1(L) = 4,04 + \left(\frac{IBW}{59} \right)^{4,21}$ $V2(L) = 16,6$ Tuổi (năm) > 65: A = 0,0143; Tuổi (năm) ≤ 65: A = 0,0349 $V3(L) = 42,6 + \left(\frac{IBW}{59} \right)^{12,7}$ $Q1(L/ph) = 0,294; Q2(L/ph) = 0,0816$	$IIV_{CL} = 0,21$ $IIV_{V1} = 0,154$ $IIV_{V3} = 0,11$ $IIV_{Q1} = 0,182$ $IIV_{Q2} = 0,323$	Tỷ lệ b = 0,062
Zhao (2021) ¹⁰	Người trưởng thành n = 209	39,2	$CL(L / h) = \frac{5,58 \times ClCr^{1,5}}{93,8^{1,5} + ClCr^{1,5}}$ $V1(L) = 35,5$ $V2(L) = 36,8; Q(L/h) = 2,66$	$IIV_{CL} = 0,319$ $IIV_{Vc} = 1,65$	Tỷ lệ b = 0,0479
Garreau (2021) ⁷	Hồi sức tích cực n = 78	100	$CL(L / h) = 27,3 \times \frac{ClCr^{0,5}}{41,4}$ $V1(L) = 27,3 \times \left(\frac{IBW}{64,1} \right)^{1,88}$ $V2(L) = 61,3; Q(L/h) = 6,08$	$IIV_{CL} = 0,76$ $IIV_{V1} = 0,61$ $IIV_{V2} = 0,48$ $IIV_{Q} = 0,49$	Tỷ lệ b = 0,13
Kovacevic (2020) ⁸	Hồi sức tích cực (n = 73)	100	$CL(L/h) = 0,024 \times ClCr + 1,93$ $V(L) = 0,511 \times BW$	$IIV_{CL} = 0,527$	Tỷ lệ b = 0,335
Vu (2019) ³	Hồi sức tích cực n = 55	100	$CL(L / h) = 3,63 \times \left(\frac{ClCr}{100} \right)^{1,01}$ $V1(L / kg) = 1,01 \times \frac{BW}{70}$ $V2(L / kg) = 2,39 \times \frac{BW}{70}$ $Q(L/h) = 1,92$	$IIV_{CL} = 0,483$ $IIV_{V1} = 0,295$ $IIV_{V2} = 0,57$ $IIV_{Q} = 0,874$	Tỷ lệ b = 0,398

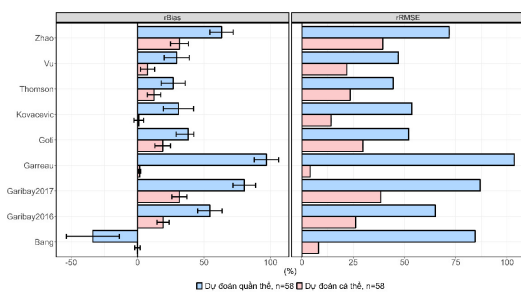
Tác giả (năm xuất bản)	Đối tượng Cỡ mẫu	%ICU	Phương trình	IIV	RUV
Goti (2018) ¹¹	Người trưởng thành n = 1812	33	$CL(L/h) = 4,5 \times \left(\frac{ClCr}{120} \right)^{0,8} \times 0,7^{DIAL}$ $V1(L) = 58,4 \times \frac{BW}{70} \times 0,5^{DIAL}$ $V2(L) = 38,4 \times \frac{BW}{70}; Q(L/h) = 6,5$ Lọc máu: DIAL=1; Không lọc máu: DIAL=0	$IIV_{CL}=0,383$ $IIV_{V1}=0,714$ $IIV_{V2}=0,531$	Kết hợp cộng tỷ lệ a=3,4 b=0,224
Medellin-Garibay (2017) ⁹	Hồi sức tích cực n = 54	100	$CL(L/h) = 2,86 \times \left(\frac{ClCr}{100} \right)^{0,75} \times A$ $V(L) = 1,03 \times BW$ Thở máy: A=0,8; Không thở máy: A=1	$IIV_{CL}=0,279$ $IIV_V=0,465$	Cộng a=4,3
Medellin-Garibay (2016) ¹²	Chấn thương n = 118	0	$CL(L/h) = A \times ClCr; V1(L/kg) = B \times BW$ $V2(L/kg) = 5,9 \times BW; Q(L/h) = 0,81$ Furosemid: A=0,34; Không furosemid: A=0,49 Tuổi (năm) > 65: B=1,07; Tuổi (năm) ≤ 65: B=0,74	$IIV_{CL}=0,355$ $IIV_{V1}=0,385$	Cộng a=3,5
Thomson (2009) ¹³	Người trưởng thành n = 398	-	$CL(L/h) = 2,99 \times (1 + 0,0154 \times (ClCr - 66))$ $V1(L) = 0,675 \times BW;$ $V2(L) = 0,732 \times BW; Q(L/h) = 2,28$	$IIV_{CL}=0,265$ $IIV_{V1}=0,149$ $IIV_{V2}=0,995$ $IIV_Q=0,464$	Kết hợp cộng tỷ lệ a=1,6 b=0,149

Chú thích: popPK: Mô hình dược động học quần thể; %ICU: Tỷ lệ bệnh nhân trong nghiên cứu được điều trị tại đơn vị hồi sức tích cực; IIV: Dao động thông số dược động học giữa các cá thể; RUV: Mô hình sai số; CL: Độ thanh thải, V: Thể tích phân bố, V1: V ở ngăn trung tâm, V2: V ở ngăn ngoại vi thứ 1, V3: V ở ngăn ngoại vi thứ 2, Q1, Q2: độ thanh thải giữa các ngăn; LBW: cân nặng lý tưởng, BW: cân nặng thực; ClCr: độ thanh thải creatinin; DIAL: can thiệp lọc máu.

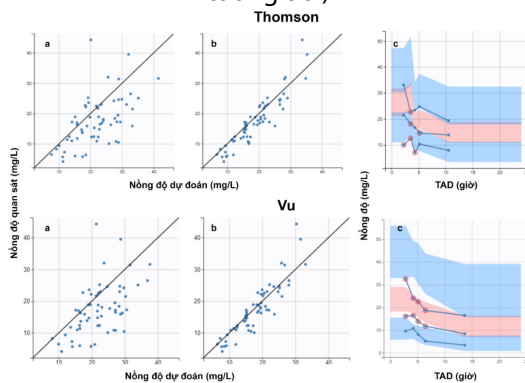
Thẩm định ngoại tính phù hợp của các mô hình dược động học quần thể

Phần lớn các mô hình cho dự đoán cao hơn so với giá trị quan sát, biểu hiện qua giá trị rBias lớn hơn 0, ngoại trừ mô hình của Bang (2021). Kết quả thẩm định cho thấy chỉ có mô hình của Thomson (2009) và Vu (2019) cho kết quả rBias trong ngưỡng chấp nhận được về mặt lâm sàng, lần lượt là 26,8% và 29,4% đối với dự đoán quần thể; 12,4% và 7,5% đối với dự đoán cá thể (Hình 1). Xu hướng này cũng được phản ánh trên biểu đồ GOF với các

điểm nằm dưới đường tiêu chuẩn $y=x$ trong dự đoán quần thể. Chênh lệch đã giảm đáng kể trong biểu đồ GOF với dự đoán cá thể khi các điểm tập trung xung quanh và nằm gần đường tiêu chuẩn $y=x$ (Hình 2). Khi so sánh kết quả thẩm định dựa trên mô phỏng theo biểu đồ pc-VPC, mô hình Vu (2019) cho thấy phân vị thứ 50th và 95th của các quan sát nằm ngoài khoảng tin cậy 95% của kết quả mô phỏng tương ứng (Hình 2). Do đó, mô hình Thomson (2009) là mô hình phù hợp nhất với dữ liệu bệnh nhân trong nghiên cứu.



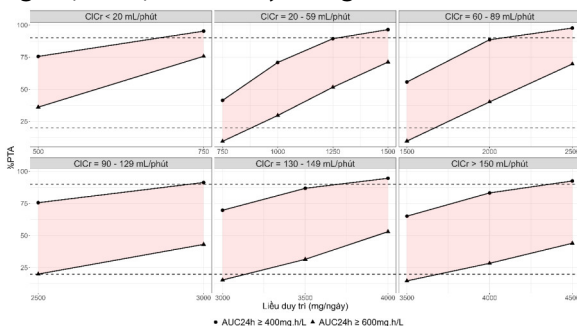
Hình 1. Kết quả rBias và rRMSE đối với dự đoán quần thể và dự đoán cá thể
(Chú thích: rBias: sai số tương đối; rRMSE: Độ chính xác tương đối)



Hình 2. Kết quả thẩm định với các biểu đồ GOF cho dự đoán quần thể, dự đoán cá thể và biểu đồ pc-VPC
(a: Biểu đồ GOF theo dự đoán quần thể; b: Biểu đồ GOF theo dự đoán cá thể; c: Biểu đồ pc-VPC)
(Chú thích: TAD: thời gian sau liều dùng gần nhất)

Đề xuất chế độ liều dựa trên mô phỏng

Kết quả mô phỏng và liều đề xuất theo chức năng thận được trình bày trong **Hình 3**.



Hình 3. Khoảng liều đề xuất của vancomycin cho từng nhóm bệnh nhân theo chức năng thận so với tổng liều hiện dùng tại Bệnh viện (Chú thích: PTA: Xác suất đạt đích dược động học/dược lực học)

Ở tất cả các nhóm chức năng thận, không có mức liều nào đảm bảo đồng thời mục tiêu về an toàn và hiệu quả. Các mức liều đảm bảo hiệu quả ở thường đi kèm với 40-75% nguy cơ $AUC_{24h} \geq 600mg.h/L$. Trong khi đó, các mức liều đảm bảo 20% xác suất $AUC_{24h} \geq 600mg.h/L$ ở các nhóm có thể chỉ đảm bảo khả năng đạt mục tiêu hiệu quả dưới 75%. Đáng chú ý, để đảm bảo mục tiêu điều trị, tổng liều hàng ngày có thể cần tăng lên 4000mg và 4500mg đối với nhóm bệnh nhân có $CrCl > 130mL/phút$ và $CrCl > 150mL/phút$.

IV. BÀN LUẬN

Theo hiểu biết của chúng tôi, đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam về thẩm định ngoại và ứng dụng mô hình dược động học quần thể trong đề xuất chế độ liều vancomycin tối ưu để điều trị nhiễm trùng trên bệnh nhân hồi sức tích cực Ngoại khoa (SICU). Khoa HSTC2 – Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức là đơn vị hồi sức ngoại khoa có tỷ lệ lớn bệnh nhân can thiệp phẫu thuật thần kinh (PTTK) – yếu tố độc lập gây tăng thanh thải thận¹⁴ và không thường xuyên được ghi nhận ở các đơn vị hồi sức ngoại khoa khác. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra nhóm bệnh nhân PTTK cần được đánh giá và nghiên cứu chế độ liều riêng biệt^{14, 15}. Do vậy, chúng tôi chỉ phân tích trên bệnh nhân SICU không PTTK để có thể ứng dụng rộng rãi kết quả này tại các đơn vị hồi sức Ngoại khoa khác.

Nghiên cứu đã thu thập 9 mô hình popPK của vancomycin vào thẩm định, trong đó có nghiên cứu của Bang xây dựng trên quần thể bệnh nhân SICU châu Á, nghiên cứu của Medellin-Garibay trên bệnh nhân chấn thương và nghiên cứu của Vũ Đình Hòa trên bệnh nhân ICU Việt Nam. Kết quả thẩm định cho thấy dự đoán từ các mô hình này đều sai lệch tương đối lớn so với nồng độ quan sát. Dữ liệu bệnh nhân trong nghiên cứu của Medellin-Garibay (2016) có đặc điểm tuổi và cân nặng lớn hơn so với bệnh nhân người Việt^{1, 12}. Mô hình của Bang và Vu mặc dù được xây dựng trên nhóm bệnh nhân nặng có đặc điểm tuổi, giới tính và cân nặng khá tương đồng với quần thể bệnh nhân nghiên cứu nhưng dữ liệu TDM được thu thập từ các cách truyền khác nhau, lần lượt là truyền kiểm soát tốc độ để đạt đích và truyền liên

tục^{3,6}. Do vậy, mô hình dược động học tương ứng có thể tiềm ẩn sai lệch khi thẩm định trên dữ liệu nồng độ sử dụng chế độ truyền tĩnh mạch ngắt quãng tại Bệnh viện.

Kết quả thẩm định các mô hình dược động học cho thấy mô hình Thomson (2009) là mô hình phù hợp nhất cho bệnh nhân SICU không có phẫu thuật thần kinh tại bệnh viện. Đây là mô hình 2 ngăn được xây dựng trên quần thể với cỡ mẫu lớn gồm 1557 mẫu nồng độ (398 bệnh nhân), ghi nhận độ thanh thải creatinin và cân nặng lần lượt là các yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa đến sự biến thiên của thanh thải vancomycin qua thận và thể tích phân bố thuốc. Mặc dù thông tin về tỷ lệ bệnh nhân ICU trong quần thể xây dựng mô hình không được đề cập, mô hình Thomson đồng thời cũng được ghi nhận là phù hợp nhất với bệnh nhân ICU trong các nghiên cứu thẩm định khác của Ter Heine (2020) và Narayan (2021)^{16,17}. Bên cạnh đó, mô hình này đã được tích hợp trong phần mềm InsightRX - một ứng dụng MIPD được sử dụng rộng rãi trên thế giới trong cá thể hóa liều vancomycin, cho thấy tiềm năng áp dụng của mô hình vào thực tế hiệu chỉnh liều tại Bệnh viện.

Về chế độ liều vancomycin, kết quả mô phỏng cho thấy phạm vi liều được đề xuất tương tự như hướng dẫn sử dụng vancomycin thông thường cho các nhóm chức năng thận (ClCr) tương ứng. Tuy nhiên, liều cố định 3000mg/ngày áp dụng chung cho các bệnh nhân có ClCr > 90mL/phút có thể không phù hợp khi bệnh nhân có ARC, vốn chiếm tỷ lệ tương đối cao (20,0%) trong mẫu nghiên cứu. Dựa trên kết quả mô phỏng, mức liều này chỉ đảm bảo khả năng đạt đích $AUC_{24h} \geq 400\text{mg.h/L}$ ở mức 69,7% và 44,2% ở nhóm có ClCr từ 130-149 và $\geq 150\text{mL/phút}$. Đây có thể là nguyên nhân dẫn đến tỷ lệ đạt đích AUC_{24h} thấp trong khảo sát trước đó tại Khoa. Để đạt đích hiệu quả trên nhóm đối tượng này, tổng liều vancomycin hàng ngày có thể cần tăng đến 4500mg. Đây cũng là mức liều tối đa được khuyến cáo trong các hướng dẫn hiện nay¹⁸. Mức liều cao cho bệnh nhân có ClCr > 150mL/phút cũng tương đối phù hợp với kết quả nghiên cứu của Tsai và cộng sự (2018) khi mức liều cho bệnh nhân có ClCr từ 101-170mL/phút được khuyến cáo trong

khoảng 4000-6000mg/ngày nhằm đạt đích nồng độ đáy 15-20mg/L¹⁹.

V. KẾT LUẬN

Chế độ liều vancomycin hiện tại trên bệnh nhân hồi sức tích cực Ngoại khoa, không có phẫu thuật thần kinh tương đối phù hợp, nhưng có thể cần tăng liều đến ngưỡng 4500mg/ngày với bệnh nhân có tăng thanh thải thận. Mô hình Thomson (2009) nên được áp dụng trong tối ưu hóa chế độ liều dựa trên MIPD và hiệu chỉnh liều vancomycin cho bệnh nhân SICU không có phẫu thuật thần kinh tại bệnh viện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lee YJ, Chen JZ, Lin HC et al (2015) *Impact of active screening for methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and decolonization on MRSA infections, mortality and medical cost: a quasi-experimental study in surgical intensive care unit*. Crit Care 19(1): 143. doi:10.1186/s13054-015-0876-y.
2. Bilbao-Meseguer I, Rodriguez-Gascon A, Barrasa H, Isla A, Solinis MA (2018) *Augmented renal clearance in critically ill patients: A systematic review*. Clin Pharmacokinet 57(9): 1107-1121. doi:10.1007/s40262-018-0636-7.
3. Vu DH, Nguyen DA, Delattre IK et al (2019) *Determination of optimal loading and maintenance doses for continuous infusion of vancomycin in critically ill patients: Population pharmacokinetic modelling and simulations for improved dosing schemes*. Int J Antimicrob Agents 54(6): 702-708. doi:10.1016/j.ijantimicag.2019.09.018.
4. Roberts JA, Lipman J (2009) *Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient*. Crit Care Med 37(3): 840-851; quiz 859. doi:10.1097/CCM.0b013e3181961bff.
5. Broeker A, Nardecchia M, Klinker KP et al (2019) *Towards precision dosing of vancomycin: A systematic evaluation of pharmacometric models for Bayesian forecasting*. Clin Microbiol Infect 25(10): 1286.e1-1286.e7. doi:10.1016/j.cmi.2019.02.029.
6. Bang JY, Kang HI, Lee HJ et al (2022) *Development of a new pharmacokinetic model for target-concentration controlled infusion of vancomycin in*

- critically ill patients*. Clin Exp Pharmacol Physiol 49(2):202-211. doi:10.1111/1440-1681.13597.
7. Garreau R, Falquet B, Mioux L et al (2021) *Population Pharmacokinetics and Dosing Simulation of Vancomycin Administered by Continuous Injection in Critically Ill Patient*. Antibiotics (Basel) 10(10). doi:10.3390/antibiotics10101228.
 8. Kovacevic T, Miljkovic B, Kovacevic P et al (2020) Population pharmacokinetic model of Vancomycin based on therapeutic drug monitoring data in critically ill septic patients. J Crit Care 55:116-121. doi:10.1016/j.jcrc.2019.10.012.
 9. Medellin-Garibay SE, Romano-Moreno S, Tejedor-Prado P et al (2017) *Influence of mechanical ventilation on the pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion in critically ill patients*. Antimicrob Agents Chemother. Dec 61(12). doi:10.1128/AAC.01249-17.
 10. Zhao S, He N, Zhang Y, Wang C, Zhai S, Zhang C (2021) *Population Pharmacokinetic Modeling and Dose Optimization of Vancomycin in Chinese Patients with Augmented Renal Clearance*. Antibiotics (Basel) 10(10). doi:10.3390/antibiotics10101238.
 11. Goti V, Chaturvedula A, Fossler MJ, Mok S, Jacob JT (2018) (2018) *Hospitalized patients with and without hemodialysis have markedly different vancomycin pharmacokinetics: A population pharmacokinetic model-based analysis*. Ther Drug Monit 40(2): 212-221. doi:10.1097/FTD.0000000000000490.
 12. Medellin-Garibay SE, Ortiz-Martin B, Rueda-Naharro A, Garcia B, Romano-Moreno S, Barcia E (2016) *Pharmacokinetics of vancomycin and dosing recommendations for trauma patients*. J Antimicrob Chemother 71(2): 471-479. doi:10.1093/jac/dkv372.
 13. Thomson AH, Staatz CE, Tobin CM, Gall M, Lovering AM (2009) *Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations*. J Antimicrob Chemother 63(5):1050-1057. doi:10.1093/jac/dkp085.
 14. Kim AJ, Lee JY, Choi SA, Shin WG (2016) *Comparison of the pharmacokinetics of vancomycin in neurosurgical and non-neurosurgical patients*. Int J Antimicrob Agents 48(4): 381-387. doi:10.1016/j.ijantimicag.2016.06.022.
 15. Wei S, Zhang D, Zhao Z, Mei S (2022) *Population pharmacokinetic model of vancomycin in postoperative neurosurgical patients*. Front Pharmacol. 13: 1005791. doi: 10.3389/fphar.2022.1005791.
 16. Narayan SW, Thoma Y, Drennan PG et al (2021) *Predictive Performance of Bayesian Vancomycin Monitoring in the Critically Ill*. Crit Care Med 49(10): 952-960. doi:10.1097/CCM.0000000000005062.
 17. Ter Heine R, Keizer RJ, van Steeg K et al (2020) *Prospective validation of a model-informed precision dosing tool for vancomycin in intensive care patients*. Br J Clin Pharmacol 86(12): 2497-2506. doi:10.1111/bcp.14360.
 18. Rybak MJ, Le J, Lodise TP 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. doi:10.1093/ajhp/zxaa036.
 19. Tsai D, Stewart PC, Hewagama S et al *Optimised dosing of vancomycin in critically ill Indigenous Australian patients with severe sepsis*. Anaesth Intensive Care 46(4): 374-380. doi:10.1177/0310057X1804600405.