

Thẩm định ngoại tính phù hợp của mô hình dược động học quần thể vancomycin trên bệnh nhân trưởng thành tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

External validation of population pharmacokinetic models of vancomycin in adult patients at 108 Military Central Hospital

Lê Thị Phương Thảo¹, Nông Hồng Thạch³, Phùng Chí Kiên²,
Hoàng Mai Linh², Phạm Việt Thành², Nguyễn Trung Hà¹,
Nguyễn Thành Hải², Nguyễn Thị Liên Hương²,
Trần Thị Thu Hiền¹ và Lê Bá Hải^{2*}

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
²Trường Đại học Dược Hà Nội
³Bệnh viện Vimec Times City

Tóm tắt

Mục tiêu: Nghiên cứu được tiến hành nhằm xác định mô hình dược động học quần thể (popPK) vancomycin có khả năng dự đoán dược động học phù hợp nhất cho quần thể bệnh nhân tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 (TƯQĐ 108). **Đối tượng và phương pháp:** Phương pháp thẩm định ngoại được sử dụng để đánh giá khả năng dự báo của các mô hình popPK vancomycin trong y văn, dựa trên bộ dữ liệu nồng độ vancomycin trong máu 98 bệnh nhân người trưởng thành tại bệnh viện từ tháng 12/2020 đến tháng 08/2022. **Kết quả:** 28 mô hình popPK vancomycin từ 270 nghiên cứu sàng lọc trong y văn được lựa chọn để thẩm định mức độ phù hợp. Mô hình Yamamoto-2 (2009) là mô hình có khả năng dự đoán tốt nhất nồng độ vancomycin thực tế với sai số dự đoán trung bình (MPE) và trung bình sai số dự đoán tuyệt đối (MAPE) lần lượt là 0,08mg/L và 18,9% (tương ứng mức độ dự đoán tốt). Các biểu đồ thể hiện mối quan hệ giữa nồng độ quan sát và nồng độ dự đoán (GOF, VPC) của mô hình cũng cho thấy độ khớp tốt giữa nồng độ dự đoán và nồng độ thực tế. **Kết luận:** Mô hình Yamamoto-2 (2009) được xác định có khả năng dự đoán nồng độ vancomycin tốt nhất cho bệnh nhân tại Bệnh viện TƯQĐ 108. Kết quả nghiên cứu này là cơ sở để phát triển công cụ định liều chính xác theo mô hình phù hợp, nhằm cải thiện hiệu quả hoạt động giám sát nồng độ thuốc trong máu tại bệnh viện trong tương lai.

Từ khóa: Dược động học quần thể, giám sát nồng độ thuốc, vancomycin, bệnh nhân trưởng thành.

Summary

Objective: The study was conducted to determine the best predictive population pharmacokinetic (popPK) model for vancomycin in patients at the 108 Military Central Hospital. **Subject and method:** External validation was used to evaluate the predictive ability of published popPK models of vancomycin in the literature based on dataset of vancomycin blood concentrations from 98 adult patients at the hospital from December 2020 to August 2022. **Result:** 28 popPK vancomycin models from 270 studies in the literature were selected for validation of their suitability. The Yamamoto-2 (2009) model demonstrated the best predictive performance for actual vancomycin concentrations, with a mean prediction error (MPE) and mean absolute prediction error (MAPE) of 0.08mg/L and 18.9%, respectively (indicating good predictive performance). The goodness of fit (GOF) plot and visual predictive check

Ngày nhận bài: 24/8/2024, ngày chấp nhận đăng: 30/8/2024

*Người liên hệ: hailb@hup.edu.vn - Trường Đại học Dược Hà Nội

(VPC) plot of this model also demonstrated a good fit between predicted concentrations and observed data. *Conclusion:* The Yamamoto-2 (2009) model was identified as the most accurate for predicting vancomycin concentrations in patients at 108 Military Central Hospital. The study results provide a foundation for the development of precision dosing tools based on the appropriate model, aimed at improving the effectiveness of therapeutic drug monitoring services at the hospital in the future.

Keywords: Population pharmacokinetic, drug concentration monitoring, vancomycin, adult patients.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đồng thuận mới nhất của ASHP - IDSA - PIDS - SIDP năm 2020 đã khuyến cáo sử dụng tiếp cận Bayesian tích hợp trong các công cụ định liều chính xác theo mô hình (MIPD) khi triển khai hoạt động theo dõi nồng độ thuốc trong máu (Therapeutic Drug Concentration Monitoring, TDM) vancomycin do những ưu điểm vượt trội về tính chính xác cũng như sự thuận tiện khi lấy mẫu của phương pháp này¹. Trong thực hành lâm sàng hiện nay, nhiều công cụ MIPD đã được phát triển như TdmX, DoseMe, PrecisePK, InsightRX, giúp xác định liều ban đầu (thông qua tiếp cận a priori) và liều hiệu chỉnh (thông qua tiếp cận Bayesian) phù hợp²⁻³. Trong đó tiếp cận a priori sử dụng mô hình dược động học quần thể (population pharmacokinetics, popPK) và các yếu tố được chứng minh ảnh hưởng đến nồng độ thuốc của bệnh nhân để dự đoán chế độ liều ban đầu, tiếp cận Bayesian sẽ kết hợp thêm thông tin nồng độ đo được của bệnh nhân để hỗ trợ định liều chính xác tại bất kỳ thời điểm nào⁴. Tuy nhiên, phần lớn những công cụ này được phát triển dựa trên mô hình dược động học quần thể (population pharmacokinetics, popPK) vancomycin của bệnh nhân nước ngoài và chưa đánh giá đầy đủ mức độ phù hợp tại Bệnh viện TƯQĐ 108. Do đó, việc xây dựng hoặc thẩm định mô hình popPK phù hợp với quần thể bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện là vô cùng quan trọng trong thực hành lâm sàng⁵. Nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu xác định mô hình popPK phù hợp với quần thể bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện TƯQĐ 108. Kết quả nghiên cứu sẽ là tiền đề để phát triển công cụ định liều chính xác vancomycin (MIPD), sử dụng tiếp cận Bayesian nhằm cải thiện và nâng cao hiệu quả của hoạt động TDM tại Bệnh viện TƯQĐ 108.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Mô hình popPK của vancomycin đã công bố trong y văn

Các mô hình popPK vancomycin được tìm kiếm, sàng lọc trên cơ sở dữ liệu Pubmed đến ngày

31/05/2023 với các từ khóa ("vancomycin" AND "therapeutic drug monitoring") AND "population pharmacokinetics" và trên các trang web của các công cụ hiệu chỉnh liều sử dụng tiếp cận Bayesian (PrecisePK, ClinCalc, DoseMe, TDMx, InsightRX).

Các mô hình popPK vancomycin trên bệnh nhân người trưởng thành, tiếp cận bằng ngôn ngữ tiếng Anh được lựa chọn vào nghiên cứu. Nghiên cứu loại trừ các mô hình popPK không xây dựng bằng phương pháp mô hình hóa dược động học quần thể ảnh hưởng hỗn hợp phi tuyến tính (nonlinear mixed effects model, NLMEM), các mô hình bị thiếu dữ liệu hoặc có các yếu tố ảnh hưởng không có trên dữ liệu của quần thể bệnh nhân. Bên cạnh đó, các nghiên cứu tổng quan hoặc phân tích gộp về vancomycin cũng được loại bỏ.

Quần thể bệnh nhân và dữ liệu dược động học của vancomycin trên bệnh nhân

Dữ liệu của bệnh nhân trưởng thành điều trị nội trú tại Bệnh viện TƯQĐ 108 có chỉ định TDM vancomycin từ tháng 12/2020 đến tháng 8/2022 được thu thập vào nghiên cứu theo phương pháp hồi cứu. Theo quy trình TDM được phê duyệt tại Bệnh viện, nồng độ vancomycin trong máu trên bệnh nhân truyền ngắt quãng được thu thập tại hai thời điểm: Sau khi kết thúc truyền 60 phút (nồng độ đỉnh) và trước khi truyền liều kế tiếp 30 phút (nồng độ đáy), trên bệnh nhân truyền liên tục được thu thập tại bất kỳ thời điểm nào sau khi truyền liều duy trì được ít nhất 24 giờ hoặc 24 giờ sau khi có liều dùng mới.

2.2. Phương pháp

Phương pháp thẩm định ngoại được sử dụng trong nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu suất dự đoán của các mô hình popPK đã công bố trong y văn trên quần thể bệnh nhân người trưởng thành sử dụng vancomycin tại Bệnh viện TƯQĐ 108. Trong đó có 2 cách tiếp cận được áp dụng để dự đoán nồng độ vancomycin tại các thời điểm quan sát thực tế: Tiếp cận a priori và tiếp cận Bayesian. Khả năng dự báo

của các mô hình popPK trên bộ dữ liệu nghiên cứu được đánh giá thông qua 2 cách tiếp cận:

Cách tiếp cận dựa trên dự đoán - Biểu đồ GOF (Goodness of fit)

Biểu đồ thể hiện độ khớp giữa nồng độ quan sát và nồng độ dự đoán bởi thông số quần thể hoặc thông số cá thể ước tính bởi mô hình. Đo lường sự khác biệt giữa giá trị dự đoán bởi mô hình và giá trị đo lường trên người bệnh thông qua chỉ số:

Sai số dự đoán trung bình MPE (mean prediction error):

$$MPE = \frac{\sum_{j=1}^n \frac{predj - obsj}{N}}{N}$$

Trung bình sai số dự đoán tuyệt đối MAPE (mean absolute prediction error):

$$MAPE = \frac{\sum_{j=1}^n \left(\frac{|predj - obsj|}{obsj} \times 100 \right)}{N}$$

Trong đó: $predj$, $obsj$ theo thứ tự là giá trị dự đoán và giá trị quan sát thứ j ; N : số lượng quan sát.

Giá trị MAPE có thể phân loại khả năng dự đoán của mô hình theo các mức độ: MAPE < 10%: Mức độ dự đoán chính xác cao; MAPE: 10-20%: Mức độ dự đoán chính xác; MAPE: 20-50%: Mức độ dự đoán chấp nhận được; MAPE > 50%: Dự đoán không chính xác⁶.

Cách tiếp cận dựa trên mô phỏng - Biểu đồ VPC (visual predictive checks): Biểu đồ thể hiện độ khớp giữa nồng độ quan sát và nồng độ mô phỏng bởi mô hình popPK (Số lần lặp lại $n = 1000$). Mô hình cho thấy khả năng dự báo tốt nếu đường biểu diễn nồng độ các phân vị thứ 10, 50 và 90 của nồng độ dự đoán không lệch khỏi khoảng tin cậy 95% của các phân vị tương ứng của nồng độ mô phỏng.

Xử lý số liệu

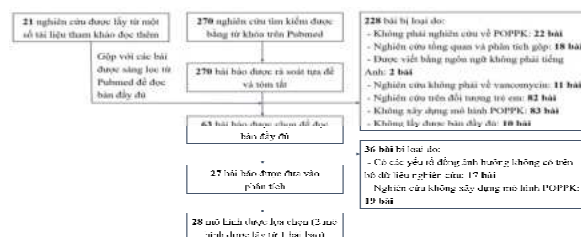
Các thông số mô hình sau khi được trích xuất từ bài báo gốc sẽ được tích hợp lên phần mềm Monolix version 2022 (Lixoft, France) để thiết lập mô hình và tiến hành thẩm định dựa trên dữ liệu quần thể bệnh nhân người trưởng thành sử dụng vancomycin tại Bệnh viện TƯQĐ 108.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm quần thể nghiên cứu

Nghiên cứu ghi nhận tổng cộng 98 bệnh nhân với 312 mẫu nồng độ được ghi lại đầy đủ thông tin về thời gian sử dụng vancomycin từ 114 bệnh nhân được chỉ định TDM vancomycin. Quần thể bệnh nhân nghiên cứu tại Bệnh viện TƯQĐ 108 có độ tuổi trung bình $62,04 \pm 16,47$ tuổi, cân nặng trung bình là $56,39 \pm 9,88$ kg và độ thanh thải creatinin trung bình là $75,9$ mL/phút, khoảng tứ phân vị ($50,2-111,9$). Các bệnh nhân được nghiên cứu phần lớn được điều trị tại khoa Bệnh lây đường hô hấp và cấp cứu (33,7%) và Hồi sức tích cực nội (25,5%) với các bệnh lý chủ yếu là nhiễm khuẩn huyết/ nghi ngờ nhiễm khuẩn huyết hoặc nhiễm khuẩn hô hấp (chiếm lần lượt 32,7% và 21,4%).

3.2. Lựa chọn các mô hình popPK vancomycin đưa vào thẩm định



Hình 1. Sơ đồ quá trình tìm kiếm và sàng lọc mô hình popPK vancomycin trong y văn

Sau khi sàng lọc, 28 mô hình popPK được lựa chọn từ 270 nghiên cứu, thỏa mãn tiêu chuẩn nghiên cứu được đưa vào thẩm định (Hình 1). Trong 28 mô hình được lựa chọn đưa vào thẩm định ngoại, số lượng mô hình 1 ngăn và 2 ngăn khá tương đồng (lần lượt là 12 và 16 mô hình). Độ thanh thải creatinin là thông số ảnh hưởng chủ yếu lên độ thanh thải vancomycin, ngoài ra còn ghi nhận ảnh hưởng của một số thông số như mức lọc cầu thận ước tính, tình trạng lọc máu và thẩm tách máu, cân nặng và tình trạng sử dụng furosemid. Về thể tích phân bố, yếu tố ảnh hưởng chủ yếu là cân nặng và tuổi. Các thông số dược động học đặc trưng và dao động ngẫu nhiên giữa các cá thể của các mô hình được trình bày chi tiết tại Bảng 1.

Bảng 1. Tóm tắt đặc điểm các mô hình được lựa chọn để thẩm định ngoại

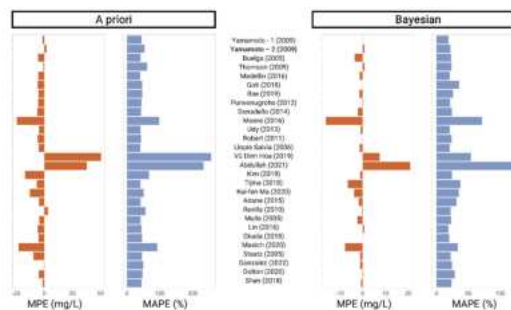
Tác giả (năm)	Mô hình cấu trúc	Thông số mô hình - yếu tố đồng ảnh hưởng	Dao động cá thể	Sai số phần dư
Yamamoto- 1 (2009)	2 ngăn	$CL = 0,0322 \times CL_{CR} + 0,32$ $CL = 3,83$ ($CL_{CR} \geq 85\text{ml/phút}$) $V1 = 0,478 \times \text{TBW}$ $V2 = 60,6, Q = 8,81$	$\text{IIV-CL} = 37,5$ $\text{IIV-V1} = 18,2$ $\text{IIV-Q} = 19,2$ $\text{IIV-V2} = 72,8$	$CV = 14,3$
Yamamoto- 2 (2009)	2 ngăn	$CL \text{ (L/h)} = 0,0339 \times CL_{CR} + 0,243$ $CL \text{ (L/h)} = 3,95$ ($CL_{CR} \geq 85\text{ml/phút}$) $V1 \text{ (L)} = 0,205 \times \text{TBW}$ (Người khỏe mạnh) $V1 \text{ (L)} = 0,313 \times \text{TBW}$ (BN nhiễm khuẩn huyết) $V1 \text{ (L)} = 0,720 \times \text{TBW}$ (BN viêm phổi) $V1 \text{ (L)} = 0,523 \times \text{TBW}$ (BN với các bệnh nhiễm khuẩn khác) $V2 \text{ (L)} = 78,0$ (BN viêm phổi) $V2 \text{ (L)} = 43,4$ (BN với các bệnh nhiễm khuẩn khác) $Q \text{ (L/h)} = 8,36$	$\text{IIV-CL} = 39,0$ $\text{IIV-V1} = 10,1$ $\text{IIV-Q} = 17,4$ $\text{IIV-V2} = 81,9$	$CV = 13,2$
Buelga (2005)	1 ngăn	$CL = 1,08 \times CL_{CR}$ $V = 0,98 \times \text{TBW}$	$\text{IIV-CL} = 28,16$ $\text{IIV-V} = 37,15$ $\text{IIV-CL/V} = 23,12$	$CV = 3,52$
Thomson (2009)	2 ngăn	$CL = 2,9 \times (1 + 0,0154 \times (CL_{CR} - 66))$ $V1 = 0,675 \times \text{TBW}$ $V2 = 0,732 \times \text{TBW}$ $Q = 2,28$	$\text{IIV-CL} = 27$ $\text{IIV-V1} = 15$ $\text{IIV-V2} = 130$ $\text{IIV-Q} = 49$	$SD = 1,6$ $CV = 15$
Medellin (2016)	2 ngăn	$CL = 0,49 \times CL_{CR}$ $CL = 0,34 \times CL_{CR}$ (+ furosemid) $V2 = 0,74 \times \text{TBW}$ (≤ 65 tuổi) $V1 = 1,07 \times \text{TBW}$ (> 65 tuổi) $V2 = 5,86 \times \text{TBW}, Q = 0,81$	$\text{IIV-CL} = 37$ $\text{IIV-V1} = 40$	$SD = 3,5$ $CV = 19,2$
Goti (2018)	2 ngăn	$CL = 4,5 \times (CL_{CR} / 120)^{0,8} \times (0,7; \text{Dial})$ $V1 = 58,4 \times (\text{TBW}/70) \times (0,5; \text{Dial})$ $V2 = 38,4, Q = 6,5$	$\text{IIV-CL} = 39,8$ $\text{IIV-V1} = 81,6$ $\text{IIV-V2} = 57,1$	$SD = 3,4$ $CV = 22,7$
Bae (2019)	2 ngăn	$CL = 2,82 \times (CL_{CR} / 72)^{0,836}$ $V1 = 31,8$ $V2 = 75,4 \times \text{TBW}/60, Q = 11,7$	$\text{IIV-CL} = 99,2$ $\text{IIV-V2} = 49,2$	$CV = 0,25$
Purwonugr oho (2012)	2 ngăn	$CL \text{ (L/h)} = 0,044 \times CL_{CR}$ $V1 = 0,542 \times \text{Age}$ $Q = 6,950, V2 = 44,2$	$\text{IIV-CL} = 35,78$ $\text{IIV-V1} = 20,93$ $\text{IIV-V2} = 39,5$ $\text{IIV-Q} = 57,27$	$SD = 4,51$
Donadello (2014)	2 ngăn	$CL \text{ (L/h)} = 2,22$ (CRRT) $CL \text{ (L/h)} = 3,7$ (Không CRRT) $V1 = 31,8, Q = 3,6, V2 = 57,1$	$\text{IIV-CL} = 16,4$ $\text{IIV-V1} = 47$ $\text{IIV-V2} = 101$	$CV = 8,5$

Tác giả (năm)	Mô hình cấu trúc	Thông số mô hình - yếu tố đồng ảnh hưởng	Dao động cá thể	Sai số phần dư
Moore (2016)	2 ngăn	$CL (L/h) = 0,0154 \times CL_{CR}$ $V1 (L/kg) = 0,00638 \times TBW$ $Q (L/h) = 11,2$ $V2 (L/kg) = 0,0169 \times TBW$	IIV-CL = 34 IIV-V1 = 77	CV = 0,67%
Udy (2013)	1 ngăn	$CL (L/h) = 2,9$ $V = 0,8 (L/kg)$	IIV-CL = 34,7 IIV-V = 49,8	CV = 13,6%
Robert (2011)	1 ngăn	$CL (L/h) = 4,58 \times CL_{CR} / 100$ $V = 1,53 \times TBW$	IIV-CL = 38,9 IIV-V = 37,4	SD = 2,4 CV = 19,9
Llopis Salvia (2006)	2 ngăn	$CL(L/h) = 0,034 \times CL_{CR} + 0,015 \times TBW$ $V1 (L) = 0,414 \times TBW$ $Q (L/h) = 7,48$ $V2 (L) = 1,31 \times TBW$	IIV-CL = 29,2 IIV-V1 = 36,4 IIV-V2 = 39,8	SD = 23,9 CV = 18,5
Vũ Đình Hòa (2019)	2 ngăn	$CL(L/h) = 3,63$ $V1 (L/kg) = 1,01$ $Q (L/h) = 1,92$ $V2 (L/kg) = 2,39$ $P_{CL-RF} = 1,01$	IIV-CL = 53,1 IIV-V1 = 30,2 IIV-V2 = 62 IIV-Q = 107	CV = 41,4
Abdullah (2021)	1 ngăn	$CL (L/h) = 4,16 \times (CL_{CR} / 84)$ $V (L) = 103,46 \times (TBW/70)$	IIV-CL = 34,12 IIV-V = 51,83	SD = 3,04 CV = 13,95
Kim (2019)	2 ngăn	$CL (L/h) = 2,21 \times (0,921/eGFRiBASE + eGFRi/eGFRimedian)$ $V1 (L) = 35,5$ $Q (L/h) = 2,34$ $V2 (L) = 76,4$	IIV-CL = 53,1 IIV-V2 = 62 IIV-Q = 107	SD = 2,2 CV = 13,7
Tijina (2018)	1 ngăn	$CL (L/h) = 0,024 \times CL_{CR} + 1,93$ $V (L/kg) = 0,511 \times TBW$	IIV-CL = 56,6	CV = 34,5
Kui-fen Ma (2020)	1 ngăn	$CL = 2,08 \times (TBW/59,95)^{1,07} \times (CL_{CR} / 36,67)^{0,698}$ $V = 63,2 \times (TBW/59,95)^{0,934}$	IIV-CL = 21,5	CV = 24,2
Adane (2015)	1 ngăn	$CL (L/h) = 6,54 \times (CLCR_{TBW}/125)$ $V (L/kg) = 0,51 \times TBW$	IIV-CL = 26,7 IIV-V = 23,9	CV = 18,9
Revilla (2010)	1 ngăn	$CL (mL/min.kg) = 0,67 \times CL_{CR} + Age^{-0,24}$ $V (L/kg) = 2,0418 (Scr \leq 1 \text{ mg/dL})$ $V (L/kg) = 0,82 (Scr > 1 \text{ mg/dL})$	IIV-CL = 30,13 IIV-V = 22,83	SD = 4,23
Mulla (2005)	2 ngăn	$CL (L/h.kg) = (2,4 + 0,0018 \times Age)/Scr (\mu\text{mol/l})$ (Age < 1000 ngày) $CL (L/h.kg) = 4,3/Scr (\mu\text{mol/l})$ (Age > 1000) $Q (L/h.kg) = 0,09$ $V1 (L/kg) = 0,45$ (Age < 4000) $V1 (L/kg) = 0,37$ (Age > 4000) $Vp (L/kg) = 0,25$	IIV-CL = 25 IIV-V1 = 25 IIV-V2 = 91 IIV-Q = 48	SD = 2,1 CV = 12,1
Lin (2016)	1 ngăn	$CL (L/h) = 7,56 \times (CL_{CR} / 104,71)^{0,89}$ $V (L) = 101$	IIV-CL = 31	CV = 20,2

Tác giả (năm)	Mô hình cấu trúc	Thông số mô hình - yếu tố đồng ảnh hưởng	Dao động cá thể	Sai số phần dư
Okada (2018)	2 ngăn	$V1 (L) = 39,2 \times (TBW/59,4)^{0,78}$ $CL (L/h) = 4,25 \times (CL_{CR} / 113)^{0,7}$ $V2 (L) = 56,1$ $Q (L/h) = 1,95$	$IIV-CL = 14,2$ $IIV-V1 = 25,2$ $IIV-V2 = 66,9$	$CV = 17,2$
Masich (2020)	1 ngăn	$CL (L/h) = 6,88 \times (CL_{CR} / 40)^{0,69}$ $V (L) = 85$	$IIV-CL = 31,5$ $IIV-V = 12,4$	$CV = 17,2$
Staatz (2005)	1 ngăn	$CL (L/h) = 2,94 \times (1 + (CL_{CR} - CL_{CR \text{ median}}))$ $V (L/kg) = 1,15$	$IIV-CL = 25$ $IIV-V = 33$	$SD = 1,7$ $CV = 17$
Gonzalez (2022) ⁷	2 ngăn	$CL (L/h) = 5,2 \times (GFR/144)^{0,62}$ $V1 (L) = 21,22$ $Q (L/h) = 4,99$ $V2 (L) = 28,28$	$IIV-CL = 28,3$ $IIV-V1 = 76,7$ $IIV-V2 = 22,3$ $\sigma V1-CL = 0,62$	$CV = 2,5$
Dolton (2020)	2 ngăn	$CL (L/h) = 4,7 \times (CL_{CR} / 6,53) \times e^{BOVCL}$ $V1 (L) = (68,4 \times TBW/70 - 33,1 \times BURN) \times e^{BOWV1}$ $Q (L/h) = 4,54$ $V2 (L) = 73 \times TBW/70$	$IIV-CL = 32,7$ $IIV-V1 = 19,1$ $IIV-V2 = 172,6$ $BOVCL = 11,7$ $BOWV1 = 23,5$	$SD = 0,2292$ $CV = 29,3$
Shen (2018)	1 ngăn	$CL (L/h) = 3,87 \times (CL_{CR} / 86)^{0,519}$ $V (L) = 45,1 \times (Age/61)^{0,458}$	$IIV-CL = 12,5$ $IIV-V = 24,8$	$CV = 5,59$

Chú thích: CL (L/h): Hệ số thanh thải vancomycin, CL_{CR}: Hệ số thanh thải creatinin, V (L): Thể tích phân bố, V1 (L): thể tích phân bố ngăn trung tâm, V2 (L): thể tích phân bố ngăn ngoại vi, Q (L/h): Hệ số thanh thải giữa các ngăn, IIV-CL (%): Dao động giữa các cá thể liên quan đến độ thanh thải vancomycin, IIV-V (%): Dao động giữa các cá thể liên quan đến thể tích phân bố, IIV-V1 (%): Dao động giữa các cá thể liên quan đến thể tích phân bố trung tâm, IIV-V2 (%): Dao động giữa các cá thể liên quan đến thể tích phân bố ngoại vi, IIV-Q (%): Dao động giữa các cá thể liên quan đến thanh thải giữa các ngăn, CV (%): Sai số tỷ lệ biểu diễn bằng tỷ lệ phần trăm biến thiên ngẫu nhiên, SD (mg/l): Sai số cộng biểu diễn thông qua độ lệch chuẩn, TBW: Tổng trọng lượng cơ thể, BN: Bệnh nhân, Dial: Bệnh nhân có chạy thẩm tách máu (haemodialyse), Age: Tuổi của bệnh nhân, BURN: Có giá trị bằng 1 nếu bệnh nhân bị bỏng, 0 nếu bệnh nhân không bị bỏng, CRRT: Bệnh nhân có sử dụng liệu pháp thay thế thận liên tục, eGFR: mức lọc cầu thận ước tính của bệnh nhân.

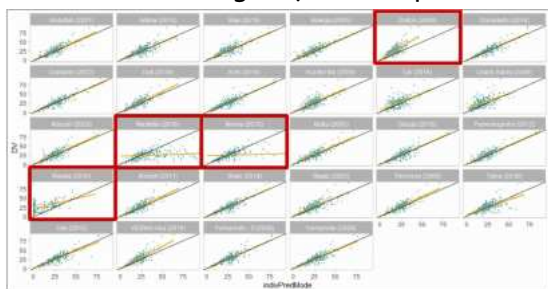
3.3. Đánh giá khả năng dự đoán của các mô hình PopPK được lựa chọn



Hình 2. Chỉ số MPE và MAPE của các mô hình được động học quần thể

Biểu đồ cho thấy khả năng dự đoán của các mô hình dựa trên tiếp cận a priori dao động khá lớn. Hầu hết các mô hình có kết quả dự đoán thấp hơn thực tế (24/28 mô hình). Ngoài ra, có 9 mô hình có khả năng dự đoán không chính xác với giá trị $MAPE > 50\%$, 19 mô hình còn lại có giá trị $MAPE$ trong khoảng từ 40% đến 50% (ở mức chấp nhận được). Hiệu suất dự báo của các mô hình theo tiếp cận Bayesian, khi có thông tin nồng độ vancomycin của bệnh nhân, được cải thiện đáng kể so với tiếp

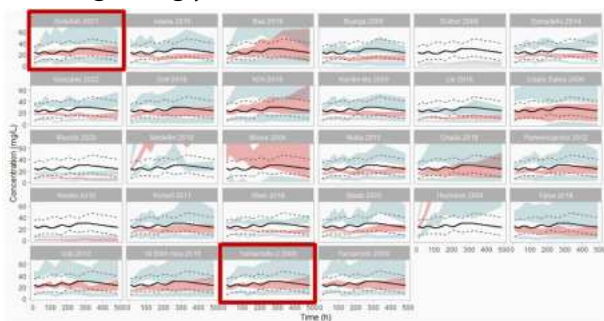
cận a priori. Trong đó, 2 mô hình Yamamoto - 2 (2009)⁸ và Gonzalez (2022)⁷ được đánh giá khả năng dự đoán ở mức tốt với giá trị MAPE xấp xỉ 19%.



Chú thích: DV - Nồng độ quan sát, indivPredMode - Nồng độ dự đoán theo tiếp cận Bayesian

Hình 3. Biểu đồ GOF của các mô hình theo tiếp cận Bayesian

Với tiếp cận Bayesian, kết quả biểu đồ khớp (GOF) chỉ ra tương đồng với đánh giá thông qua chỉ số khi đường xu hướng khớp đã bám sát hơn với đường thẳng $y = x$. Hầu hết mô hình đều cho thấy mức độ tương quan khá tốt giữa dữ liệu quan sát và nồng độ dự đoán. Tuy nhiên, mô hình Medellin (2016)⁹, Moore (2016)¹⁰, Revilla (2010)¹¹ và Dolton (2009)¹² được ghi nhận kết quả khớp không tốt với các điểm và đường xu hướng vẫn lệch khá nhiều so với đường thẳng $y = x$.



Hình 4. Đồ thị VPC thể hiện mức độ khớp giữa giá trị quan sát và giá trị mô phỏng bởi các mô hình

Chú thích: Concentration - Nồng độ quan sát, Time - Thời gian

Trong tiếp cận mô phỏng (simulation), các mô hình có xu hướng đưa ra nồng độ dự đoán thấp hơn so với nồng độ thực tế, với khoảng tin cậy 90% của các phân vị của nồng độ mô phỏng thường nằm dưới các phân vị tương ứng của dữ liệu thực tế. Một

số mô hình có kết quả khớp khá tốt như mô hình của Abdullah (2021)¹³ và Yamamoto-2 (2009)⁸ với các đường biểu diễn các phân vị của nồng độ quan sát không lệch nhiều so với khoảng tin cậy 90% của kết quả dự báo.

IV. BÀN LUẬN

Theo hướng dẫn cập nhật mới nhất năm 2020 của Hiệp hội bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (IDSA), các công cụ định liều chính xác dựa trên mô hình (Model informed precision dosing - MIPD), sử dụng ước tính Bayesian, được khuyến cáo sử dụng khi triển khai TDM vancomycin¹. Với ưu điểm chỉ cần số lượng mẫu hạn chế, tối thiểu 1 điểm nồng độ, để ước tính giá trị AUC, công cụ MIPD dựa trên mô hình popPK đã giúp giảm thiểu áp lực lấy máu bệnh nhân của nhân viên y tế khi triển khai dịch vụ này¹⁴. Bên cạnh đó, công cụ này còn cho phép tích hợp thông tin đặc trưng của người bệnh như cân nặng, lịch sử dùng thuốc và chức năng thận của bệnh nhân trong quá trình ước tính liều tối ưu. Điều này cho phép phần mềm có thể dự báo liều phù hợp nhất với người bệnh khi có nhưng thay đổi về mặt sinh bệnh lý, đặc biệt trên quần thể bệnh nhi, hồi sức tích cực.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, từ tháng 12/2020 đến tháng 8/2022, đã có tổng cộng 114 bệnh nhân được TDM tại Bệnh viện TƯQĐ 108 bằng phương pháp dược động học bậc 1 truyền thống, chưa sử dụng công cụ MIPD¹⁵. Các bệnh nhân có tình trạng nhiễm khuẩn khá nặng và đa dạng các loại bệnh nhiễm khuẩn, trong đó nhiễm khuẩn huyết và nhiễm khuẩn hô hấp chiếm đa số (chiếm lần lượt 32,7% và 21,4%). Mặc dù tuân thủ khá tốt quy trình TDM của bệnh viện, tỷ lệ đạt đích vancomycin trong máu ở lần TDM đầu tiên ở bệnh nhân còn thấp (47,4%) do chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố. Bên cạnh yếu tố liên quan đến mức độ nặng và phức tạp của bệnh lý người bệnh, việc hiệu chỉnh liều vancomycin theo giả định mô hình 1 ngăn đơn giản có thể chưa hoàn toàn phù hợp với quần thể 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 tại¹⁶. Vì vậy, việc lựa chọn và xác định mô hình popPK vancomycin có khả năng dự đoán dược động học

phù hợp nhất cho quần thể bệnh nhân tại Bệnh viện TỰ QUỠ 108 là hết sức cần thiết.

Nghiên cứu đã đánh giá và chọn ra 28 mô hình popPK vancomycin có nhiều đặc điểm tương đồng nhất với quần thể người bệnh tại Bệnh viện TỰ QUỠ 108 sau đó tiến hành thẩm định ngoại và xác định khả năng dự đoán nồng độ vancomycin thực tế của các mô hình này trên quần thể bệnh nhân của bệnh viện. Kết quả nghiên cứu cho thấy, mô hình popPK phù hợp nhất với dữ liệu quần thể của nghiên cứu theo tiếp cận Bayesian là mô hình của Yamamoto-2 (2009)⁸ với giá trị MAPE là 18,9% (tương ứng với khả năng dự đoán ở mức tốt) và giá trị MPE = 0,08mg/L. Kết quả này có sự tương đồng nhất định với nghiên cứu của Trương Thanh Long (2022)¹⁷, khi mà nhóm nghiên cứu này đề xuất mô hình Yamamoto-1⁸ là mô hình dự đoán tốt nhất và có thể được áp dụng trên lâm sàng. Mô hình popPK Yamamoto-2 (2009)⁸ bao gồm mô hình cấu trúc 2 ngăn, độ thanh thải creatinin, cân nặng và loại bệnh nhiễm khuẩn là 3 thông số quan trọng, đồng ảnh hưởng lên nồng độ vancomycin quan sát. Mô hình này được phát triển dựa trên bộ dữ liệu dược động học đầy đủ của quần thể bệnh nhân đa dạng người châu Á (Nhật), có độ tuổi trung bình (65,4 tuổi), cân nặng trung bình (52,6 kg) và độ thanh thải creatinin trung bình (79,6 mL/phút) khá tương đồng với quần thể bệnh nhân tại Bệnh viện TỰ QUỠ 108. Cân nặng và độ thanh thải creatinin là những thông số có ảnh hưởng mạnh lên độ thanh thải và thể tích phân bố cá thể của vancomycin được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu, do đó có thể giải thích được phần nào sự phù hợp tốt của giá trị dự đoán bởi mô hình và giá trị nồng độ quan sát.

Ngược lại, mô hình của Dolton (2010) thể hiện xu hướng dự đoán thấp hơn đáng kể so với nồng độ quan sát. Nguyên nhân có thể do mô hình của Dolton (2010) được phát triển trên quần thể bệnh nhân bồng, với độ thanh thải creatinin trung bình (101,1mL/phút) cao hơn nhiều so với quần thể thẩm định mô hình của nghiên cứu này (75,9mL/phút)¹². Điều này cho thấy những mô hình được xây dựng trên một quần thể bệnh nhân có đặc điểm đặc biệt có thể dự đoán thiếu chính xác khi được áp dụng vào một quần thể tập trung nhiều bệnh nhân với những đặc điểm khác nhau. Một lý do khác cho việc

các mô hình dự báo không tốt trên một quần thể đó là mô hình được phát triển dựa trên cỡ mẫu nhỏ. Một ví dụ điển hình là mô hình Moore (2016)¹⁰ với cỡ mẫu chỉ là 14 bệnh nhân. Mô hình này xây dựng dựa trên một quần thể có trung bình độ tuổi và độ thanh thải creatinin khá tương đồng với quần thể bệnh nhân của nghiên cứu (47 tuổi và 84mL/phút), tuy nhiên giá trị MAPE của mô hình ở mức rất cao (255,2% với tiếp cận a priori và 54,4% với tiếp cận Bayesian). Đồ thị GOF và VPC cũng cho thấy độ lệch đáng kể giữa nồng độ dự đoán và nồng độ quan sát thực tế.

Hạn chế lớn nhất của nghiên cứu chúng tôi là thiết kế nghiên cứu hồi cứu và dữ liệu chủ yếu được trích xuất từ bệnh án điện tử nên kết quả sẽ phụ thuộc nhiều vào chất lượng thông tin ở bệnh án. Tuy vậy, về ưu điểm, nghiên cứu với thiết kế hồi cứu có thể giúp thu thập được một bộ dữ liệu nồng độ lớn của nhiều bệnh nhân khác nhau, có tính đại diện cho quần thể nghiên cứu tốt hơn khi thực hiện nghiên cứu tiến cứu. Ngoài ra, nghiên cứu chúng tôi đã tiến hành thẩm định và đánh giá mô hình bằng cả 2 cách tiếp cận: Tiếp cận dựa trên dự đoán và tiếp cận dựa trên mô phỏng, mang lại một cái nhìn toàn diện và nhiều thông tin hơn.

V. KẾT LUẬN

Lựa chọn mô hình popPK phù hợp với quần thể nghiên cứu là rất quan trọng khi kết quả nghiên cứu chỉ ra khả năng dự đoán của các mô hình đã công bố trong y văn đối với quần thể người bệnh tại Bệnh viện TỰ QUỠ 108 rất khác nhau. Mô hình được công bố bởi Yamamoto-2 hiện là mô hình có khả năng dự đoán phù hợp nhất cho quần thể bệnh nhân nghiên cứu tại của Bệnh viện TỰ QUỠ 108. Đây là cơ sở quan trọng để phát triển công cụ định liều chính xác theo mô hình phù hợp, nhằm cải thiện hiệu quả hoạt động giám sát nồng độ thuốc trong máu tại bệnh viện trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, Mueller BA, Pai MP, Wong-Beringer A, Rotschafer JC, Rodvold KA, Maples HD, Lomaestro BM (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.
2. Kumar AA, Burgard M, Stacey S, Sandaradura I, Lai T, Coorey C, Cincunegui M, Staatz CE, Hennig S (2019) An evaluation of the user-friendliness of Bayesian forecasting programs in a clinical setting. *British journal of clinical pharmacology* 85(10): 2436-2441.
 3. Turner RB, Kojiro K, Shephard EA, Won R, Chang E, Chan D, Elbarbry F (2018) Review and validation of Bayesian dose-optimizing software and equations for calculation of the vancomycin area under the curve in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 38(12): 1174-1183.
 4. Fuchs A, Csajka C, Thoma Y, Buclin T, Widmer N (2013) Benchmarking therapeutic drug monitoring software: A review of available computer tools. *Clinical pharmacokinetics* 52: 9-22.
 5. Keizer RJ, Ter Heine R, Frymoyer A, Lesko LJ, Mangat R, Goswami S (2018) Model-Informed Precision Dosing at the Bedside: Scientific Challenges and Opportunities. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 7(12): 785-787.
 6. Methaneethorn J, Lohitnavy M, Onlamai K, Leelakanok N (2022) Predictive performance of published tacrolimus population pharmacokinetic models in Thai kidney transplant patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 47(1):105-116. doi: 10.1007/s13318-021-00735-8.
 7. Parra González D, Pérez Mesa JA, Cuervo Maldonado SI, Díaz Rojas JA, Cortés JA, Silva Gómez E, Saavedra Trujillo CH, Gómez J (2022) Pharmacokinetics of vancomycin among patients with chemotherapy-associated febrile neutropenia: which would be the best dosing to obtain appropriate exposure? *Antibiotics (Basel)* 11(11):1523. doi: 10.3390/antibiotics11111523.
 8. Yamamoto M, Kuzuya T et al (2009) Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with gram-positive infections and the influence of infectious disease type. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 34(4): 473-483.
 9. Medellín-Garibay SE, Ortiz-Martín B, Rueda-Naharro A, García B, Romano-Moreno S, Barcia E (2016) Pharmacokinetics of vancomycin and dosing recommendations for trauma patients. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 71(2): 471-479.
 10. Moore JN, Healy JR et al (2016) A population pharmacokinetic model for vancomycin in adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation therapy. *CPT: Pharmacometrics & systems pharmacology* 5(9): 495-502.
 11. Revilla N, Martin-Suarez A et al (2010) Fernandez de Gatta MdM: Vancomycin dosing assessment in intensive care unit patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic simulation. *British journal of clinical pharmacology* 70(2): 201-212.
 12. Dolton M, Xu H, Cheong E, Maitz P, Kennedy P, Gottlieb T, Buono E, McLachlan AJ (2010) Vancomycin pharmacokinetics in patients with severe burn injuries. *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries* 36(4): 469-476.
 13. Aljutayli A, Thirion DJG, Bonnefois G, Nekka F (2022) Pharmacokinetic equations versus Bayesian guided vancomycin monitoring: Pharmacokinetic model and model-informed precision dosing trial simulations. *Clinical and translational science*, 15(4): 942-953.
 14. Guo T, van Hest RM, Roggeveen LF, Fleuren LM, Thorat PJ, Bosman RJ, van der Voort PHJ, Girbes ARJ, Mathot RAA, Elbers PWG (2019) External evaluation of population pharmacokinetic models of vancomycin in large cohorts of intensive care unit patients. *Antimicrob Agents Chemother* 63(5):e02543-18. doi: 10.1128/AAC.02543-18.
 15. Lê Bá Hải, Nông Hồng Thạch và cộng sự (2023) 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. *Tạp chí y dược lâm sàng* 108, tr. 159-166.
 16. Cunio CB, Uster DW, et al (2021) Towards precision dosing of vancomycin in critically ill patients: An evaluation of the predictive performance of pharmacometric models in ICU patients. *Clinical microbiology and infection: The official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 27(5): 777-783.
 17. Trương Thanh Long, Lê Bá Hải và cộng sự (2022) Thẩm định ngoại tính phù hợp của mô hình dược động học quần thể vancomycin trên bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện đa khoa Xanh Pôn. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 515(2), tr. 195-200.