

Phân tích dược động học quần thể và mô phỏng chế độ liều của vancomycin trên bệnh nhân nhi tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec

Population pharmacokinetic modeling and dosing simulation of vancomycin in pediatric patients at Vinmec International Hospital

Nguyễn Thị Thanh Nga¹, Nguyễn Thị Cúc²,
Nguyễn Hoàng Anh (B)², Dương Thanh Hải¹,
Vũ Đình Hòa², Nguyễn Hoàng Anh² và Phan Quỳnh Lan¹

¹Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec,
²Trung tâm DI & ADR Quốc gia

Tóm tắt

Mục tiêu: Nghiên cứu này nhằm mục đích xây dựng mô hình dược động học quần thể của vancomycin trên bệnh nhân nhi dựa trên dữ liệu nồng độ thuốc tại Bệnh viện ĐKQT Vinmec và đề xuất chế độ liều tối ưu. **Đối tượng và phương pháp:** Bệnh nhân nhi điều trị với vancomycin ≥ 24 giờ và định lượng ít nhất một nồng độ. Phân tích dược động học sử dụng mô hình một ngăn, thải trừ bậc 1 với các thông số độ thanh thải (Cl) và thể tích phân bố (Vd) theo phân bố log-chuẩn được thực hiện trên phần mềm Monolix2021R2. Các thông số được hiệu chỉnh theo cân nặng của người bệnh. Mô phỏng Monte Carlo ($n = 1000$) được tiến hành dựa trên mô hình cuối cùng nhằm đánh giá xác suất đạt mục tiêu PK/PD của các chế độ liều khác nhau. **Kết quả:** Tổng cộng có 27 bệnh nhân và 61 mẫu nồng độ được ghi nhận trong mẫu nghiên cứu, với trung vị tuổi là 3,4 tuổi (IQR 2,1-7,8) và eGFR trung bình là $206,2 \pm 79,5$ mL/phút/1,73m². Mô hình cuối cùng có sai số dự đoán dạng tỷ lệ. Tuổi và eGFR được xác định có ảnh hưởng đáng kể đến Cl của vancomycin. Mô phỏng cho thấy liều 60mg/kg/ngày phù hợp cho bệnh nhân có eGFR < 90 mL/phút/1,73m², với bệnh nhân có chức năng thận cao hơn cần tăng liều lên 75 - 90mg/kg/ngày. **Kết luận:** Mô hình dược động học của vancomycin đã góp phần tối ưu hóa liều điều trị nhằm nâng cao khả năng đạt đích cho bệnh nhân nhi tại bệnh viện.

Từ khóa: Vancomycin, bệnh nhân nhi, dược động học quần thể, tối ưu hóa liều.

Summary

Objective: This study aimed to develop a population pharmacokinetic (popPK) model for vancomycin in pediatric patients at Vinmec International Hospital and propose the optimal dosage regimen. **Subject and method:** Pediatric patients who received vancomycin for ≥ 48 hours and had at least one steady-state concentration were included. PopPK modeling was performed using Monolix2021R2 with a one-compartment model and first-order kinetics to estimate clearance (Cl) and volume of distribution (Vd). The individual parameters Cl, Vd was a log-normal distribution within the population. Prior to exploring potential covariates, these parameters were scaled by weight using an allometric approach. Monte Carlo simulation ($n = 1000$) was conducted to evaluate the probability of PK/PD target attainment for different dosing regimens. **Result:** Twenty-seven patients and 61

Ngày nhận bài: 30/7/2025, ngày chấp nhận đăng: 20/10/2025

* Tác giả liên hệ: thanhnga.hup@gmail.com - Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec

vancomycin concentrations were analysed. Median age was 3.4 years (IQR 2.1-7.8) and mean baseline eGFR was $206.2 \pm 79.5 \text{ mL/min/1.73m}^2$. The final model with proportional residual error adequately described vancomycin pharmacokinetics. Age and eGFR were significant covariates for CI vancomycin. Simulations suggested that 60mg/kg/day was sufficient for patients with $\text{eGFR} < 90 \text{ mL/min/1.73m}^2$, while higher doses (75 - 90mg/kg/day) may be required for those with normal or increased renal function. *Conclusion:* The developed vancomycin popPK model facilitated optimized vancomycin dosing in pediatric patients at the hospital.

Keywords: Vancomycin, pediatric patients, population pharmacokinetics, dose optimization.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vancomycin là kháng sinh được khuyến cáo đầu tay trong điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn Gram dương kháng thuốc, đặc biệt với các chủng tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA). Trong điều trị nhiễm khuẩn MRSA nghiêm trọng, các nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra mục tiêu AUC/MIC trong khoảng 400 - 600 mg.h/L là thông số phản ánh khả năng đạt hiệu quả diệt khuẩn của thuốc và hạn chế độc tính^{1, 2}. Hướng dẫn đồng thuận cập nhật năm 2020 của các hiệp hội chuyên môn Hoa Kỳ cũng khuyến cáo về cách thức giám sát điều trị (TDM)¹. Theo đó, việc theo dõi điều trị dựa trên giá trị AUC có thể sử dụng 2 điểm nồng độ và công thức được động học bậc 1 hoặc sử dụng 1-2 điểm nồng độ để tính AUC dựa trên phần mềm áp dụng thuật toán Bayes^{1, 3}. Phương pháp Bayes được ưu tiên hơn trên bệnh nhân nhi do giảm được số lần lấy máu, tuy nhiên cần có mô hình được động học quần thể sẵn có làm mô hình tiên nghiệm và thẩm định phần mềm trước khi áp dụng trên thực hành lâm sàng¹.

Trên thế giới đã có nhiều mô hình được động học quần thể vancomycin được công bố⁴⁻⁶. Tại Việt Nam, dữ liệu về động học quần thể vancomycin trên bệnh nhân nhi còn hạn chế và có thể mang tính đặc trưng cho từng đơn vị điều trị, cần thiết phải tiến hành thẩm định tính phù hợp trên quần thể bệnh nhân của chúng tôi trước khi áp dụng⁷. Do đó, để có mô hình được động học quần thể vancomycin phù hợp nhất trên đối tượng bệnh nhân định hướng áp dụng, nghiên cứu này được tiến hành nhằm xây dựng mô hình trên chính dữ liệu TDM của bệnh nhân tại bệnh viện. Trên cơ sở đó từng bước tối ưu hóa liều dùng ban đầu thông qua đánh giá khả năng đạt đích PK/PD, tích hợp phần mềm ứng dụng phương pháp

Bayes cho hiệu chỉnh liều cũng như quản lý sử dụng hợp lý kháng sinh này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Bệnh nhân nhi từ 1 tháng đến ≤ 16 tuổi điều trị nội trú có chỉ định truyền tĩnh mạch vancomycin và định lượng nồng độ thuốc trong máu. Loại trừ các trường hợp có can thiệp tuần hoàn ngoài cơ thể như lọc máu, ECMO trong quá trình sử dụng vancomycin hoặc sử dụng vancomycin < 24 giờ do các nguyên nhân như chỉ định dự phòng phẫu thuật, phản ứng dị ứng trong vòng 24 giờ đầu.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu tiến cứu, xây dựng mô hình được động học quần thể dựa trên dữ liệu thu thập và mô phỏng khả năng đạt đích PK/PD của các chế độ liều khác nhau. Dữ liệu được thu thập tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec trong khoảng thời gian từ tháng 8/2020 đến tháng 8/2021. Bệnh nhân được chỉ định lấy 2 mẫu máu bao gồm nồng độ C1 (sau khi kết thúc truyền 1-4 giờ) và nồng độ C2 (trong vòng 30 phút trước khi truyền liều tiếp theo).

Xây dựng và thẩm định mô hình popPK theo phương pháp mô hình hóa ảnh hưởng hỗn hợp phi tuyến tính trên phần mềm Monolix2021R2⁸. Lựa chọn mô hình 1 ngăn, thải trừ bậc 1, phân bố của các thông số dưới dạng log-chuẩn và tiến hành khảo sát sai số dự đoán của mô hình với dạng tỷ lệ, cộng và cộng kết hợp tỷ lệ. Tiêu chí lựa chọn mô hình thông qua chỉ số thống kê BICc trên phần mềm là nhỏ nhất. Các thông số được hiệu chỉnh theo cân nặng của người bệnh^{4,9}. Tiến hành khảo sát các yếu tố ảnh hưởng (YTAH) như tuổi, giới tính, creatinin, eGFR theo công thức Schwartz đến các thông số

được động học theo phương pháp COSSAC để xác định mô hình cuối cùng ¹⁰. Tiêu chí lựa chọn yếu tố

dựa trên mức giảm Δ -2LL giữa các mô hình tối thiểu 6,64 ($p < 0,01$) ¹⁰. Phương trình biểu diễn cụ thể:

$$Cl \text{ (L/h)} = Cl_{pop} \cdot WT^{0,75} \cdot \left(\frac{YTAH}{\text{Trung vị}_{YTAH}} \right)^{\beta_{YTAH}} \cdot e^{\eta_{Cl}}$$

$$Vd \text{ (L)} = Vd_{pop} \cdot WT \cdot \left(\frac{YTAH}{\text{Trung vị}_{YTAH}} \right)^{\beta_{YTAH}} \cdot e^{\eta_{Vd}}$$

Trong đó, Cl độ thanh thải, Vd thể tích phân bố, pop là thông số đại diện cho quần thể, WT cân nặng, β_{YTAH} là hệ số ảnh hưởng của yếu tố.

Mô hình cuối cùng được thẩm định nội thông qua biểu đồ khớp nồng độ dự đoán bởi thông số quần thể và thông số cá thể với nồng độ thực đo, biểu đồ pcVPC giữa dữ liệu quan sát và dữ liệu dự đoán qua lấy mẫu ngẫu nhiên và mô phỏng 1000 lần. Tiêu chí ít các điểm ngoại lai nằm ngoài khoảng dự đoán cho thấy tính khớp tốt của mô hình ¹¹.

Mô phỏng PK/PD được tiến hành theo phương pháp Monte Carlo trên phần mềm Simulx2021R2,⁸ lấy mẫu ngẫu nhiên từ quần thể 1000 lần trên các bệnh nhân có đặc điểm khác nhau (dựa trên YTAH được ghi nhận trong mô hình cuối cùng). Tiến hành phân tích khả năng đạt đích liên quan đến hiệu quả ($AUC \geq 400\text{mg.h/L}$) và an toàn ($AUC \leq 600\text{mg.h/L}$) của các chế độ liều (dao động từ 45-100mg/kg/ngày) với giả định MIC vancomycin $\leq$

1mg/L¹. Chế độ liều tối ưu được đề xuất dựa trên khả năng đạt đích hiệu quả $AUC/MIC \geq 400$ từ 90% và an toàn ($AUC/MIC < 600$) ở mức từ 75% ¹².

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trong khuôn khổ đề tài cấp cơ sở, đã được Hội đồng đạo đức thông qua theo Quyết định số 73/2020/QĐ-VMEC ngày 05/08/2020.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm bệnh nhân và đặc điểm nồng độ vancomycin

Nghiên cứu thu thập tổng cộng 27 bệnh nhân và 61 mẫu nồng độ. Các đặc điểm về bệnh nhân, sử dụng vancomycin và định lượng nồng độ được trình bày tại Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân và đặc điểm nồng độ vancomycin

Chỉ tiêu nghiên cứu	Kết quả
Đặc điểm bệnh nhân	
Tuổi (năm) - trung vị (tứ phân vị)	3,4 (2,1-7,8)
Giới tính nam (%)	15 (55,6)
Creatinin huyết thanh nền (mg/dL) - trung vị (tứ phân vị)	0,31 (0,23-0,41)
Mức lọc cầu thận nền eGFR (mL/phút/1,73m ²) - trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn	206,2 $\pm$ 79,5
Đặc điểm sử dụng vancomycin và định lượng nồng độ	
Bệnh nhân sử dụng liều nạp (%)	12 (44,4)
Liều nạp (mg/kg) - trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn	25,3 $\pm$ 1,9
Liều duy trì (mg/kg/ngày) - trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn	57,9 $\pm$ 8,1
Khoảng đưa liều (%)	
8 giờ	23 (85,2)
Khác (6 giờ, 12 giờ)	4 (14,8)

Chỉ tiêu nghiên cứu	Kết quả
Thời gian truyền (giờ) - trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn	2,0 $\pm$ 0,4
Thời gian lấy mẫu C1 (giờ) - trung vị (tứ phân vị)	3,5 (3,0-3,9)
Nồng độ thuốc C1 (mg/L) - trung vị (tứ phân vị)	18,7 (15,4-22,8)
Thời gian lấy mẫu C2 (giờ) - trung vị (tứ phân vị)	7,5 (7,38-7,51)
Nồng độ thuốc C2 (mg/L) - trung vị (tứ phân vị)	7,0 (5,1-8,4)

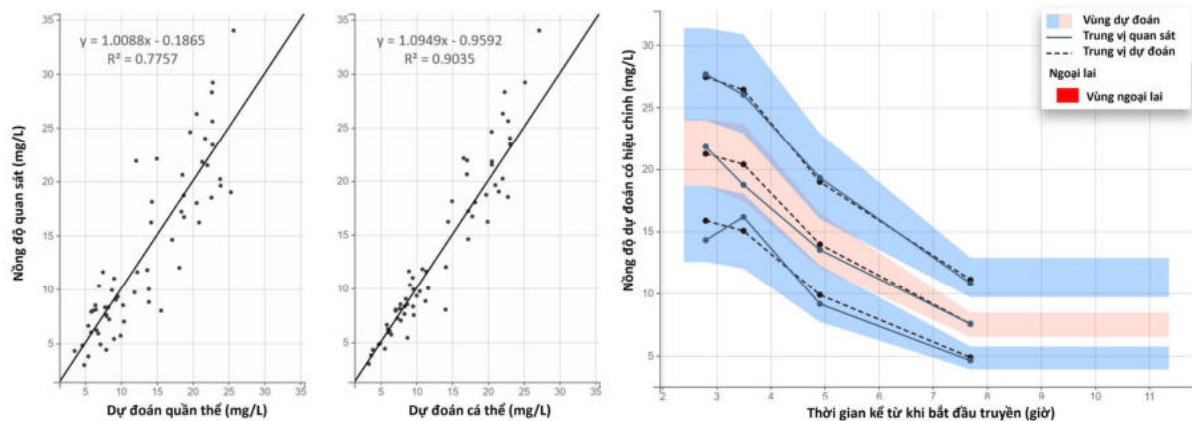
Bệnh nhân tham gia nghiên cứu có độ tuổi tương đối dao động với trung vị 3,4 tuổi (tứ phân vị 2,1-7,8), chức năng thận nền thải nhanh. Trung bình mức liều duy trì ban đầu là 57,9 mg/kg/ngày, chủ yếu được dùng với khoảng đưa liều mỗi 8 giờ. Thời gian lấy mẫu lần 1 và lần 2 giữa các bệnh nhân dao động không quá lớn, tuy nhiên nồng độ khá biến thiên.

3.2. Đặc điểm mô hình dược động học quần thể vancomycin

Bảng 2. Mô hình dược động học quần thể vancomycin

Thông số	Mô hình cơ bản		Mô hình cuối cùng		Kết quả bootstrap (n = 1000)
	Giá trị	RSE (%)	Giá trị	RSE (%)	Trung vị (95%CI)
Thông số quần thể					
Cl _{pop} (L/h/kg)	0,32	4,55	0,32	4,15	0,32 (0,29 - 0,34)
$\beta_{\text{Age_Cl}}$	-	-	0,081	44,1	0,087 (-0,0059 - 0,16)
$\beta_{\text{eGFR_Cl}}$	-	-	0,35	28,5	0,36 (0,12 - 0,65)
Vd _{pop} (L/kg)	0,67	6,45	0,67	9,42	0,67 (0,58 - 0,8)
Dao động cá thể					
%CV (Cl)	20,2	18,5	13,05	24,5	11,0 (2,9 - 18,0)
%CV (Vd)	8,41	46,8	9,8	34,9	9,0 (4,0 - 20,0)
Sai số dự đoán					
b	0,18	13,3	0,19	13,4	0,19 (0,13 - 0,25)
Age tuổi, eGFR mức lọc cầu thận, CV hệ số biến thiên, b sai số dạng tỷ lệ, RSE là sai số chuẩn tương đối, CI khoảng tin cậy					
$Cl = Cl_{\text{pop}} \cdot (WT)^{0,75} \cdot \left(\frac{\text{Age}}{3,48} \right)^{0,081} \cdot \left(\frac{\text{eGFR}}{194,5} \right)^{0,35} \cdot e^{\eta_{\text{Cl}}}$					
$Vd = Vd_{\text{pop}} \cdot WT \cdot e^{\eta_{\text{Vd}}}$					

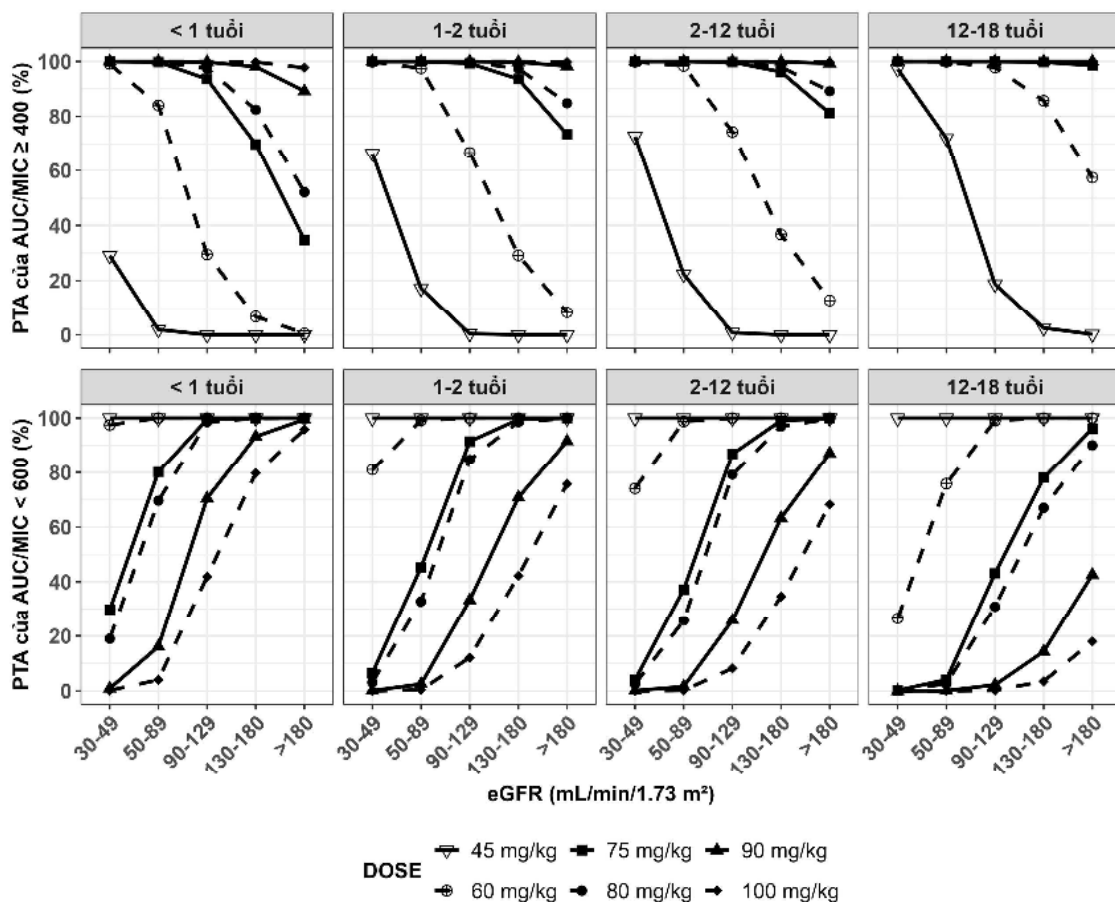
Phân tích cho thấy mô hình dược động học cuối cùng của vancomycin là mô hình 1 ngăn, sai số dự đoán dạng tỷ lệ, có mô tả biến thiên giữa các cá thể đối với cả 2 thông số Cl và Vd. Giá trị Cl và Vd trung bình của quần thể lần lượt là 0,32L/h/kg và 0,67L/kg. Biến thiên giữa các cá thể của Cl ban đầu là 20,2%. Sau khi đưa các yếu tố tuổi và mức lọc cầu thận của bệnh nhân vào phương trình biểu diễn mối quan hệ với Cl, giá trị biến thiên không giải thích được chỉ còn 13,05%.



Hình 1. Biểu đồ GOF thể hiện mức độ khớp giữa nồng độ dự đoán bởi thông số quần thể và thông số cá thể với nồng độ thực đo (trái) và biểu đồ pcVPC (phải)

Kết quả thẩm định nội mô hình thông qua biểu đồ GOF cho thấy khả năng dự đoán nồng độ tương đối tốt với các điểm phân bố đều hai phía và nằm tập trung xung quanh đường thẳng $y = x$. Bên cạnh đó, biểu đồ pcVPC cũng thể hiện các phân vị của nồng độ dự đoán tiệm cận với phân vị của nồng độ thực đo và hầu hết dữ liệu quan sát đều nằm trong khoảng tin cậy 95% của dữ liệu dự đoán bởi mô phỏng.

3.3. Kết quả phân tích khả năng đạt đích PK/PD và đề xuất chế độ liều



Hình 2. Khả năng đạt đích hiệu quả (trên) và an toàn (dưới) của các mức liều khác nhau

Khả năng đạt đích AUC vancomycin tăng lên ở độ tuổi lớn hơn và giảm mạnh khi mức lọc cầu thận tăng. Mức liều ban đầu đang được sử dụng cho đa số bệnh nhân nhi (60mg/kg/ngày) không đạt đích $AUC \geq 400\text{mg.h/L}$ ở hầu hết các bệnh nhân có eGFR $> 90\text{mL/phút/1,73m}^2$, trong khi mức liều 75-90mg/kg/ngày có thể duy trì khả năng đạt đích $AUC \geq 400\text{mg.h/L}$ với các đối tượng này.

IV. BÀN LUẬN

Quần thể bệnh nhân nhi là quần thể đặc biệt, những thay đổi sinh lý trong quá trình phát triển của trẻ đi kèm với những thay đổi bệnh lý, tình trạng sử dụng thuốc và các can thiệp phức tạp trong quá trình điều trị có thể ảnh hưởng đến dược động học của các kháng sinh, trong đó có vancomycin. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã được tiến hành nhằm xác định các yếu tố ảnh hưởng đến dược động học của thuốc thông qua xây dựng mô hình dược động học quần thể. Tuy nhiên việc lựa chọn mô hình thích hợp hỗ trợ cho ra quyết định liều trên lâm sàng với quần thể ở đơn vị khác có thể tương đối phức tạp. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng dữ liệu nồng độ thuốc - thời gian thu thập từ hoạt động giám sát nồng độ thuốc trong máu đã được triển khai thường quy tại bệnh viện, điều này giúp giảm thiểu bước thẩm định ngoại mô hình, đồng thời thu được mô hình phù hợp trên chính đối tượng bệnh nhân cần định hướng áp dụng. Bên cạnh đó với ưu điểm của phương pháp mô hình hóa ảnh hưởng hỗn hợp phi tuyến tính, phân tích dược động học có thể sử dụng chương trình lấy mẫu hạn chế thay cho việc lấy mẫu dày (nhiều mẫu/1 khoảng đưa liều) để ước tính các thông số, được coi là phù hợp với bệnh nhân nhi cần hạn chế can thiệp xâm lấn.

Đa số các nghiên cứu trên thế giới lựa chọn mô hình 1 ngăn để mô tả các thông số dược động học. Nguyên nhân có thể do chương trình lấy mẫu hạn chế (số lượng ít các mẫu nồng độ đỉnh trong vòng 1 giờ sau khi truyền vancomycin) dẫn đến không mô tả đầy đủ được giai đoạn phân bố cần thiết ở mô hình 2 ngăn. Nghiên cứu của chúng tôi cũng không ngoại lệ, mặc dù vậy các giá trị ước tính đều có sai số chuẩn tương đối thấp ($RSE < 50\%$), cho thấy kết quả

là đáng tin cậy. Sự thay đổi dược động học ở trẻ bắt nguồn từ sự thay đổi sinh lý với nguyên nhân chính là thay đổi kích thước cơ thể (cân nặng, lượng nước) và thay đổi về chức năng của các cơ quan (thận) theo thời gian (tuổi). Chính vì vậy nghiên cứu đưa các yếu tố này vào đánh giá mức độ ảnh hưởng lên các thông số độ thanh thải và thể tích phân bố của vancomycin, một kháng sinh điển hình thân nước và thải trừ chủ yếu qua thận. Tương tự như các nghiên cứu khác, chúng tôi thực hiện điều chỉnh các thông số của mô hình theo giá trị cân nặng của trẻ với hệ số ảnh hưởng cố định là 0,75 với CI (phản ánh thực tế là tốc độ chuyển hóa không tăng tuyến tính theo cân nặng) và 1 với Vd (thể tích phân bố gần như tăng tuyến tính với khối lượng cơ thể)^{4,9}. Điều này giúp ước tính chính xác hơn trên các đối tượng có thể trạng khác nhau. Tuổi và mức lọc cầu thận theo công thức Schwartz được ghi nhận có ảnh hưởng đến độ thanh thải thuốc, tương tự như các nghiên cứu trên thế giới^{4,5,7}. Trong nghiên cứu của tác giả Le và cộng sự (2014) khi phân tích mối tương quan giữa thanh thải vancomycin và mức lọc cầu thận theo các công thức khác nhau, kết quả cũng cho thấy độ thanh thải vancomycin có tương quan tốt nhất với eGFR theo công thức Schwartz hoặc Traub hiệu chỉnh⁶. Do đó, eGFR theo công thức Schwartz được tích hợp trong mô hình có thể phù hợp để áp dụng trong thực hành lâm sàng nhằm tối ưu hóa liều vancomycin. Giá trị độ thanh thải vancomycin trung bình trên quần thể là 0,32L/h/kg, cao hơn so với một số nghiên cứu có điều chỉnh thông số theo cân nặng như nghiên cứu của Le và cộng sự (0,248-0,258L/h/kg)^{4,5}. Nguyên nhân có thể do bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có mức lọc cầu thận cao hơn, nồng độ creatinin huyết thanh thấp hơn (trung vị 0,31 so với 0,37 và 0,4mg/dL). Giá trị thể tích phân bố trung bình trên quần thể là 0,67L/kg, khá tương đồng so với các nghiên cứu trước đó (0,636-0,644L/kg)^{4,5}. So với mô hình dược động học cơ bản, dao động của CI giữa các cá thể đã giảm đáng kể từ 20,2% xuống 13,05% ở mô hình cuối cùng. Sai số dự đoán có thể được đánh giá trực quan thông qua biểu đồ khớp giữa nồng độ dự đoán và nồng độ thực đo. Nhìn chung mô hình thể

hiện tính khớp tốt với hệ số xác định R^2 lần lượt là 0,7757 và 0,9035.

Về phân tích khả năng đạt đích PK/PD, nghiên cứu tiến hành mô phỏng các chế độ liều trên các nhóm bệnh nhân có chức năng thận khác nhau với từng độ tuổi. Ở các nhóm bệnh nhân có chức năng thận suy giảm đến trung bình (30-49 và 50-89mL/phút), mức liều được sử dụng chủ yếu 60mg/kg/ngày, ngoại trừ nhóm < 1 tuổi (50-89mL/phút) có thể sử dụng liều lên tới 75 mg/kg/ngày và nhóm 12-18 tuổi (30 - 49mL/phút) chỉ cần sử dụng 45mg/kg/ngày. Trong khi đó với nhóm có chức năng thận bình thường (90-130mL/phút) hoặc tăng thanh thải thận (> 130mL/phút), mức liều cần sử dụng đa phần đều từ 75mg/kg/ngày. Nhóm bệnh nhân < 1 tuổi có tăng thanh thải thận cần sử dụng mức liều lên tới 90-100mg/kg/ngày. So với các nghiên cứu đã công bố, kết quả của chúng tôi có một số điểm tương đồng. Cụ thể nghiên cứu của Wang và cộng sự trên bệnh nhân nhi 1 tháng đến 16 tuổi cho thấy mức liều 50mg/kg/ngày giúp đạt mục tiêu AUC khoảng 86% ở nhóm eGFR 30-59mL/phút, liều 60mg/kg/ngày chỉ giúp đạt đích 70% và 64% ở nhóm có eGFR lần lượt là 60-89 và > 90mL/phút¹³. Do vậy cần tăng liều lên mức 75mg/kg/ngày trở lên để đảm bảo hiệu quả trên các nhóm bệnh nhân này. Giá trị AUC ≤ 600 mg.h/L được lựa chọn trong nghiên cứu làm ngưỡng đảm bảo an toàn, giảm thiểu độc tính trên thận trong quá trình sử dụng vancomycin. Giá trị này cũng đã được đề cập trong hướng dẫn của các hiệp hội chuyên môn Hoa Kỳ và các nghiên cứu dược động học khác trên thế giới¹. Theo kết quả mô phỏng, đa phần các chế độ liều lựa chọn đều đảm bảo an toàn trên khoảng 75% bệnh nhân. Điều này góp phần giúp đảm bảo độ tin cậy khi áp dụng chế độ liều đề xuất nhằm nâng cao khả năng đạt đích ban đầu. Tuy nhiên, cũng cần lưu ý trong quá trình điều trị, bệnh nhân có thể có những thay đổi bất thường khác, do đó cần tiến hành TDM sớm cũng như theo dõi chức năng thận thường xuyên để đảm bảo cân bằng đồng thời lợi ích và nguy cơ trên người bệnh. Ngoài ra, một trong những hạn chế của nghiên cứu là cỡ mẫu còn ít. Do vậy, cần có thêm các nghiên

cứu trong tương lai để đánh giá hiệu quả đạt đích và an toàn đối với các chế độ liều này.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã xây dựng mô hình dược động học quần thể vancomycin phù hợp cho bệnh nhân nhi tại bệnh viện. Các dữ liệu được mô tả thông qua mô hình 1 ngăn, với yếu tố tuổi, chức năng thận, cân nặng được tích hợp và giải thích cho mức độ biến thiên của thông số dược động học giữa các cá thể. Các mô phỏng dựa trên mô hình bước đầu gợi ý chế độ liều tại đơn vị, trong đó mức liều 60mg/kg/ngày được áp dụng cho các đối tượng có chức năng thận < 90mL/phút và 75-90mg/kg/ngày cho nhóm từ 90mL/phút và tăng thanh thải thận.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. 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. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036>.
2. Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC et al (2004) *Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with Staphylococcus aureus lower respiratory tract infections*. Clin Pharmacokinet 43(13): 925-942. <https://doi.org/10.2165/00003088-200443130-00005>.
3. Bauer LA (2001) *Applied Clinical Pharmacokinetics*: McGraw-Hill/Appleton & Lange.
4. Le J, Bradley JS, Murray W et al (2013) *Improved vancomycin dosing in children using area under the curve exposure*. Pediatr Infect Dis J 32(4): 155-163. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318286378e>.
5. Le J, Ngu B, Bradley JS et al (2014) *Vancomycin monitoring in children using bayesian estimation*. Ther Drug Monit 36(4): 510-518. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000039>.
6. Le J, Vaida F, Nguyen E et al (2014) *Population-Based Pharmacokinetic Modeling of Vancomycin in*

- Children with Renal Insufficiency*. J Pharmacol Clin Toxicol 2(1): 1017-1026.
7. Le Ba Hai, Phung Chi Kien, Nguyen Thi Dua et al, *Population Pharmacokinetic Modeling and Convenient Sampling of Midpoint Concentration for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin in Vietnamese Pediatric Patients*. Pharm Sci Asia. 51(3): 241-249.
 8. Lixoft SAS (2021) *Monolix version 2021R2*. Retrieved, from <http://lixoft.com/products/monolix/>.
 9. Anderson BJ, Allegaert K, Holford NH (2006) *Population clinical pharmacology of children: modelling covariate effects*. Eur J Pediatr. Dec 165(12): 819-829. <https://doi.org/10.1007/s00431-006-0189-x>.
 10. Ayral G, Si Abdallah JF, Magnard C et al (2021) *A novel method based on unbiased correlations tests for covariate selection in nonlinear mixed effects models: The COSSAC approach*. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 10(4): 318-329. <https://doi.org/10.1002/psp4.12612>.
 11. Nguyen TH, Mouksassi MS, Holford N et al (2017) *Model Evaluation of Continuous Data Pharmacometric Models: Metrics and Graphics*. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 6(2): 87-109. <https://doi.org/10.1002/psp4.12161>.
 12. European Medicines Agency (2016) *Guideline on the use of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in the development of the antimicrobial products*.
 13. Wang Y, Gao P, Zhang H et al (2019) *How Much Vancomycin Dose Is Enough For The MRSA Infection in Pediatric Patients With Various Degrees of Renal Function?* Iran J Pharm Res. Spring 18(2): 995-1009. <https://doi.org/10.22037/ijpr.2019.1100654>.