

Phân tích kết quả hiệu chỉnh liều vancomycin thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu bằng phương pháp ước đoán AUC theo Bayes tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An

Individualized vancomycin dosing with AUC-based therapeutic drug monitoring (TDM) by the Bayesian approach in pediatric patients at Nghe An Obstetrics and Pediatrics Hospital

Nguyễn Thị Cúc^{1,*}, Nguyễn Trần Phương Thúy²,
Vũ Đình Hòa¹, Nguyễn Hoàng Anh¹,
Nguyễn Quốc Cường², Nguyễn Văn Hùng²,
Chu Thị Nguyệt Giao², Hoàng Hải Linh¹,
và Đỗ Ngọc Tuấn³

¹Trường Đại học Dược Hà Nội,

²Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An,

³Công ty Cổ phần Giải pháp công nghệ N2TP

Tóm tắt

Mục tiêu: Phân tích kết quả hiệu chỉnh liều vancomycin thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu (TDM) với đích AUC theo phương pháp Bayes và xác định các yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ không đạt đích tại lần TDM đầu tiên. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu từ tháng 6/2021 đến 6/2022 tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An. Bệnh nhân nhi được chỉ định vancomycin và thực hiện TDM theo quy trình đã phê duyệt. Giá trị AUC ước đoán theo phương pháp Bayes thông qua phần mềm SmartDoseAI được sử dụng để hiệu chỉnh liều nhằm đạt đích 400-600mg.h/L. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ không đạt đích bằng hồi quy logistic. **Kết quả:** Có 260 bệnh nhân nhi với trung vị tuổi 1,6 năm (tứ phân vị 0,8-3,9). Tỷ lệ đạt đích tại lần TDM đầu tiên là 50,0% và tăng lên đáng kể với 70,8% sau khi hiệu chỉnh liều. Các yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ AUC < 400mg.h/L gồm tăng thanh thải thận (OR 3,14; p=0,007), nhiễm khuẩn huyết (OR 2,13; p=0,017) và liều duy trì dưới 60mg/kg/ngày (OR 2,56; p=0,002). Các yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ AUC > 600mg.h/L gồm chức năng thận suy giảm (< 60mL/phút) (OR 17,78; p<0,001), cân nặng tăng (OR 1,1, p=0,018). **Kết luận:** Hiệu chỉnh liều vancomycin với AUC theo tiếp cận Bayes giúp nâng cao khả năng đạt đích điều trị. Cần thiết phải TDM và lưu ý các yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ không đạt đích khi cá thể hóa liều dùng trên lâm sàng.

Từ khóa: Vancomycin, TDM, AUC, Bayesian, bệnh nhân nhi.

Summary

Objective: To analyze the results of implementing vancomycin dosing adjustments based on therapeutic drug monitoring (TDM) with estimation of area under the curve (AUC) using the Bayesian approach and identify factors associated with the risk of target AUC non-attainment at the first TDM. **Subject and method:** This is a prospective study implemented at Nghe An Obstetrics and Pediatrics Hospital from June 2021 to June 2022. Pediatric patients were administered vancomycin and performed TDM according to the hospital's approved protocol. Based on TDM concentrations, calculations were

Ngày nhận bài: 30/8/2024, ngày chấp nhận đăng: 15/9/2024

*Người liên hệ: nguyenthicuc398@gmail.com - Trường Đại học Dược Hà Nội

conducted using the model-based TDM software (SmartDoseAI) to estimate the AUC value and suggest optimal dosing regimens to achieve a target exposure of AUC 400-600mg.h/L. Risk factors for the target AUC non-attainment on the first TDM were identified using logistic regression analysis. *Result:* A total of 260 pediatric patients were included in this study. The attainment of target AUC significantly improved after the first dosing adjustments, from 50.0% to 70.8%. Logistic regression analyses revealed that augmented renal clearance (OR 3.14, $p=0.007$), sepsis (OR 2.13, $p=0.017$), and a maintenance dose below 60mg/kg/day (OR 2.56, $p=0.002$) were independent predictors for an AUC < 400mg.h/L. Meanwhile, kidney failure (eGFR < 60mL/min) (OR 17.78, $p<0.001$), and weight (OR 1.10, $p=0.018$) increased the risk of an AUC > 600mg.h/L. *Conclusion:* Vancomycin dose adjustment using AUC-based monitoring via the Bayesian approach increased the therapeutic target attainment. This study identified the main determinants of non-attainment for target AUC, emphasizing the importance of vancomycin TDM and consideration of these factors in individualizing doses.

Keywords: Vancomycin, TDM, AUC, Bayesian, pediatric patients.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trải qua hơn 60 năm sử dụng trên lâm sàng, vancomycin vẫn giữ vai trò xương sống trong điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn gây ra bởi vi khuẩn Gram dương, đặc biệt là tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA), thường gặp phổ biến ở trẻ em¹. Trong thực hành, dược động học của thuốc trên nhóm bệnh nhân này có sự biến thiên rất lớn giữa các cá thể do đặc điểm sinh lý thay đổi nhanh chóng theo độ tuổi, kết hợp với ảnh hưởng từ các can thiệp trong quá trình điều trị và các thuốc sử dụng đồng thời², dẫn đến sử dụng vancomycin trên nhóm đối tượng này còn gặp nhiều khó khăn và thách thức. Giám sát nồng độ thuốc trong máu (TDM) là phương pháp được khuyến cáo áp dụng rộng rãi giúp hiệu chỉnh liều phù hợp, đảm bảo hiệu quả và giảm thiểu nguy cơ xuất hiện độc tính trên thận của thuốc. Với bệnh nhân nhi, đặc biệt là trẻ nhỏ và trẻ điều trị tại các đơn vị hồi sức tích cực, tần suất lấy mẫu nên được giữ ở mức tối thiểu nhằm hạn chế số lần can thiệp xâm lấn. Do đó, các nghiên cứu về dược động học - dược lực học (PK/PD) và các hướng dẫn liên quan đến TDM vancomycin trên bệnh nhân nhi gần đây đã liên tục cập nhật và có nhiều thay đổi, đặc biệt là Hướng dẫn đồng thuận năm 2020 của các hiệp hội chuyên môn Hoa Kỳ (IDSA-ASHP-SIDP-PIDS)³. Hướng dẫn đã khuyến cáo theo dõi nồng độ thuốc và hiệu chỉnh liều với đích AUC từ 400-600mg.h/L trong quá trình giám sát điều trị cho bệnh nhân và phương pháp tiếp cận Bayes cũng

được khuyến khích sử dụng để có các ước tính chính xác và đáng tin cậy cho giá trị AUC dựa trên số lượng mẫu TDM hạn chế³.

Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An và bệnh viện chuyên khoa hạng I tuyến tỉnh, với quy mô 1200 giường bệnh, nơi tập trung nhiều bệnh nhân nhi nhiễm khuẩn nhập viện ban đầu trong khu vực, do đó việc tối ưu sử dụng kháng sinh trong đó có vancomycin là vấn đề rất được các đơn vị lâm sàng trong bệnh viện quan tâm. Trước đây, bệnh viện đã tiến hành triển khai TDM và hiệu chỉnh liều vancomycin thường quy thông qua giám sát nồng độ đáy (C_{trough}). Với khuyến cáo mới của IDSA về lựa chọn đích PK/PD của vancomycin trong thực hành lâm sàng, quy trình hiệu chỉnh liều vancomycin đã được điều chỉnh cập nhật dựa trên giá trị AUC theo ước đoán Bayes. Do vậy, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu nhằm: *Phân tích kết quả triển khai quy trình thông qua tỷ lệ đạt đích AUC qua các lần hiệu chỉnh liều và một số yếu tố ảnh hưởng đến khả năng đạt đích PK/PD của vancomycin trên quần thể bệnh nhân nhi tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An, từ đó đưa ra đề xuất giúp tối ưu hóa việc sử dụng kháng sinh này.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Bệnh nhân nhi từ 1 tháng đến dưới 18 tuổi điều trị nội trú tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An trong thời gian từ 01/6/2021 đến ngày 30/6/2022, được chỉ định sử dụng tối thiểu 3 liều vancomycin truyền tĩnh

mạch ngắt quãng và có ít nhất 01 kết quả định lượng nồng độ vancomycin trong máu. Tiêu chuẩn loại trừ bao gồm bệnh nhân có chỉ định vancomycin để dự phòng nhiễm khuẩn liên quan đến phẫu thuật, bệnh nhân có can thiệp tuần hoàn ngoài cơ thể như lọc máu, thay thế huyết tương (PEX), liệu pháp oxy hóa màng ngoài cơ thể (ECMO), và các trường hợp thiếu thông tin do không tiếp cận được hồ sơ bệnh án.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu tiến cứu, triển khai hoạt động giám sát nồng độ thuốc trong máu và hiệu chỉnh liều vancomycin dưới sự phối hợp của Dược sĩ lâm sàng và Bác sĩ điều trị. Bệnh nhân được chỉ định sử dụng vancomycin theo “Quy trình giám sát nồng độ thuốc trong máu và hiệu chỉnh liều vancomycin trên bệnh nhân nhi” của Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An đã ban hành. Theo đó, liều duy trì ban đầu được xác định dựa trên tuổi, cân nặng và chức năng thận của người bệnh (ước tính thông qua công thức Schwartz⁴). Nồng độ vancomycin được đo sau ít nhất 24 giờ kể từ khi bắt đầu dùng thuốc, tại thời điểm trong vòng 30 phút trước khi bắt đầu truyền liều tiếp theo. Giá trị AUC được ước đoán theo phương pháp Bayes thông qua phần mềm tính toán dược động học SmartDoseAI (<https://smartdose.ai>). Các bệnh nhân được hiệu chỉnh liều theo mục tiêu AUC từ 400-600mg.h/L (với giả định MIC

vancomycin ≤ 1mg/L), sau đó có thể định lượng lại để đánh giá khả năng đạt đích.

Nghiên cứu thực hiện thống kê mô tả đặc điểm bệnh nhân, đặc điểm sử dụng vancomycin và phân tích hiệu quả của việc triển khai quy trình thông qua tỷ lệ đạt đích AUC tích lũy sau khi hiệu chỉnh liều và phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ không đạt đích AUC tại lần định lượng đầu tiên.

2.3. Thu thập và xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và lưu trữ trên phần mềm Microsoft Excel 2016, xử lý thống kê mô tả trên phần mềm SPSS Statistic 25 và phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ không đạt đích AUC bằng phương pháp phân tích hồi quy logistic trên ngôn ngữ thống kê R phiên bản 4.2.1.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được phê duyệt bởi Hội đồng khoa học Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An (Quyết định số 546/QĐ-BVSN).

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Các đặc điểm nhân khẩu học, lâm sàng của 260 bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Chỉ tiêu nghiên cứu	Kết quả (n = 260)
Đặc điểm chung	
Tuổi (năm)	1,6 (0,8-3,9)
< 2 tuổi	156 (60,0)
2-5 tuổi	51 (19,6)
6-12 tuổi	49 (18,8)
> 12 tuổi	4 (1,6)
Giới tính nam	156 (60,0)
Cân nặng (kg)	10 (8-15)
Nồng độ creatinin huyết thanh nền (µmol/L)	36,9 (31,4-43,3)
eGFR nền (mL/phút/1,73m ²)	98,8 ± 28,5
Bệnh nhân có tăng thanh thải thận - ARC (eGFR > 130 (mL/phút/1,73m ²))	35 (13,5)

Chỉ tiêu nghiên cứu	Kết quả (n = 260)
Đặc điểm nhiễm khuẩn và vi sinh	
Nhiễm khuẩn hô hấp	112 (43,1)
Nhiễm khuẩn huyết	63 (24,2)
Nhiễm khuẩn da/mô mềm	41 (15,8)
Viêm não/màng não	23 (8,8)
Nhiễm khuẩn xương khớp	11 (4,2)
Khác	10 (3,9)
Số bệnh nhân có kết quả xét nghiệm vi khuẩn dương tính	104 (40,0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	44 (42,3)
MRSA	41 (93,1)
MSSA	3 (6,9)
Giá trị MIC với vancomycin	
MIC _{vancomycin} < 1 mg/L	11 (25,0)
MIC _{vancomycin} = 1 mg/L	33 (75,0)
Kết quả điều trị	
Khỏi/đỡ	237 (91,2)
Không đỡ/chuyển viện	23 (8,8)
<i>Kết quả trình bày ở dạng số bệnh nhân (tỷ lệ %), trung vị (tứ phân vị) hoặc trung bình ± độ lệch chuẩn.</i>	

Bệnh nhân trong nghiên cứu chủ yếu là trẻ nam (60,0%), nhỏ tuổi với trung vị là 1,6 (0,8-3,9) tuổi. Về đặc điểm nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn hô hấp được ghi nhận phổ biến nhất (43,1%), nhiễm khuẩn huyết (24,2%) và nhiễm khuẩn da/mô mềm (15,8%). Đa số các bệnh nhân đều được chỉ định xét nghiệm vi sinh, trong đó có 44 trường hợp phân lập ra tụ cầu vàng và MRSA chiếm đa số (93,1%). Tất cả các chủng tụ cầu đều được xác định giá trị MIC với vancomycin, kết quả thu được không vượt quá 1 mg/L.

3.2. Đặc điểm sử dụng và giám sát điều trị vancomycin

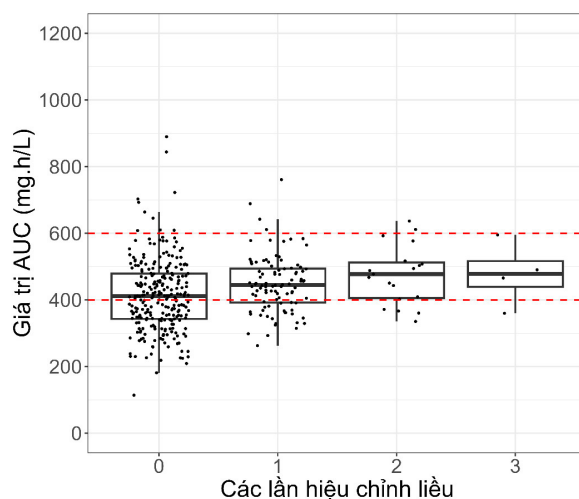
Đặc điểm sử dụng và giám sát điều trị vancomycin theo AUC trong nghiên cứu được trình bày tại Bảng 2.

Bảng 2. Đặc điểm sử dụng và giám sát điều trị vancomycin

Chỉ tiêu nghiên cứu	Kết quả
Chế độ liều	
Liều duy trì ban đầu (mg/kg/ngày)	56,4 ± 8,0
Bệnh nhân có khoảng đưa liều mỗi 8 giờ	231 (88,8)
Liều duy trì hiệu chỉnh sau khi có kết quả định lượng lần đầu tiên (mg/kg/ngày)	68,5 ± 11,9
Thời gian sử dụng vancomycin (ngày)	11 (8-17)
Thời điểm lấy mẫu	
Thời điểm lấy mẫu định lượng lần 1	
Trước liều thứ 3	6 (2,3)
Trước liều thứ 4	48 (18,5)
Trước liều thứ 5	28 (10,8)
Trước liều thứ 6 trở đi	178 (68,4)
Số lần định lượng trên mỗi bệnh nhân	1,5 ± 0,7

Chỉ tiêu nghiên cứu	Kết quả
Kết quả định lượng lần đầu tiên (n = 260)	
AUC ở lần định lượng đầu (mg.h/L)	412,0 (343,0-480,0)
Phân bố giá trị AUC ở lần định lượng đầu tiên	
< 400 mg.h/L	118 (45,4)
400-600 mg.h/L	130 (50,0)
> 600 mg.h/L	12 (4,6)
Kết quả định lượng sau hiệu chỉnh liều lần 1 (n = 82)	
AUC sau hiệu chỉnh liều lần 1 (mg.h/L)	443,0 (391,0-494,0)
Phân bố giá trị AUC sau hiệu chỉnh liều lần 1	
< 400mg.h/L	23 (28,0)
400-600mg.h/L	54 (65,9)
> 600mg.h/L	5 (6,1)
Bệnh nhân đạt AUC tích lũy sau hiệu chỉnh liều lần 1	184 (70,8)
Bệnh nhân có ít nhất 1 lần định lượng đạt đích AUC	193 (74,2)
<i>Kết quả trình bày ở dạng số bệnh nhân (tỷ lệ %), trung vị (tứ phân vị) hoặc trung bình ± độ lệch chuẩn</i>	

Về chế độ liều duy trì vancomycin, mức liều trung bình được chỉ định trên bệnh nhân là 56,4mg/kg/ngày với phần lớn khoảng đưa liều mỗi 8 giờ (88,8%). Trong lần định lượng đầu tiên, nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân có giá trị AUC ước tính nằm dưới ngưỡng (< 400mg.h/L), trong ngưỡng (400-600mg.h/L) và trên ngưỡng điều trị (> 600mg.h/L) lần lượt là 45,4%, 50,0% và 4,6%. Trong số 82 bệnh nhân được định lượng lại sau khi hiệu chỉnh liều lần thứ nhất, có 54 (65,9%) bệnh nhân đạt đích AUC, nâng tỷ lệ đạt đích tích lũy lên 70,8%. Tỷ lệ đạt đích AUC tiếp tục tăng lên đáng kể trong các lần định lượng sau đó, kết quả được biểu diễn tại Hình 1.



Hình 1. Giá trị AUC_{Bayes} sau các lần hiệu chỉnh liều
(0: Giá trị AUC tại lần định lượng đầu tiên khi chưa hiệu chỉnh liều)

3.3. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ không đạt đích AUC

Trong lần định lượng đầu tiên, tỷ lệ bệnh nhân không đạt đích khuyến cáo (AUC < 400mg.h/L hoặc > 600mg.h/L) được ghi nhận tương đối cao, ở mức 50,0%. Do đó, nghiên cứu tiến hành phân tích các yếu tố

ảnh hưởng đến nguy cơ không đạt đích AUC nhằm đề xuất các biện pháp giúp nâng cao khả năng đạt đích lần đầu cho người bệnh. Kết quả phân tích đa biến được trình bày tại Bảng 3.

Bảng 3. Các yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ không đạt đích AUC thông qua phân tích hồi quy logistic đa biến

Yếu tố	OR (95% CI)	Giá trị p
Các yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ AUC < 400mg.h/L so với AUC đạt đích		
Bệnh nhân tăng thanh thải thận (ARC) (eGFR > 130 mL/phút/1,73m ²)	3,14 (1,36-7,26)	0,007
Bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết	2,13 (1,15-3,96)	0,017
Mức liều duy trì < 60mg/kg/ngày	2,56 (1,42-4,60)	0,002
Các yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ AUC > 600mg.h/L so với AUC đạt đích		
Cân nặng (kg)	1,10 (1,02-1,18)	0,018
Bệnh nhân suy giảm chức năng thận (eGFR < 60 mL/phút/1,73m ²)	17,78 (3,93-80,50)	<0,001

Kết quả phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ AUC < 400mg.h/L cho thấy bệnh nhân tăng thanh thải thận và bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết đều có nguy cơ không đạt đích điều trị với giá trị OR lần lượt là 3,14 (95%CI: 1,36-7,26) và 2,13 (95%CI: 1,15-3,96). Việc sử dụng mức liều duy trì thấp hơn 60mg/kg/ngày cũng làm tăng nguy cơ này với giá trị OR 2,56 (95%CI: 1,42-4,60). Bên cạnh đó, phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ AUC > 600mg.h/L ghi nhận bệnh nhân suy giảm chức năng thận và cân nặng tăng là các yếu tố làm tăng nguy cơ vượt ngưỡng điều trị với giá trị OR lần lượt là 17,78 (95%CI: 3,93-80,50) và 1,1 (95%CI: 1,02-1,18).

IV. BÀN LUẬN

Theo hiểu biết của chúng tôi, đây là một trong số ít các nghiên cứu bước đầu triển khai thành công quy trình TDM và hiệu chỉnh liều vancomycin với giá trị AUC ước đoán theo phương pháp Bayes từ một mẫu định lượng tại bệnh viện chuyên khoa tuyến tỉnh khu vực Bắc miền Trung. Kết quả phân tích cho thấy đa số các bệnh nhân trong nghiên cứu thuộc nhóm dưới 6 tuổi (79,6%), trong đó nhóm dưới 2 tuổi chiếm chủ yếu (60,0%) và trung vị tuổi là 1,6 (0,8-3,9) (Bảng 1). Đặc điểm này có sự tương đồng so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Nga (2021) tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City với trung vị tuổi là 1,8⁵; đồng thời thấp hơn khá nhiều so

với nghiên cứu của Trịnh Thị Vân Anh (2022) tại Trung tâm Nhi khoa, Bệnh viện Bạch Mai với giá trị trung vị tuổi lên tới 9,5⁶. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Nga, tỷ lệ bệnh nhân tăng thanh thải thận được ghi nhận rất cao (khoảng 50,0%)⁵, trong khi đó nghiên cứu của chúng tôi chỉ ghi nhận 13,5% bệnh nhân gặp tình trạng này (Bảng 1). Đối tượng bệnh nhân nhi nhỏ tuổi là đối tượng có đặc điểm dược động học vancomycin rất khác biệt so với trẻ lớn và người trưởng thành⁷, do vậy cần đặc biệt lưu ý khi giám sát điều trị. Nồng độ đáy thấp hơn đã được quan sát trên nhóm đối tượng này so với trẻ trên 6 tuổi khi sử dụng cùng mức liều và khoảng đưa liều⁸, tuy nhiên cơ chế giải thích cho hiện tượng tăng thanh thải vancomycin trên trẻ nhỏ đến nay vẫn chưa thực sự rõ ràng. Công thức ước tính chức năng thận ở trẻ nhỏ phản ánh tương quan thực sự với thải trừ vancomycin vẫn còn hạn chế và cần được nghiên cứu thêm. Điều này càng nhấn mạnh vai trò của việc TDM trong thực hành lâm sàng nhằm xác định chính xác mức độ thải trừ thuốc và khả năng đạt đích trên từng cá thể để hiệu chỉnh liều phù hợp.

Đa số các bệnh nhân trong nghiên cứu được chỉ định vancomycin để điều trị nhiễm khuẩn hô hấp, viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết và nhiễm khuẩn da mô mềm (Bảng 1). Tỷ lệ phân lập ra vi khuẩn MRSA tương đối cao trong số các chủng tụ cầu vàng

(93,1%), tuy nhiên 100% các chủng vẫn giữ được độ nhạy cảm với giá trị MIC của vancomycin là 1mg/L (Bảng 1). Do đó, căn cứ vào tình hình vi sinh tại đơn vị cũng như hướng dẫn đồng thuận của các hiệp hội chuyên môn Hoa Kỳ, nghiên cứu tiến hành phân tích khả năng đạt đích AUC từ 400-600mg.h/L cho bệnh nhân tại lần định lượng đầu tiên và các lần hiệu chỉnh liều tiếp theo. Kết quả ghi nhận giá trị AUC tại lần định lượng đầu tiên tương đối dao động (Hình 1), với tỷ lệ đạt đích AUC từ 400-600mg.h/L là 50,0% và tỷ lệ bệnh nhân dưới ngưỡng điều trị với AUC < 400mg.h/L là 45,4% (Bảng 2). Kết quả này có sự tương đồng so với nghiên cứu của Trịnh Thị Vân Anh (2022) với lần lượt đều là 43,0%, mặc dù đối tượng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi rất khác biệt về độ tuổi và mức lọc cầu thận ước tính (trung vị 1,6 so với 9,5 tuổi, và 98,8mL/phút so với 158,6mL/phút)⁶. Đặc điểm này một lần nữa khẳng định sự biến thiên dược động học trên nhóm đối tượng này là rất lớn và khó dự đoán. Tuy nhiên, sau khi hiệu chỉnh liều, sự biến thiên giá trị AUC tại những lần định lượng tiếp theo đã thu hẹp dần và đa phần các giá trị tập trung vào khoảng đích 400-600mg.h/L (Hình 1), với tỷ lệ bệnh nhân có ít nhất 1 lần định lượng đạt đích được ghi nhận là 74,2% (Bảng 2). Nghiên cứu ghi nhận thời gian sử dụng vancomycin tương đối dài với trung vị 11 ngày (Bảng 2), tuy nhiên 91,2% bệnh nhân trong số đó ra viện với kết quả khỏi/đỡ (Bảng 1). Điều này đã bước đầu cho thấy vai trò của hoạt động Dược lâm sàng trong việc triển khai hiệu chỉnh liều vancomycin thông qua giám sát nồng độ thuốc dựa trên AUC theo ước đoán Bayes, giúp tối ưu hóa liều dùng và nâng cao hiệu quả điều trị trên bệnh nhân, đồng thời hạn chế bệnh nhân tiến triển nặng cần chuyển lên tuyến trên.

Với tỷ lệ bệnh nhân có giá trị AUC nằm ngoài đích khuyến cáo tương đối cao tại lần định lượng đầu tiên, dẫn đến phải hiệu chỉnh liều nhiều lần và kéo dài thời gian cần thiết để đạt đích PK/PD kháng sinh, điều kiện then chốt trong điều trị nhiễm khuẩn cho người bệnh, nghiên cứu đã tiến hành phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ này. Liên quan đến nguy cơ AUC < 40 mg.h/L, các yếu tố được ghi nhận bao gồm bệnh nhân tăng thanh thải thận (ARC), nhiễm khuẩn huyết và sử dụng mức liều duy

trì < 60mg/kg/ngày (Bảng 3). Tình trạng ARC làm gia tăng thải trừ thuốc qua thận như vancomycin vốn đã được ghi nhận trong rất nhiều nghiên cứu. Nghiên cứu của Avedissian (2017) trên bệnh nhân nhi hồi sức cho thấy bệnh nhân ARC có tỷ lệ không đạt đích điều trị cao hơn đáng kể so với bệnh nhân khác khi sử dụng cùng mức liều (79% so với 53%)⁹. Trên bệnh nhân có tình trạng nhiễm khuẩn huyết, những thay đổi về thể tích phân bố và độ thanh thải của kháng sinh cũng đã được ghi nhận¹⁰. Cơ chế có thể do những tổn thương nội mạch do tình trạng này dẫn đến rò rỉ mao mạch và thoát lượng dịch lớn vào khoảng kẽ, làm tăng thể tích phân bố của vancomycin và giảm nồng độ thuốc trong huyết tương¹¹. Do vậy, liều vancomycin cao hơn chế độ liều thông thường (60mg/kg/ngày) có thể là cần thiết để đạt hiệu quả điều trị trên đối tượng này.

Về yếu tố liên quan đến nguy cơ AUC > 600mg.h/L, cân nặng và chức năng thận suy giảm đã được ghi nhận là các yếu tố nguy cơ độc lập (Bảng 3). Năm 2021, Khare đã tiến hành nghiên cứu đa trung tâm đánh giá ảnh hưởng của cân nặng đến nồng độ vancomycin trong huyết thanh ở trẻ em. Kết quả cho thấy nồng độ vancomycin cao hơn ở trẻ thừa cân/béo phì so với trẻ có cân nặng bình thường hoặc nhẹ cân, giá trị trung bình của AUC/MIC cũng có xu hướng cao hơn¹². Hướng dẫn đồng thuận về TDM vancomycin năm 2020 của các hiệp hội chuyên môn Hoa Kỳ cũng ghi nhận trẻ béo phì có khả năng phơi nhiễm vancomycin cao hơn về mặt thống kê so với trẻ cân nặng bình thường, tuy nhiên những khác biệt này không đủ ý nghĩa lâm sàng để đề xuất liều kinh nghiệm thấp hơn ở trẻ béo phì vào thời điểm hiện tại³. Đối với chức năng thận suy giảm, nghiên cứu của Zhang (2016) đã chia trẻ em từ 1 tháng-2 tuổi thành 3 nhóm dựa trên chức năng thận (mức độ bình thường eGFR \geq 90mL/phút/1,73m², suy thận nhẹ eGFR 60-89mL/phút/1,73m² và suy thận trung bình eGFR 30-59mL/phút/1,73m²). Kết quả cho thấy so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường, AUC tăng lần lượt là 1,9 và 2,8 lần ở bệnh nhân suy thận nhẹ và trung bình¹³. Trẻ em mắc suy thận mức độ trung bình có nguy cơ cao bị nhiễm độc thận với liều vancomycin 40mg/kg/ngày, và liều khởi đầu 20-30mg/kg/ngày với khoảng đưa liều mỗi 8 hoặc 12 giờ có thể là tối ưu¹³.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu phân tích trên 260 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ đạt đích AUC qua các lần hiệu chỉnh liều đã tăng lên đáng kể 50,0% lên 70,8% sau lần hiệu chỉnh liều đầu tiên, và cuối cùng có 74,2% bệnh nhân có ít nhất 1 lần định lượng đạt đích. Qua phân tích các yếu tố chính ảnh hưởng đến nguy cơ không đạt đích AUC tại lần đầu tiên định lượng, bao gồm tăng thanh thải thận, nhiễm khuẩn huyết, liều duy trì dưới 60mg/kg/ngày làm tăng nguy cơ dưới ngưỡng điều trị và chức năng thận suy giảm (< 60mL/phút), cân nặng tăng làm tăng nguy cơ vượt ngưỡng điều trị, nghiên cứu nhấn mạnh tầm quan trọng của việc TDM và lưu ý các yếu tố này khi cá thể hóa liều dùng cho bệnh nhân trong thực hành lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Liu C, Bayer A, Cosgrove SE et al (2011) *Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children*. Clin Infect Dis 52(3): 18-55. doi:10.1093/cid/ciq146.
- Marsot A (2018) *Pharmacokinetic Variability in Pediatrics and Intensive Care: Toward a Personalized Dosing Approach*. J Pharm Pharm Sci 21(1):354-362. doi:10.18433/jpps30082.
- 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.
- Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A (1987) *The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents*. Pediatr Clin North Am 34(3):571-590. doi:10.1016/s0031-3955(16)36251-4.
- Nguyễn Thị Thanh Nga, Nguyễn Lê Trang, Dương Thanh Hải và cộng sự (2012) *Phân tích tình hình sử dụng và giám sát nồng độ vancomycin trong máu trên bệnh nhân nhi tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City*. Tạp chí Y Dược học 17 (3/2021), tr. 60-64.
- Trịnh Thị Vân Anh, Bùi Thị Ngọc Thực, Nguyễn Hoàng Anh (B) và cộng sự (2022) *Phân tích kết quả hiệu chỉnh liều vancomycin thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu bằng phương pháp ước đoán AUC theo Bayes tại Trung tâm Nhi khoa, Bệnh viện Bạch Mai*. Tạp chí Nghiên cứu Dược & Thông tin thuốc 13(1), tr. 1-8.
- Madigan T, Sieve RM, Graner KK, Banerjee R (2013) *The effect of age and weight on vancomycin serum trough concentrations in pediatric patients*. Pharmacotherapy 33(12):1264-72. doi:10.1002/phar.1331.
- Gordon CL, Thompson C, Carapetis JR, Turnidge J, Kilburn C, Currie BJ (2012) *Trough concentrations of vancomycin: Adult therapeutic targets are not appropriate for children*. Pediatr Infect Dis J 31(12):1269-1271. doi:10.1097/INF.0b013e31826a3eaf.
- Avedissian SN, Bradley E, Zhang D et al (2017) *Augmented renal clearance using population-based pharmacokinetic modeling in critically ill pediatric patients*. Pediatr Crit Care Med 18(9): 388-394. doi:10.1097/PCC.0000000000001228.
- Roberts JA, Lipman J (2009) *Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient*. Crit Care Med 37(3): 840-851 doi:10.1097/CCM.0b013e3181961bff.
- Masich AM, Kalaria SN, Gonzales JP et al (2020) *Vancomycin Pharmacokinetics in Obese Patients with Sepsis or Septic Shock*. Pharmacotherapy. Mar 40(3):211-220. doi:10.1002/phar.2367.
- Khare M, Haag MB, Kneese G et al (2021) *A Multicenter retrospective study of vancomycin dosing by weight measures in children*. Hosp Pediatr 11(11):289-296. doi:10.1542/hpeds.2020-004465.
- Zhang H, Wang Y, Gao P et al (2016) *Pharmacokinetic characteristics and clinical outcomes of vancomycin in young children with various degrees of renal function*. J Clin Pharmacol 56(6): 740-748. doi:10.1002/jcph.653.