

# Phân tích kết quả hiệu chỉnh liều vancomycin theo AUC trên bệnh nhân người lớn tại Bệnh viện Phổi Trung ương

## Analysis of the implementation of an AUC-guided vancomycin dosing protocol in adult patients at the National Lung Hospital

Vương Thảo Ngân<sup>1</sup>, Lại Quang Phương<sup>1</sup>,  
Nguyễn Thị Cúc<sup>2</sup>, Đinh Thu Hương<sup>1</sup>, Lê Thùy Dương<sup>1</sup>,  
Nguyễn Đức Hoàng Anh<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Thúy<sup>1</sup>,  
Nguyễn Thị Thủy<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Bích Ngọc<sup>1</sup>,  
Đinh Văn Lượng<sup>1</sup>, Nguyễn Hoàng Anh<sup>2</sup>,  
Vũ Đình Hòa<sup>2</sup>, Đỗ Ngọc Tuấn<sup>3</sup>, và Hoàng Hải Linh<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Phổi Trung ương,

<sup>2</sup>Trường Đại học Dược Hà Nội,

<sup>3</sup>Công ty Cổ phần giải pháp công nghệ N2TP

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Phân tích kết quả triển khai quy trình giám sát nồng độ (TDM) và hiệu chỉnh liều vancomycin dựa trên AUC theo phương pháp Bayes và phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ không đạt đích AUC ( $< 400\text{mg}\cdot\text{h/L}$ ) ở lần định lượng đầu tiên. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả thông qua phân tích hồ sơ bệnh án của bệnh nhân điều trị nội trú trong thời gian từ tháng 01/2024 đến tháng 09/2024. Bệnh nhân  $\geq 18$  tuổi được chỉ định vancomycin truyền tĩnh mạch và TDM theo quy trình. Giá trị AUC ước đoán theo phương pháp Bayes thông qua phần mềm SmartDoseAI được sử dụng để hiệu chỉnh liều nhằm đạt đích AUC 400-600  $\text{mg}\cdot\text{h/L}$ . Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ không đạt đích AUC ( $< 400\text{mg}\cdot\text{h/L}$ ) theo phương pháp hồi quy logistic. **Kết quả:** Nghiên cứu ghi nhận 93 bệnh nhân, chủ yếu là nam giới (84,9%) với trung vị tuổi 64. Xác suất đạt đích tại lần TDM đầu tiên là 52,7%, tăng lên đáng kể sau khi hiệu chỉnh liều và TDM lần 2 với 83,5%. Có 69,9% bệnh nhân có ít nhất một lần định lượng đạt đích. Liều duy trì ban đầu thấp hơn so với khuyến cáo của quy trình là yếu tố độc lập làm tăng nguy cơ AUC  $< 400\text{mg}\cdot\text{h/L}$  (OR = 4,58;  $p=0,007$ ). **Kết luận:** Hiệu chỉnh liều vancomycin dựa trên AUC theo phương pháp Bayes giúp tăng khả năng đạt đích điều trị. Cần đảm bảo tuân thủ quy trình TDM và sử dụng mức liều duy trì ban đầu phù hợp để nâng cao khả năng đạt đích sớm.

**Từ khóa:** Vancomycin, TDM, AUC, Bayes.

### Summary

**Objective:** To evaluate the results of implementing the AUC-guided vancomycin dosing protocol through therapeutic drug monitoring (TDM) and the Bayesian method, and to identify factors associated with the risk of subtherapeutic (AUC  $< 400\text{mg}\cdot\text{h/L}$ ) at the initial measurement. **Subject and method:** This retrospective, descriptive study was conducted to analyze the medical records of patients who were hospitalized from January 2024 to September 2024. Adult patients ( $\geq 18$  years) receiving intravenous vancomycin underwent TDM following the hospital-approved protocol. The AUC estimated by the Bayesian method via SmartDoseAI software was utilized to adjust the dose with a target exposure of 400-600  $\text{mg}\cdot\text{h/L}$ . Independent predictors of subtherapeutic exposure were identified using logistic

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

\* Tác giả liên hệ: [hoanghailinh1010@gmail.com](mailto:hoanghailinh1010@gmail.com) -Trung tâm DI & ADR Quốc gia

regression. *Result:* A total of 93 patients were included, of whom 84.9% were male, with a median age of 64 years. The proportion of patients achieving the target AUC increased significantly from 52.7% at the first TDM to 83.5% after dose adjustment and re-assessment at the second TDM. Overall, 69.9% of patients attained the AUC target at least once during treatment. Logistic regression analysis indicated that an initial maintenance dose lower than the protocol recommendation was independently associated with a higher risk of subtherapeutic exposure (OR = 4.58,  $p=0.007$ ). *Conclusion:* Vancomycin dosing adjustment using the Bayesian approach substantially improved the probability of therapeutic target attainment. These findings emphasize the importance of adherence to the TDM protocol and appropriate initial dose to facilitate earlier target attainment.

*Keywords:* Vancomycin, TDM, AUC, Bayes.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vancomycin là kháng sinh quan trọng trong điều trị các nhiễm khuẩn gây ra bởi vi khuẩn Gram dương, đặc biệt là *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA) <sup>1</sup>. Sự biến thiên lớn về dược động học giữa các cá thể đã đặt ra thách thức cần phải tối ưu hóa điều trị nhằm nâng cao hiệu quả, an toàn, đồng thời hạn chế phát sinh đề kháng thuốc. Giám sát nồng độ thuốc trong máu (TDM) được coi là một trong những phương pháp hiệu quả để giải quyết vấn đề này và kiểm soát nồng độ thuốc trong phạm vi điều trị. Hiện nay, do sự phát triển của các kỹ thuật tính toán và công cụ hiệu chỉnh liều chính xác dựa trên mô hình, TDM vancomycin đã được khuyến cáo trực tiếp dựa trên diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) thay cho nồng độ đáy ( $C_{trough}$ ) <sup>2</sup>. Năm 2020, Hướng dẫn đồng thuận cập nhật về TDM vancomycin của các hiệp hội chuyên môn Hoa Kỳ cũng khuyến cáo ưu tiên áp dụng phương pháp Bayes để ước tính AUC chính xác và tin cậy, đặc biệt trong trường hợp hạn chế số mẫu định lượng <sup>3</sup>.

Bệnh viện Phổi Trung ương là bệnh viện chuyên khoa đầu ngành khu vực phía Bắc về bệnh lý liên quan đến phổi. Vancomycin được sử dụng tương đối phổ biến trong điều trị các loại nhiễm khuẩn, bao gồm cả nhiễm khuẩn hô hấp. Nhằm đảm bảo hiệu quả và an toàn cho bệnh nhân, quy trình giám sát nồng độ và hiệu chỉnh liều vancomycin đã được phê duyệt và bước đầu triển khai trong thực hành lâm sàng tại Bệnh viện. Nghiên cứu này được thực hiện với mục đích phân tích kết quả triển khai quy trình thông qua đánh giá tỷ lệ đạt đích AUC sau các lần hiệu chỉnh liều và xác định

các yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ không đạt đích AUC tại lần định lượng đầu tiên. Trên cơ sở đó, để xuất các biện pháp giúp tối ưu hóa việc sử dụng kháng sinh này tại bệnh viện.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 2.1. Đối tượng

Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên được chỉ định vancomycin truyền tĩnh mạch và giám sát nồng độ thuốc trong máu. Nghiên cứu loại trừ các trường hợp bệnh nhân có can thiệp tuần hoàn ngoài cơ thể như lọc máu, ECMO trong quá trình sử dụng vancomycin hoặc thiếu thông tin giờ lấy mẫu định lượng.

### 2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu hồi cứu, mô tả thông qua phân tích hồ sơ bệnh án của bệnh nhân điều trị nội trú từ tháng 01/2024 đến tháng 09/2024. Bệnh nhân được sử dụng vancomycin và TDM theo quy trình đã ban hành theo Quyết định số 1722/QĐ-BVPTƯ ngày 27/10/2023 với sự phối hợp chuyên môn giữa Dược sĩ lâm sàng, Bác sĩ điều trị và Điều dưỡng. Theo đó, liều nạp được chỉ định dựa trên cân nặng thực tế (kg) và chế độ liều duy trì ban đầu được chỉ định dựa trên độ thanh thải creatinin nền ước tính theo công thức Cockcroft-Gault <sup>4</sup>. Bệnh nhân được lấy một mẫu máu sau khi dùng thuốc ít nhất 24 giờ. Kết quả nồng độ thuốc sau đó được sử dụng để ước đoán giá trị AUC theo phương pháp Bayes thông qua phần mềm dược động học SmartDoseAI (<https://smartdose.ai/>). Các bệnh nhân được hiệu chỉnh liều (nếu cần) để đạt AUC mục tiêu trong khoảng 400-600mg.h/L (giả định MIC với vancomycin  $\leq 1$  mg/L).

Nghiên cứu tiến hành thống kê mô tả đặc điểm bệnh nhân, đặc điểm sử dụng vancomycin, kết quả hiệu chỉnh liều, giám sát biến cố trên thận. Các biến liên tục được kiểm chuẩn bằng phép kiểm định Kolmogorov-Smirnov hoặc Shapiro-Wilk. Các biến liên tục có phân phối chuẩn được mô tả bằng giá trị trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn (SD). Các biến liên tục có phân phối không chuẩn được mô tả bằng trung vị, khoảng tứ phân vị. Các biến định tính được mô tả theo số lượng và tỷ lệ %. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ không đạt đích AUC ( $< 400$  mg.h/L) ở lần định lượng đầu tiên bằng phương

pháp phân tích hồi quy logistic đa biến sử dụng phương pháp BMA nhằm lựa chọn mô hình chứa các biến có ảnh hưởng đến chỉ tiêu nghiên cứu. Các kết quả phân tích được biểu diễn dưới dạng tỷ số chênh (OR), khoảng tin cậy 95% (95% CI) và giá trị p.

Dữ liệu thu thập được lưu trữ trên phần mềm Microsoft Excel 365, xử lý thống kê mô tả, trực quan hóa dữ liệu và thống kê phân tích trên ngôn ngữ lập trình R phiên bản 4.2.0.

Biến cố trên thận được đánh giá theo tiêu chuẩn RIFLE<sup>5</sup>.

**Bảng 1. Tiêu chuẩn RIFLE đánh giá mức độ biến cố trên thận**

| Mức độ             | Tiêu chí xác định                                                          |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| R - nguy cơ        | Nồng độ creatinin tăng $\geq 50\%$ hoặc tốc độ lọc cầu thận giảm $> 25\%$  |
| I - tổn thương     | Nồng độ creatinin tăng $\geq 100\%$ hoặc tốc độ lọc cầu thận giảm $> 50\%$ |
| F - suy            | Nồng độ creatinin tăng $\geq 200\%$ hoặc tốc độ lọc cầu thận giảm $> 75\%$ |
| L - mất chức năng  | Cần điều trị thay thế thận trong thời gian $> 4$ tuần                      |
| E - giai đoạn cuối | Cần điều trị thay thế thận trong thời gian $> 3$ tháng                     |

### 2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện trong khuôn khổ đề tài cấp cơ sở, đã được Hội đồng đạo đức Bệnh viện thông qua theo Quyết định số 2870/QĐ-BVPTU.

## III. KẾT QUẢ

### 3.1. Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Nghiên cứu ghi nhận 93 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn, với các đặc điểm chính được trình bày tại Bảng 2.

**Bảng 2. Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu**

| Chỉ tiêu nghiên cứu                                                                                                                                                               | Kết quả (n = 93)* |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <b>Đặc điểm chung</b>                                                                                                                                                             |                   |
| Tuổi (năm)                                                                                                                                                                        | 64 [50 - 70]      |
| Giới tính nam                                                                                                                                                                     | 79 (84,9)         |
| Cân nặng (kg)                                                                                                                                                                     | 55 [50 - 60]      |
| Khoa/trung tâm điều trị                                                                                                                                                           |                   |
| Khoa Hô hấp                                                                                                                                                                       | 49 (52,7)         |
| Khoa Cấp cứu                                                                                                                                                                      | 13 (14,0)         |
| Khoa Hồi sức tích cực                                                                                                                                                             | 7 (7,5)           |
| Khoa Ngoại tổng hợp                                                                                                                                                               | 7 (7,5)           |
| Các khoa khác (khoa Bệnh phổi mạn tính; khoa Lao hô hấp; khoa Bệnh phổi nghề nghiệp; Khoa Hô hấp 2; Khoa Nội tổng hợp; Khoa Gây mê hồi sức; Trung tâm Ghép phổi; Khoa Ung bướu 2) | 17 (18,3)         |

| Chỉ tiêu nghiên cứu                                                                                                                                                                                                                          | Kết quả (n = 93)*  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Độ thanh thải creatinin nền (mL/phút)                                                                                                                                                                                                        | 67,9 [51,7 - 92,1] |
| Đặc điểm nhiễm khuẩn                                                                                                                                                                                                                         |                    |
| Viêm phổi                                                                                                                                                                                                                                    | 75 (80,6)          |
| Nhiễm khuẩn huyết                                                                                                                                                                                                                            | 14 (15,0)          |
| Áp xe/mủ màng phổi                                                                                                                                                                                                                           | 8 (8,6)            |
| Nhiễm khuẩn xương khớp                                                                                                                                                                                                                       | 4 (4,3)            |
| Nhiễm khuẩn da/mô mềm                                                                                                                                                                                                                        | 3 (3,2)            |
| Khác (viêm màng não, áp xe khác, nhiễm trùng bàn chân, nhiễm trùng vết mổ)                                                                                                                                                                   | 8 (8,6)            |
| Bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn                                                                                                                                                                                                                    | 5 (5,4)            |
| Bệnh nhân có sử dụng thuốc đồng thời làm tăng nguy cơ độc tính trên thận <sup>#</sup>                                                                                                                                                        | 66 (71,0)          |
| Dùng một thuốc                                                                                                                                                                                                                               | 27 (29,0)          |
| Phối hợp nhiều thuốc                                                                                                                                                                                                                         | 39 (42,0)          |
| <b>Đặc điểm vi sinh</b>                                                                                                                                                                                                                      |                    |
| Bệnh nhân có kết quả xét nghiệm vi khuẩn dương tính                                                                                                                                                                                          | 34 (36,6)          |
| Các chủng vi khuẩn phân lập được (n = 34)                                                                                                                                                                                                    |                    |
| Vi khuẩn Gram dương                                                                                                                                                                                                                          | 23 (67,6)          |
| <i>Staphylococcus aureus</i>                                                                                                                                                                                                                 | 18 (52,9)          |
| Vi khuẩn Gram dương khác ( <i>E. faecium</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>S. haemolyticus</i> )                                                                                                                                                 | 5 (14,7)           |
| Vi khuẩn Gram âm                                                                                                                                                                                                                             | 11 (32,4)          |
| Đặc điểm MIC với vancomycin của các chủng tụ cầu                                                                                                                                                                                             |                    |
| 1 < MIC ≤ 2mg/L                                                                                                                                                                                                                              | 7 (38,9)           |
| MIC ≤ 1mg/L                                                                                                                                                                                                                                  | 9 (50,0)           |
| Không xác định                                                                                                                                                                                                                               | 2 (11,1)           |
| <b>Đặc điểm kết quả điều trị khi ra viện</b>                                                                                                                                                                                                 |                    |
| Thời gian nằm viện (ngày)                                                                                                                                                                                                                    | 19 [13 - 26]       |
| Kết quả ra viện                                                                                                                                                                                                                              |                    |
| Đỡ/giảm                                                                                                                                                                                                                                      | 66 (71,0)          |
| Không thay đổi                                                                                                                                                                                                                               | 11 (11,8)          |
| Nặng hơn/xin về/tử vong                                                                                                                                                                                                                      | 16 (17,2)          |
| * Kết quả được trình bày ở dạng số lượng (tỷ lệ %) và trung vị [khoảng tứ phân vị]                                                                                                                                                           |                    |
| <sup>#</sup> Các thuốc sử dụng đồng thời làm tăng nguy cơ độc tính trên thận: kháng sinh aminoglycosid, piperacillin/tazobactam, amphotericin B, colistin, thuốc lợi tiểu furosemid, NSAIDs, thuốc cản quang đường tĩnh mạch, thuốc vận mạch |                    |

Bệnh nhân tham gia nghiên cứu có trung vị tuổi cao (64 tuổi), phần lớn điều trị tại khoa Hô hấp (52,7%). Tất cả đều được đánh giá chức năng thận nền với trung vị độ thanh thải creatinin là 67,9mL/phút. Viêm phổi là bệnh cảnh nhiễm khuẩn phổ biến nhất với tỷ lệ ghi nhận là 80,6%. Có 71,0% bệnh nhân sử dụng đồng thời ít nhất một thuốc có nguy cơ độc tính trên thận trong quá trình điều trị với vancomycin. Đáng chú ý, có đến 42,0% bệnh nhân sử dụng đồng thời nhiều loại thuốc có nguy cơ độc tính trên thận.

Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều được xét nghiệm định danh vi khuẩn, trong đó, 36,6% bệnh nhân cho kết quả nuôi cấy dương tính. Trong số các chủng vi khuẩn Gram dương phân lập được, *S. aureus*

chiếm tỷ lệ lớn nhất với 52,9%. Trong số 16 chủng *S. aureus* được xác định MIC với vancomycin (phương pháp E-test), 9 chủng có MIC  $\leq$  1mg/L và 7 chủng có MIC  $>$  1mg/L.

Về kết quả điều trị, nghiên cứu ghi nhận trung vị thời gian nằm viện tương đối dài (19 ngày), phần lớn bệnh nhân ra viện với kết quả đỡ/giảm (71,0%).

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

Đặc điểm sử dụng và giám sát điều trị vancomycin được trình bày trong Bảng 3.

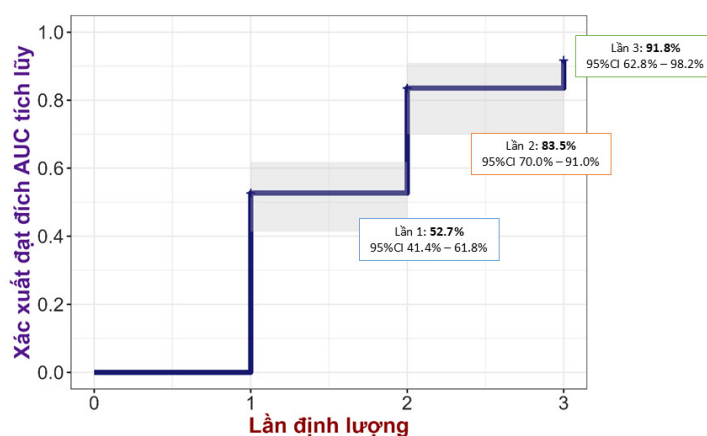
**Bảng 3. Đặc điểm sử dụng và giám sát điều trị vancomycin**

| Chỉ tiêu nghiên cứu                                                                                                | Kết quả (n = 93)*     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>Đặc điểm sử dụng vancomycin</b>                                                                                 |                       |
| Bệnh nhân được chỉ định liều nạp                                                                                   | 93 (100)              |
| Liều nạp (mg/kg)                                                                                                   | 25,0 [23,4 - 27,8]    |
| Liều duy trì ban đầu (mg/ngày)                                                                                     | 2000 [1500 - 2000]    |
| Mức liều duy trì so với khuyến cáo của quy trình                                                                   |                       |
| Thấp hơn                                                                                                           | 21 (22,6)             |
| Phù hợp                                                                                                            | 52 (55,9)             |
| Cao hơn                                                                                                            | 20 (21,5)             |
| Thời gian sử dụng vancomycin (ngày)                                                                                | 10 [7 - 14]           |
| <b>Đặc điểm TDM vancomycin</b>                                                                                     |                       |
| Thời gian từ khi bắt đầu sử dụng tới khi lấy mẫu định lượng lần đầu (ngày)                                         | 1,5 [1 - 2,5]         |
| Số mẫu định lượng trên 1 bệnh nhân                                                                                 | 1,5 $\pm$ 0,7         |
| Giá trị AUC tại lần định lượng đầu tiên (n = 93)                                                                   | 518 [398,0 - 590,0]   |
| Giá trị AUC tại lần định lượng thứ 2 (n = 31)                                                                      | 529 [443,5 - 600,5]   |
| Giá trị AUC tại lần định lượng thứ 3 (n = 10)                                                                      | 523,5 [464,0 - 596,0] |
| Tỷ lệ bệnh nhân có ít nhất một lần định lượng đạt đích                                                             | 65 (69,9)             |
| <b>Đặc điểm về biến cố trên thận trong quá trình sử dụng vancomycin</b>                                            |                       |
| Bệnh nhân xuất hiện biến cố trên thận                                                                              | 6 (6,5)               |
| Thời gian khởi phát biến cố trên thận (ngày)                                                                       | 6,0 [5,0 - 8,5]       |
| Phân loại mức độ biến cố theo thang RIFLE (n = 6)                                                                  |                       |
| Nguy cơ (Risk)                                                                                                     | 5 (83,3)              |
| Tổn thương (Injury)                                                                                                | 1 (16,7)              |
| * Kết quả được trình bày ở dạng số lượng (tỷ lệ %), trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn và trung vị [khoảng tứ phân vị] |                       |

Tất cả bệnh nhân đều được chỉ định liều nạp với trung vị là 25,0mg/kg theo cân nặng thực tế. Liều duy trì ban đầu có trung vị là 2000mg/ngày. Tỷ lệ bệnh nhân được chỉ định liều duy trì phù hợp so với khuyến cáo của quy trình tương đối thấp (55,9%).

Vancomycin được định lượng lần đầu sau khoảng 1,5 ngày dùng thuốc với trung bình 1,5 mẫu/1 bệnh nhân. Giá trị AUC tại lần định lượng đầu tiên có trung vị là 518mg.h/L và tăng lên với trung vị lần lượt là 529mg.h/L và 523,5mg.h/L tại lần định lượng thứ 2 và thứ 3. Tỷ lệ bệnh nhân có ít nhất 1 lần định lượng đạt đích AUC 400-600mg.h/L là 69,9%. Nghiên cứu chỉ ghi nhận 6 bệnh nhân xuất hiện biến cố trên thận (6,5%). Trong đó, 5/6 trường hợp ở mức độ nguy cơ (R) và 1 trường hợp ở mức độ tổn thương (I) theo thang RIFLE.

Xác suất đạt đích AUC tích lũy theo các lần định lượng từ thời điểm bắt đầu dùng thuốc thông qua phân tích Kaplan-Meier được biểu diễn trong Hình 1.



**Hình 1.** Xác suất đạt đích AUC tích lũy theo các lần định lượng

Trong lần định lượng đầu tiên, xác suất đạt đích AUC là 52,7% [95%CI 41,4-61,8%]. Tỷ lệ này tăng lên đáng kể ở lần định lượng thứ 2, đạt mức 83,5% [95%CI 70,0-91,0%]. Kết thúc quá trình theo dõi ở lần định lượng thứ 3, xác suất đạt đích tích lũy đạt tới 91,8% [95%CI 62,8-98,2%].

### 3.3. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ AUC < 400 mg.h/L ở lần định lượng đầu tiên

Kết quả định lượng lần đầu ghi nhận 24 bệnh nhân có AUC < 400mg.h/L, chiếm tỷ lệ 25,8%. Sau khi phân tích cộng tuyến, chúng tôi đưa các yếu tố tuổi, giới tính, BMI, bệnh nhân tăng thải thận, albumin máu, bệnh nhân giảm albumin máu, liều nạp, bệnh nhân dùng liều nạp thấp hơn khuyến cáo, liều duy trì, bệnh nhân dùng liều duy trì thấp hơn khuyến cáo, sử dụng đồng thời thuốc làm tăng nguy cơ độc tính trên thận vào phân tích hồi quy logistic đa biến sử dụng phương pháp BMA nhằm lựa chọn mô hình chứa các biến có ảnh hưởng đến nguy cơ AUC < 400mg.h/L.

Kết quả yếu tố được phát hiện trình bày tại Bảng 4. Theo đó, sử dụng liều duy trì thấp hơn khuyến cáo làm tăng nguy cơ AUC dưới đích điều trị gấp 4,58 lần ( $p=0,007$ ).

**Bảng 4.** Yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ AUC < 400mg.h/L ở lần định lượng đầu tiên

| Yếu tố                                    | Phân tích đơn biến<br>OR (95%CI) | Phân tích đa biến  |           |
|-------------------------------------------|----------------------------------|--------------------|-----------|
|                                           |                                  | OR (95%CI)         | Giá trị p |
| Tuổi (năm)                                | 0,96 (0,92 - 0,99)               | -                  | -         |
| Giới tính (nam)                           | 0,55 (0,13 - 2,29)               | -                  | -         |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                  | 0,99 (0,85 - 1,15)               | -                  | -         |
| Tăng thanh thải thận                      | 35774538,95 (0 - Inf)            | -                  | -         |
| Albumin máu                               | 0,97 (0,87 - 1,07)               | -                  | -         |
| Giảm albumin máu                          | 1,1 (0,3 - 4,02)                 | -                  | -         |
| Liều nạp (mg/kg)                          | 0,91 (0,8 - 1,04)                | -                  | -         |
| Liều nạp thấp hơn khuyến cáo              | 1,44 (0,49 - 4,18)               | -                  | -         |
| Liều duy trì (mg/ngày)                    | 0,9996 (0,9989 - 1,0004)         | -                  | -         |
| Liều duy trì thấp hơn khuyến cáo          | 4,58 (1,5 - 13,99)               | 4,58 (1,5 – 13,99) | 0,007     |
| Dùng cùng các thuốc có độc tính trên thận | 1,29 (0,42 - 3,92)               | -                  | -         |

#### IV. BÀN LUẬN

Bệnh nhân trong nghiên cứu có tuổi tương đối cao với trung vị 64 tuổi, phần lớn được chẩn đoán viêm phổi (80,6%). Đáng chú ý, một số trường hợp ghi nhận tình trạng nhiễm khuẩn nặng, cần thời gian điều trị kéo dài, bao gồm nhiễm khuẩn huyết (14,0%) và áp xe phổi/mủ màng phổi (8,5%). Các đặc điểm này phần nào cho thấy mức độ nặng của bệnh nhân và có nguy cơ ảnh hưởng đến dược động học/dược lực học (PK/PD) của thuốc trên người bệnh.

Trong nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân có kết quả nuôi cấy vi khuẩn dương tính thấp, chỉ có 34 bệnh nhân phân lập ra vi khuẩn Gram dương và tụ cầu vàng là tác nhân chính, cho thấy vancomycin chủ yếu được chỉ định theo kinh nghiệm. Giá trị MIC vancomycin xác định theo phương pháp E-test, trong đó 9 chủng có MIC  $\leq 1$  mg/L và 7 chủng có MIC  $> 1$  mg/L. Điều này đặt ra câu hỏi có cần thiết phải tăng liều trên nhóm bệnh nhân có MIC cao hơn để đảm bảo khả năng đạt đích PK/PD hay không. Theo Hướng dẫn đồng thuận của các hiệp hội chuyên môn Hoa Kỳ năm 2020, đích PK/PD được khuyến cáo là AUC/MIC từ 400-600, trong đó giá trị MIC cần xác định theo phương pháp vi pha loãng<sup>3</sup>. Trong thực hành lâm sàng, việc áp dụng phương pháp này tại nhiều cơ sở y tế còn nhiều khó khăn do hạn chế về nguồn lực và kỹ thuật xét nghiệm vi sinh tại đơn vị. Phương pháp E-test thường áp dụng phổ biến, tuy nhiên kết quả ghi nhận có xu hướng cao hơn 1,5 - 2 lần so với phương pháp vi pha loãng<sup>3</sup>. Đồng thời, trong khuôn khổ nghiên cứu này, số chủng được xác định MIC khá thấp, không mang tính đại diện cho toàn bộ quần thể MRSA tại bệnh viện. Cần nhắc những vấn đề này, chúng tôi tiến hành đánh giá khả năng đạt đích AUC từ 400 - 600mg.h/L trên toàn bộ bệnh nhân, với giả định MIC theo phương pháp vi pha loãng  $\leq 1$  mg/L. Các nghiên cứu đánh giá chi tiết hơn về giá trị MIC tại đơn vị trên một cỡ mẫu lớn nên được thực hiện trong tương lai để có căn cứ chắc chắn hơn trong việc tối ưu hóa chế độ liều điều trị.

Trên thực tế, việc đạt đích điều trị sớm là ưu tiên hàng đầu trong điều trị nhiễm khuẩn cho bệnh nhân nhằm đảm bảo đáp ứng tốt trên lâm sàng và hạn chế nguy cơ bùng phát chủng vi khuẩn đa kháng,

đặc biệt trên các đối tượng nhiễm khuẩn nặng, nhiễm khuẩn ở vị trí khó thấm thuốc như viêm phổi, áp xe phổi/mủ màng phổi. Việc sử dụng liều nạp góp phần tối ưu hóa khả năng đạt đích ngay từ ngày đầu tiên đồng thời giúp nhanh chóng đưa nồng độ thuốc đạt trạng thái cân bằng<sup>3</sup>. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% bệnh nhân được sử dụng liều nạp với trung vị mức liều là 25,0mg/kg, tương đối phù hợp với các hướng dẫn hiện hành<sup>3</sup>. Đáng chú ý, tỷ lệ sử dụng liều nạp trong giai đoạn có triển khai TDM đã tăng lên đáng kể so với khảo sát thực trạng sử dụng vancomycin trước đó tại bệnh viện (2021) với chỉ 54% bệnh nhân được sử dụng liều nạp, cho thấy can thiệp dược lâm sàng đã giúp cải thiện việc sử dụng thuốc tối ưu trên bệnh nhân<sup>6</sup>. Về khía cạnh liều duy trì, các hướng dẫn hiện nay đều nhấn mạnh liều duy trì ban đầu cần hiệu chỉnh theo độ thanh thải creatinin của bệnh nhân. Tuy nhiên, kết quả chỉ ghi nhận 55,9% bệnh nhân dùng liều duy trì ban đầu phù hợp với khuyến cáo của quy trình.

Nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân đạt đích AUC tại lần đầu định lượng là 52,7%, cao hơn đáng kể so với một số nghiên cứu trước đó tại Bệnh viện Bạch Mai (37,9%) và Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức (36,5%)<sup>7, 8</sup>. Sau khi hiệu chỉnh liều theo phương pháp Bayes, tỷ lệ đạt đích tích lũy tiếp tục tăng lên 83,5% tại lần định lượng thứ 2 và 91,8% tại lần định lượng thứ 3. Bên cạnh đó, mặc dù phần lớn bệnh nhân sử dụng đồng thời ít nhất 1 thuốc có nguy cơ độc tính trên thận (71,0%) và có 21,5% bệnh nhân sử dụng mức liều duy trì ban đầu cao hơn so với khuyến cáo, nghiên cứu chỉ ghi nhận 6,5% bệnh nhân xuất hiện biến cố trên thận với trung vị thời gian khởi phát biến cố là 6 ngày. Tỷ lệ này thấp hơn đáng kể so với kết quả trước đó tại bệnh viện khi chưa triển khai TDM vancomycin (10,8%)<sup>6</sup>. Về kết cục điều trị, phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu có kết quả đỡ/giảm khi ra viện<sup>6</sup>. Các kết quả này cho thấy hiệu quả rõ rệt của can thiệp hiệu chỉnh liều dựa trên AUC ước đoán theo Bayes trong việc nâng cao khả năng đạt đích điều trị, rút ngắn thời gian dùng thuốc cũng như kiểm soát tốt và hạn chế nguy cơ gặp biến cố bất lợi trên bệnh nhân.

Đối với các bệnh nhân không đạt đích PK/PD liên quan đến hiệu quả tại lần đầu định lượng (AUC  $< 400$ mg.h/L), có nguy cơ thất bại điều trị cao hơn so

với đối tượng khác, nghiên cứu xác định sử dụng liều duy trì thấp hơn so với khuyến cáo của quy trình tại bệnh viện là yếu tố làm tăng nguy cơ này. Cụ thể, việc sử dụng liều thấp hơn khuyến cáo làm tăng nguy cơ không đạt đích AUC mục tiêu cao hơn gấp gần 5 lần (OR = 4,58; 95%CI: 1,5 - 13,99) so với các bệnh nhân còn lại. Kết quả này có sự tương đồng với nghiên cứu tại Bệnh viện Bạch Mai (2022), trong đó mức tăng nguy cơ được ghi nhận khoảng 7 lần (OR = 7,06, 95% CI: 3,13 - 15,94) ở nhóm bệnh dùng liều thấp hơn khuyến cáo<sup>7</sup>. Điều này cho thấy ý nghĩa quan trọng của việc lựa chọn liều ban đầu phù hợp với chức năng thận của bệnh nhân, đặc biệt trên các đối tượng có chức năng thận tốt/tăng thanh thải. Thực tế, việc tổng kết sử dụng vancomycin trong nghiên cứu đã chỉ ra có 22,6% bệnh nhân sử dụng liều thấp hơn khuyến cáo. Do đó, cần chú trọng lựa chọn chế độ liều phù hợp hơn trong thực hành lâm sàng nhằm nâng cao khả năng đạt đích AUC, từ đó giúp hạn chế số lần lấy mẫu TDM, thời gian điều trị cũng như chi phí cho bệnh nhân.

## V. KẾT LUẬN

Can thiệp hiệu chỉnh liều vancomycin dựa trên AUC theo ước đoán Bayes giúp cải thiện tỷ lệ bệnh nhân được chỉ định liều nạp, tăng tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu điều trị và hạn chế nguy cơ gặp biến cố bất lợi. Việc sử dụng liều duy trì thấp hơn khuyến cáo là yếu tố độc lập làm tăng nguy cơ AUC dưới ngưỡng mục tiêu 400mg.h/L. Do đó, cần tăng cường các can thiệp Dược lâm sàng giúp nâng cao tuân thủ quy trình TDM đã ban hành tại bệnh viện, đặc biệt là lựa chọn chế độ liều ban đầu phù hợp trên từng cá thể nhằm nâng cao khả năng đạt đích sớm.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rubinstein E, Keynan Y (2014) *Vancomycin revisited - 60 years later*. Front Public Health 2:217. doi:10.3389/fpubh.2014.00217.
2. Wicha SG, Martson AG, Nielsen EI et al (2021) *From Therapeutic Drug Monitoring to Model-Informed Precision Dosing for Antibiotics*. Clin Pharmacol Ther 109(4): 928-941. doi:10.1002/cpt.2202.
3. 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.
4. Cockcroft DW, Gault MH (1976) *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. Nephron 16(1): 31-41. doi: 10.1159/000180580.
5. Lopes JA, Jorge S (2013) *The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: A critical and comprehensive review*. Clin Kidney J 6(1): 8-14. doi: 10.1093/ckj/sfs160.
6. Nguyễn Thị Thủy, Đinh Thu Hương, Lại Quang Phương và cộng sự (2023) *Khảo sát sử dụng vancomycin tại Bệnh viện Phổi Trung ương năm 2021*. Tạp chí Y Dược lâm sàng 108, tr. 18.
7. Nguyễn Thị Cúc, Nguyễn Hoàng Anh, Nguyễn Trần Nam Tiến 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 trên bệnh nhân người lớn tại Bệnh viện Bạch Mai*. Tạp chí Nghiên cứu Dược và Thông tin thuốc 13 (5), tr. 10-16.
8. Lê Thị Minh Hằng, Nguyễn Hoàng Anh (B), Nguyễn Thị Cúc và cộng sự (2023) *Hiệu chỉnh liều vancomycin thông qua giám sát nồng độ thuốc với đích AUC dựa trên ước đoán Bayesian ở bệnh nhân hồi sức ngoại khoa, bệnh viện Hữu nghị Việt Đức*. Tạp chí Y học Việt Nam 525(1A).