

Nghiên cứu đánh giá quy trình giám sát nồng độ vancomycin trong máu trên bệnh nhân người lớn tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Evaluating vancomycin therapeutic drug monitoring in adult patients at 108 Military Central Hospital

Lê Thị Phương Thảo*, Nguyễn Trung Hà*,
Đinh Đình Chính*, Mạc Thị Mai**,
Nguyễn Thị Thu Thủy**, Lê Bá Hải**,
Nguyễn Thị Liên Hương**

*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,
**Trường Đại học Dược Hà Nội

Tóm tắt

Mục tiêu: Xây dựng quy trình giám sát nồng độ vancomycin trong máu. Bước đầu đánh giá hiệu quả quy trình đã xây dựng. **Đối tượng và phương pháp:** Quy trình giám sát nồng độ vancomycin trong máu được xây dựng theo phương pháp thảo luận nhóm tập trung. Đánh giá hiệu quả của quy trình được thiết kế tiến cứu, can thiệp trên 14 bệnh nhân có chỉ định dùng vancomycin truyền tĩnh mạch trong khoảng thời gian từ ngày 1/3/2021 đến ngày 15/4/2021. **Kết quả:** Đã xây dựng được quy trình thao tác chuẩn (SOP) về giám sát nồng độ vancomycin trong máu trên bệnh nhân người lớn tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 với 3 nội dung chính (đích mục tiêu điều trị, chế độ liều của vancomycin, nội dung giám sát nồng độ thuốc trong máu). Bước đầu đánh giá hiệu quả của quy trình đã xây dựng trên 14 bệnh nhân: Tuổi trung bình của bệnh nhân là 66,5 tuổi; chủ yếu là bệnh nhân nam giới (71,4%). Vancomycin được chỉ định theo đích vi khuẩn cao hơn chỉ định theo kinh nghiệm (57,1% với 42,9%). 64,3% bệnh nhân được chỉ định liều nạp. Thời gian sử dụng vancomycin trung bình là 11 ngày. Mức độ dự đoán nồng độ vancomycin dựa trên mô hình Bauer ở mức độ chấp nhận được (MAPE = 33,58%). Mô hình dược động học một ngăn thải trừ bậc 1 dự đoán chính xác nồng độ vancomycin trong máu trên bệnh nhân người lớn (MAPE = 8,91% nằm trong ngưỡng < 10%). Tỷ lệ đạt đích mục tiêu PK/PD tích lũy của bệnh nhân tăng lên sau khi hiệu chỉnh liều lần 1 (64,3% so với 14,3%). Sau tối đa 3 lần hiệu chỉnh, tất cả bệnh nhân (cần chỉnh liều) đều đạt được đích mục tiêu PK/PD. Độc tính trên thận ghi nhận được trên 2 bệnh nhân (18,2%). **Kết luận:** Đã xây dựng được quy trình giám sát nồng độ vancomycin trong máu (đối với cả đường truyền ngắt quãng và đường truyền liên tục). Có thể áp dụng quy trình giám sát nồng độ vancomycin đã xây dựng trên quần thể bệnh nhân tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Tỷ lệ đạt đích PK/PD tích lũy tăng lên đáng kể sau khi hiệu chỉnh liều lần 1 (64,3% - 14,3%).

Từ khóa: Vancomycin, giám sát nồng độ vancomycin, chế độ liều, độc tính trên thận, tỷ lệ đạt đích mục tiêu.

Ngày nhận bài: 23/9/2021, ngày chấp nhận đăng: 15/10/2021

Người phản hồi: Nguyễn Thị Liên Hương, Email: huongntl@hup.edu.vn - Trường Đại học Dược Hà Nội

Summary

Objective: To develop a vancomycin therapeutic drug monitoring protocol. To initially assess the effectiveness of the protocol. **Subject and method:** Vancomycin therapeutic drug monitoring protocol was developed by Focus Group Discussion method. A prospectively and *interventional study* was conducted on 14 patients who was indicated vancomycin infusion between 1/3/2021 - 15/4/2021 to evaluate the developed protocol. **Result:** Standard operating procedure for therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients at 108 Military Central Hospital was developed with important content (treatment targets of vancomycin, vancomycin dosing, vancomycin therapeutic drug concentration monitoring). Initially assess the effectiveness of the standard operating procedure on 14 patients: Mean age of patients was 66.5 years, 71.4% of patients were male. Vancomycin was prescribed definitely higher than empirically (57.1% vs 42.9%). 64.3% of patients were prescribed loading dose. The average total time of vancomycin use was 11 days. The model based on Bauer model predicted the observed vancomycin concentration with reasonable forecasting (MAPE = 33.58%). The one-compartment PK model accurately predicted the observed vancomycin concentration (MAPE = 8.91% < 10%). Cumulative PK/PD target attainment proportion increased after first adjustment (64.3% vs 14.3%). After three adjustments, all of patients (need adjusted) achieved PK/PD target. Nephrotoxicity was occurred in 2 patients (18.2%). **Conclusion:** Protocol for therapeutic monitoring of vancomycin was developed (both intermittent infusion and continuous infusion). Protocol for therapeutic monitoring of vancomycin can be applied to patient population at 108 Military Central Hospital. Cumulative PK/PD target attainment proportion significantly increased after the first adjustment (64.3% vs 14.3%).

Keywords: Vancomycin, vancomycin therapeutic drug monitoring, vancomycin dosing, nephrotoxicity, proportion of target attainment.

1. Đặt vấn đề

Vancomycin là lựa chọn đầu tay trong điều trị nhiễm khuẩn nặng gây ra bởi *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA) và các vi khuẩn Gram (+) khác đã đề kháng với kháng sinh nhóm β -lactam. Tuy nhiên, việc sử dụng rộng rãi vancomycin trong lâm sàng dẫn đến sự xuất hiện và gia tăng các chủng kháng thuốc. Sự xuất hiện và gia tăng các chủng *Enterococci* và *S. aureus* kháng vancomycin đang trở thành một thách thức lớn cho các nhà lâm sàng. Vì vậy, việc tối ưu sử dụng vancomycin thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu là rất quan trọng và cần thiết.

Vancomycin là kháng sinh phụ thuộc thời gian, thông số PK/PD dự đoán hiệu quả

và an toàn của vancomycin là AUC_{24}/MIC . Theo nhiều nghiên cứu gần đây, đích AUC_{24}/MIC tối ưu cho hiệu quả lâm sàng đồng thời giảm thiểu độc tính của vancomycin là từ 400 - 600. Do có nhiều khó khăn trong việc lấy nhiều nồng độ vancomycin trong máu để tính toán AUC_{24} , việc theo dõi C_{trough} (nồng độ đáy) thường được sử dụng để thay thế AUC_{24}/MIC trong giám sát hiệu quả điều trị của vancomycin [10]. Từ năm 2009 đến nay, đã có nhiều hướng dẫn về giám sát nồng độ vancomycin trong máu dựa trên C_{trough} được ban hành ở nhiều quốc gia trên thế giới. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy C_{trough} không ước tính được chính xác AUC_{24} [8]. Đồng thời, có nhiều nghiên cứu khác chỉ ra rằng, do có sự khác nhau giữa

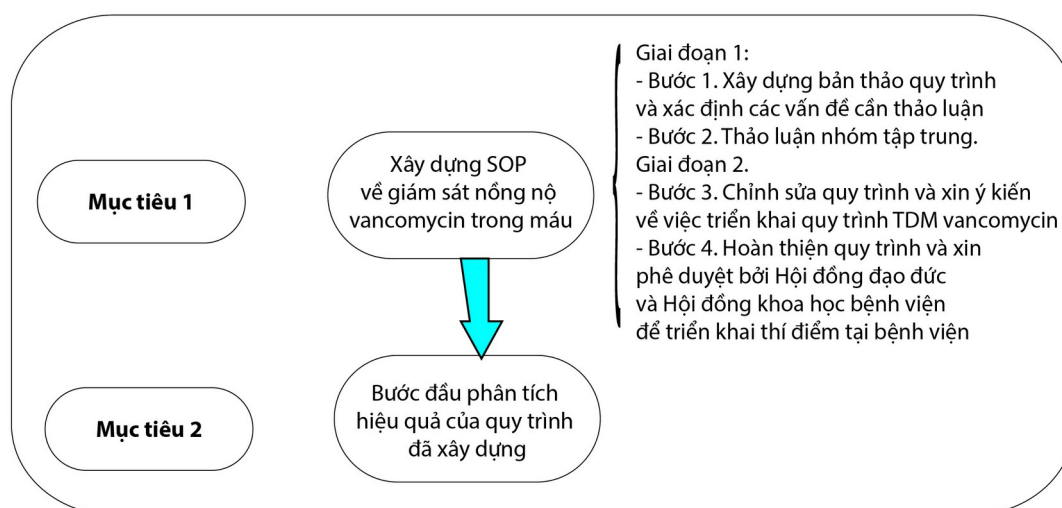
các cá thể nên với cùng một giá trị C_{trough} có thể cho giá trị AUC_{24} rất khác nhau. Do đó, hướng dẫn đồng thuận cập nhật năm 2020 đã khuyến cáo giám sát nồng độ vancomycin trong máu dựa trên AUC_{24}/MIC [9]. Tuy nhiên, để tối ưu điều trị trên lâm sàng thường áp dụng MIC_{BMD} giả định 1mg/L và tối ưu hóa liều dựa trên AUC_{24} ss [9].

Tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 cũng như tại phần lớn các bệnh viện ở Việt Nam hiện chưa triển khai giám sát nồng độ vancomycin trong máu dựa trên AUC_{24}/MIC .

Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu: “Nghiên cứu đánh giá quy trình giám sát nồng độ vancomycin trong máu tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 với mục tiêu: *Xây dựng quy trình thao tác chuẩn (SOP) về giám sát nồng độ vancomycin trong máu. Bước đầu đánh giá hiệu quả quy trình thao tác chuẩn đã xây dựng.*”

2. Đối tượng và phương pháp

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu được trình bày theo từng mục tiêu và chi tiết hóa theo tiến trình nghiên cứu (Hình 1).



Hình 1. Tiến trình nghiên cứu

2.1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu mục tiêu 1

Giai đoạn 1: 6 bác sĩ lâm sàng đại diện cho 6 khoa lâm sàng, chủ nhiệm khoa vi sinh, chủ nhiệm khoa kiểm soát nhiễm khuẩn, 5 dược sĩ đại học Khoa dược được phân công phụ trách TDM vancomycin tại 6 khoa điều trị (A12, A4-C, B1-C, B1-D, B1-A và A2-D) và 2 giảng viên Bộ môn Dược lâm sàng - Trường Đại học Dược Hà Nội.

Giai đoạn 2: Tất cả bác sĩ lâm sàng và điều dưỡng tại 6 khoa điều trị.

Đối tượng nghiên cứu mục tiêu 2

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân được chỉ định sử dụng vancomycin trong khoảng thời gian từ tháng 01/3/2021 đến tháng 15/4/2021 tại 6 khoa điều trị (A12, A4-C, B1-C, B1-D, B1-A và A2-D).

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân nhi (< 18 tuổi); bệnh nhân có thai và cho con bú, bệnh nhân có thời gian sử dụng vancomycin < 3 ngày, bệnh nhân có chỉ định lọc máu (ngắt quãng, liên tục, lọc màng bụng) trước khi được chỉ định vancomycin và bệnh nhân dùng vancomycin với mục đích dự phòng trong phẫu thuật.

2.2. Phương pháp

Phương pháp nghiên cứu mục tiêu 1

Quy trình thao tác chuẩn (SOP) về giám sát nồng độ vancomycin trong máu được xây dựng theo phương pháp thảo luận nhóm tập trung.

Phương pháp nghiên cứu mục tiêu 2

Nghiên cứu được thiết kế tiến cứu, can thiệp trên bệnh nhân có chỉ định dùng vancomycin truyền tĩnh mạch trong khoảng thời gian từ ngày 01/3/2021 đến tháng 15/4/2021 thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.

Các chỉ tiêu đánh giá của nghiên cứu

Đặc điểm của mẫu nghiên cứu: Đặc điểm chung của bệnh nhân và đặc điểm sử dụng vancomycin ban đầu.

Phân tích tính phù hợp của mô hình dược động học trong công cụ lựa chọn với quần thể bệnh nhân tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Tính phù hợp của mô hình được thể hiện thông qua 2 chỉ số MPE (Mean Prediction Error) - Sai số dự đoán trung bình và MAPE (Mean Absolute Percentage Error) - Sai số phần trăm tuyệt đối trung bình.

$$MPE = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n (C_{obsj} - C_{predj}); \quad MAPE (\%) = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \left| \frac{C_{predj} - C_{obsj}}{C_{obsj}} \right| \times 100$$

Trong đó: C_{obsj} là nồng độ đo được của mẫu j , C_{predj} là nồng độ dự đoán của mẫu j , n là số mẫu nồng độ vancomycin đo được.

Hiệu quả dự đoán thông qua giá trị MAPE được phân loại như sau [6]: 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 xác.

Phân tích hiệu quả và an toàn của vancomycin trên bệnh nhân

Tỷ lệ đạt đích mục tiêu điều trị PK/PD.

Tỷ lệ bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn (độc tính trên thận, hội chứng người đồ, độc trên thính giác)

Quy ước trong nghiên cứu

Độ thanh thải creatinin (Clcr) được ước tính theo công thức Cockcroft - Gault:

$$Clcr (\text{ml/phút}) = \frac{(140 - \text{tuổi}) \times \text{Cân nặng (kg)}}{\text{Creatinin huyết thanh (mcmol/L)} \times 0,815} \times 0,85 (\text{đối với nữ})$$

Độc tính trên thận: Bệnh nhân được đánh giá là có độc tính trên thận khi giá trị creatinin huyết thanh tăng $\geq 0,3 \text{ mg/dL}$ ($\geq 26,5 \mu\text{mol/L}$) so với giá trị creatinin huyết thanh tại khoảng 48 giờ trước đó [9].

Lấy mẫu và xử lý mẫu:

Lấy 3mL máu tĩnh mạch cho vào ống miễn dịch màu tím (hoặc ống sinh học phân tử màu tím hồng) và gửi lên Khoa Vi

sinh của Bệnh viện Trung ương 108 (trong vòng 2 - 3 giờ).

Ly tâm tách lấy huyết tương và tiến hành định lượng trên máy ARCHITECT i.

3. Kết quả

3.1. Xây dựng quy trình thao tác chuẩn về giám sát nồng độ vancomycin trong máu

Sau khi tiến hành lần lượt theo từng bước và giai đoạn theo tiến trình nghiên cứu, những nội dung chính của SOP về giám sát nồng độ vancomycin trong máu như sau:

3.1.1. Mục tiêu điều trị đảm bảo an toàn và hiệu quả

Đối với truyền tĩnh mạch ngắt quãng: Giả định MIC = 1mg/L, đích mục tiêu là

AUC_{24ss} từ 400 - 600mg.h/L (thường chọn khoảng 500mg.h/L) và C_{troughss} > 10mg/L [9].

Đối với truyền tĩnh mạch liên tục: C_{ss} từ 20 - 25mg/L tương đương AUC_{24 ss} là 480 - 600mg.h/L [9].

3.1.2. Chế độ liều

Chế độ liều ban đầu

Đối với đường truyền tĩnh mạch ngắt quãng

Liều nạp: Chi tiết liều nạp gợi ý được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Liều nạp vancomycin đối với đường truyền tĩnh mạch ngắt quãng

Cân nặng thực (kg)	Liều nạp (mg) (~ 25mg/kg)	Liều nạp điều chỉnh (mg)* (20 - 25mg/kg)
36 - 45	1000mg	750mg
46 - 55	1250mg	1000mg
56 - 65	1500mg	1250mg
66 - 75	1750mg	1500mg
75 - 120	2000mg	1750mg
> 120	3000mg	2000mg

*Cân nhắc trên bệnh nhân béo phì, Clcr < 30mL/phút hoặc suy thận cấp hoặc chưa biết rõ Scr tại thời điểm chỉ định; kết hợp cùng theo dõi thường xuyên hơn nồng độ thuốc trong máu để điều chỉnh liều.

Liều duy trì ban đầu: Được tính toán theo gợi ý của phần mềm ClinCalc (<https://clincalc.com/Vancomycin/Beta.aspx>)

Đối với đường truyền tĩnh mạch liên tục

Liều nạp: 15 - 20mg/kg (sử dụng cân nặng thực tế cả kể trên bệnh nhân béo phì, làm tròn đến 250mg gần nhất không vượt quá 3000mg) [9] và được trình bày chi tiết trong Bảng 2.

Bảng 2. Liều nạp vancomycin trong truyền liên tục

Cân nặng thực (kg)	Liều nạp (mg) (15- 20mg/kg)	Cân nặng thực (kg)	Liều nạp (mg) (15 - 20mg/kg)
36 - 43	750mg	94-106	1500 - 2000mg
44 - 55	750 - 1000mg	107 - 119	1750 - 2250mg
56 - 68	1000 - 1250mg	120 - 130	2000 - 2500mg

69 - 80	1250 - 1500mg	131 - 143	2000 - 2750mg
81 - 93	1500 - 1750mg	≥ 144	2250 - 3000mg

Liều duy trì ban đầu: Được dùng ngay sau khi kết thúc truyền liều nạp và được trình bày chi tiết trong Bảng 3.

Bảng 3. Liều duy trì ban đầu của vancomycin trong truyền liên tục

Clcr (mL/ph))	36 - 55kg		56 - 119kg		≥ 120kg		Cách pha dung dịch truyền: Vancomycin được pha vào dung dịch glucose 5% hoặc NaCl 0,9% vừa đủ (tạo dung dịch có nồng độ 4mg/mL) để truyền nhỏ giọt trong 24 giờ.
	Tốc độ truyền (mL/h)	Liều dùng 24 giờ (mg)	Tốc độ truyền (mL/h)	Liều dùng 24 giờ (mg)	Tốc độ truyền (mL/h)	Liều dùng 24 giờ (mg)	
< 10	3	288	3	288	4	384	
10 - 15	4	384	5	480	6	576	
16 - 20	5	480	6	576	7	672	
21 - 30	8	768	8	768	9	864	
31 - 40	10	960	10	960	11	1056	
41 - 50	12	1120	12	1120	13	1248	
51 - 62	15	1440	15	1440	15	1440	
63 - 83	20	1920	20	1920	20	1920	
84 - 99	23	2208	23	2208	23	2208	
> 100	30	2880	30	2880	30	2880	

Chế độ liều hiệu chỉnh

Chế độ liều mới sẽ được hiệu chỉnh dựa trên đích mục tiêu PK/PD và AUC_{24} tính toán được từ nồng độ vancomycin đo được.

3.1.3. Nội dung giám sát nồng độ vancomycin trong máu

Đối với đường truyền tĩnh mạch ngắt quãng

Thời điểm lấy mẫu: Mẫu 1 (nồng độ đỉnh - C_{peak}) lấy sau khi kết thúc truyền 1 - 2 giờ; Mẫu 2 (nồng độ đáy - C_{trough}) lấy trước khi truyền liều kế tiếp 30 phút - 1 giờ.

Cách hiệu chỉnh:

$$D_{mới} = \frac{D_{cũ} \times AUC_{24} \text{ ss mục}}{AUC_{24} \text{ ss tính từ mẫu}}$$

tiêu

$$= \frac{AUC_{24} \text{ ss tính từ mẫu}}{nồng độ}$$

D: Tổng liều/ngày

Đối với đường truyền tĩnh mạch liên tục

Thời điểm lấy mẫu: Bất kì thời điểm nào sau khi truyền liều duy trì được ít nhất 24 giờ hoặc 24 giờ sau khi sử dụng liều dùng mới.

Cách hiệu chỉnh liều:

$$D_{mới} = \frac{D_{cũ} \times C_{ss} \text{ mục}}{C_{ss} \text{ tính từ mẫu}}$$

$$= \frac{\text{tiêu}}{\text{Css đo được}}$$

Q: Tốc độ truyền (mL/h)

Tần suất tiến hành TDM vancomycin:
Khi đã đạt đích AUC₂₄ hoặc Css và bệnh nhân đáp ứng tốt, chức năng thận ổn định, tiến hành theo dõi 1 lần/tuần. Khi chưa đạt

đích AUC₂₄ hoặc Css và cần hiệu chỉnh liều, tiến hành lấy lại mẫu và hiệu chỉnh liều đến khi đạt đích mục tiêu. Trong trường hợp bệnh nhân đã đạt đích mục tiêu nhưng có chức năng thận không ổn định, cần theo dõi thường xuyên hơn tùy đánh giá từng bệnh nhân.

3.2. Bước đầu đánh giá hiệu quả áp dụng quy trình giám sát nồng độ vancomycin trong đã xây dựng

3.2.1. Đặc điểm của mẫu nghiên cứu

Trong khoảng thời gian từ ngày 01/3/2021 đến ngày 15/4/2021, có 14 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ được đưa vào nghiên cứu. Một số đặc điểm của mẫu nghiên cứu được trình bày trong Bảng 4.

Bảng 4. Đặc điểm của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm sử dụng vancomycin của bệnh nhân	Kết quả (n = 14)
Giới tính nam, n (%)	10 (71,4%)
Tuổi (năm), trung vị (min-max)	4 (28,6%)
Đặc điểm sử dụng vancomycin của bệnh nhân	
Chỉ định vancomycin theo đích vi khuẩn, n (%)	8 (57,1%)
MIC của vi khuẩn với vancomycin, n (%) (n = 8)	
MIC ≤ 1mg/L	6 (75%)
1 mg/L < MIC ≤ 2mg/L	2 (25%)
Bệnh nhân được chỉ định liều nạp, n (%)	9 (64,3%)
Đường dùng, n (%)	
Truyền tĩnh mạch ngắt quãng	7 (50,0%)
Truyền tĩnh mạch liên tục	5 (35,7%)
Chuyển đổi đường truyền	2 (14,3%)
Nồng độ vancomycin pha truyền (mg/mL), n (%)	
≤ 5	11 (78,6%)
≥ 10	3 (21,4%)
> 20	0
Thời gian dùng vancomycin (ngày), trung vị (min-max)	11 (3 - 19)

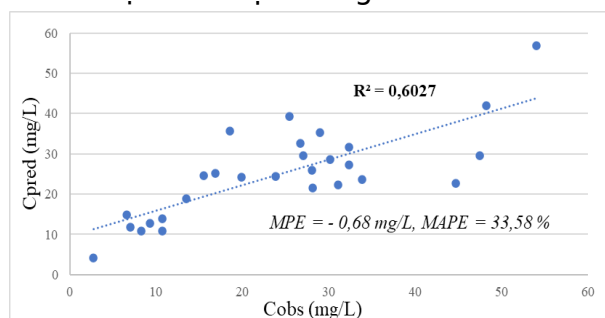
Độ tuổi trung bình của các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu là 66,5 tuổi; chủ yếu là bệnh nhân nam giới (71,4%). Vancomycin được chỉ định theo đích vi khuẩn cao hơn chỉ định theo kinh nghiệm (57,1% với 42,9%). 64,3% bệnh nhân được

chỉ định liều nạp. Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng đường truyền tĩnh mạch ngắt quãng và liên tục lần lượt là 50,0% và 35,7%. Nồng độ pha truyền vancomycin ghi nhận phần lớn là ≤ 5 (mg/mL). Thời gian sử dụng

vancomycin trung bình là 11 ngày, ngắn nhất là 3 ngày và dài nhất là 19 ngày.

3.2.2. Phân tích tính phù hợp của mô hình dược động học trong công cụ lựa chọn với quần thể bệnh nhân tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Chế độ liều ban đầu (khi chưa có kết quả định lượng) của quy trình TDM vancomycin được gợi ý dựa trên phần mềm ClinCalc và sử dụng mô hình quần thể Bauer [3]. Trên 14 bệnh nhân, có 28 mẫu thỏa mãn được đưa vào tính toán MAPE và MPE. Hiệu quả dự đoán nồng độ vancomycin dựa trên mô hình quần thể Bauer được thể hiện trong Hình 2.

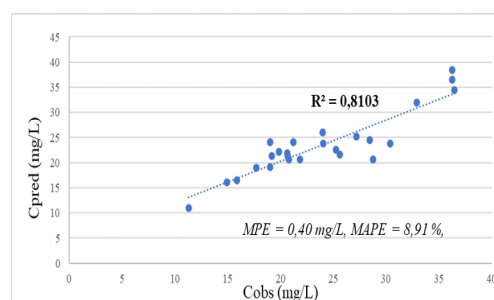


Hình 2. Mối tương quan giữa nồng độ dự đoán dựa trên mô hình Bauer và nồng độ thực tế đo được,

Cpred: Nồng độ dự đoán (mg/L),
Cobs: Nồng độ đo được (mg/L)

Mức độ dự đoán nồng độ vancomycin dựa trên mô hình Bauer ở mức độ chấp nhận được (MAPE = 33,58%) và dự đoán nồng độ cao hơn thực tế (MPE = -0,68 mg/L). Tương quan giữa nồng độ dự đoán từ mô hình và nồng độ thực đo được ở mức trung bình ($R^2 = 0,60$).

Sau khi có kết quả định lượng, chế độ liều mới được tính toán dựa trên mô hình dược động học 1 ngăn, thải trừ bậc 1. Trên 14 bệnh nhân nghiên cứu, có 25 mẫu được đưa vào tính toán MAPE và MPE. Hiệu quả dự đoán của mô hình được thể hiện trong Hình 3.



Hình 3. Mối tương quan giữa nồng độ dự đoán dựa trên mô hình PK một ngăn, thải trừ bậc 1

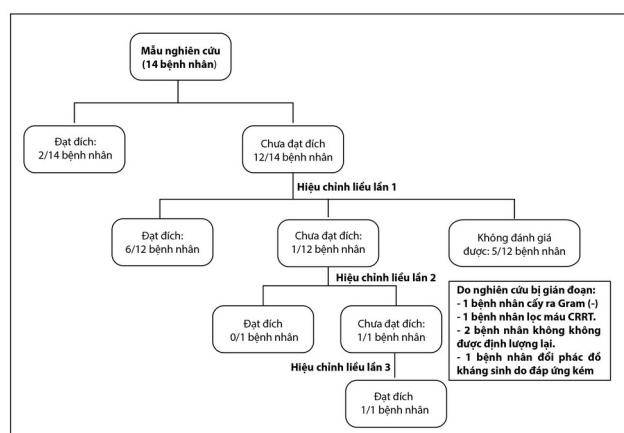
và nồng độ thực tế đo được, Cpred: Nồng độ dự đoán (mg/L), Cobs: Nồng độ đo được (mg/L)

Mô hình dược động học một ngăn thải trừ bậc 1 dự đoán chính xác nồng độ vancomycin trong máu (MAPE = 8,91%). Nồng độ vancomycin đo được và nồng độ vancomycin dự đoán trên mô hình có mối quan hệ chặt chẽ ($R^2 = 0,81$). Mô hình dự đoán nồng độ vancomycin dựa trên phương pháp dược động học một ngăn thải trừ bậc một và 2 mẫu nồng độ thực tốt hơn mô hình dự đoán nồng độ vancomycin dựa trên mô hình Bauer (8,91% - 33,58%).

3.2.3. Phân tích hiệu quả và an toàn của vancomycin trên bệnh nhân

Tỷ lệ đạt đích mục tiêu điều trị PK/PD.

Kết quả tỷ lệ đạt đích PK/PD trên mẫu nghiên cứu được thể hiện trong Hình 4.



Hình 4. Sơ đồ thể hiện kết quả tỷ lệ đạt đích PK/PD của vancomycin

Tỷ lệ đạt đích mục tiêu PK/PD tích lũy của bệnh nhân tăng lên sau khi hiệu chỉnh liều lần 1 (64,3% so với 14,3%). Sau 3 lần hiệu chỉnh, tất cả bệnh nhân (cần chỉnh liều) đều đạt được đích mục tiêu PK/PD. Có 35,7% bệnh nhân không đánh giá được do nghiên cứu bị gián đoạn (2 bệnh nhân dùng vancomycin do cấy ra vi khuẩn Gram (-) hoặc đáp ứng kém trên lâm sàng, 1 bệnh nhân có chỉ định lọc máu CRRT và 2 bệnh nhân không được lấy mẫu máu định lượng lại).

Tỷ lệ bệnh nhân gặp tác dụng không mong muốn: Tác dụng không mong muốn của vancomycin trong mẫu nghiên cứu được trình bày trong Bảng 5.

Bảng 5. Tác dụng không mong muốn của vancomycin gặp trên mẫu nghiên cứu

Tác dụng không mong muốn	Kết quả (%)
Độc tính trên thận	
Độc tính trên thận, n (%)	2 (14,3%)
Không độc tính trên thận, n (%)	9 (85,7%)
Hội chứng người đỏ, n (%)	1 (7,1%)

Có 1 trường hợp ghi nhận xuất hiện hội chứng người đỏ nhẹ (bệnh nhân chỉ thấy nóng mặt, đỏ mặt và sau đó vài phút thì hết). Độc tính trên thận ghi nhận được trên 2 bệnh nhân (18,2%), trong đó, có 1 bệnh nhân được liều dùng cao hơn so với liều gợi ý trong quy trình giám sát nồng độ vancomycin trong máu đã xây dựng (dùng chế độ liều 0,5g/8h và Clcr của bệnh nhân = 40 mL/phút).

4. Bàn luận

4.1. Về xây dựng quy trình thao tác chuẩn (SOP) về giám sát nồng độ vancomycin trong máu

Cho đến nay, có 2 phương pháp TDM vancomycin: TDM dựa trên AUC và TDM

dựa trên C_{trough} . Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng TDM dựa C_{trough} có thể đạt được hiệu quả điều trị nhưng không đảm bảo an toàn [4], [8]. Thay vào đó, TDM dựa trên AUC được khuyến cáo để đảm bảo an toàn và hiệu quả điều trị của vancomycin [9]. Mặc dù, TDM dựa trên AUC việc lấy mẫu phức tạp hơn (cần phải lấy 2 mẫu) nhưng có nhiều lợi ích trên bệnh nhân (giảm được độc tính trên thận và tăng hiệu quả điều trị lâm sàng) [5]. Vì vậy nhóm nghiên cứu chọn chiến lược TDM dựa trên AUC cho quy trình TDM vancomycin tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Đây là điểm mới so với các quy trình TDM đã áp dụng tại Việt Nam trên bệnh nhân người lớn các bệnh viện đang sử dụng TDM dựa trên C_{trough} [1].

Vancomycin là kháng sinh phụ thuộc thời gian, đích mục tiêu PK/PD của vancomycin là AUC_{24}/MIC từ 400 - 600. Nhưng có nhiều nghiên cứu cho thấy khi dùng vancomycin truyền ngắt quãng, $C_{trough_{ss}} < 10mg/L$ sẽ dẫn đến thất bại điều trị và làm gia tăng chủng đề kháng với vancomycin. Do đó, chúng tôi chọn đích điều trị đối với đường truyền ngắt quãng gồm cả AUC_{24}/MIC và $C_{trough_{ss}}$.

Chế độ liều của vancomycin bao gồm chế độ liều ban đầu và chế độ liều hiệu chỉnh. Chế độ liều ban đầu là chế độ liều khi chưa có kết quả định lượng bao gồm liều nạp và liều duy trì ban đầu. Các tài liệu đã công bố thường hướng dẫn tính liều nạp dựa trên cân nặng thực tế, với mức liều từ 20 - 35mg/kg đối với truyền tĩnh mạch ngắt quãng và 15-20mg/kg đối với truyền liên tục. Như vậy, sẽ khó khăn trong việc lựa chọn mức liều nạp phù hợp trong thực hành lâm sàng cũng như cần thêm thao tác tính toán. Vì vậy, chúng tôi xây dựng bảng gợi ý liều nạp với cân nặng và tình trạng của bệnh nhân. Ngoài ra, có thể sử dụng liều nạp gợi ý từ phần mềm ClinCalc để

thuận tiện cho bác sĩ mà không cần tính toán phức tạp. Đối với chế độ liều duy trì ban đầu đường truyền ngắt quãng, thực trạng sử dụng vancomycin tại bệnh viện từ kết quả khảo sát hồi cứu bệnh án, chế độ liều 1g/12 giờ được sử dụng phổ biến tại bệnh viện, và khoảng đưa liều tại bệnh viện thường là 8 giờ, 12 giờ, 24 giờ. Chính vì thế, chúng tôi ưu tiên lựa chọn các chế độ liều có khoảng đưa liều thuận tiện cho việc sử dụng (8 giờ, 12 giờ, 24 giờ, 48 giờ). Đối với đường truyền liên tục, hướng dẫn đồng thuận 2020 khuyến cáo liều theo cân nặng nhưng trên bệnh nhân có chức năng thận bình thường, không có khuyến cáo cụ thể về chế độ liều cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận [9]. Đa số hướng dẫn TDM với đường truyền liên tục đang khuyến cáo liều duy trì theo tổng liều/ngày. Vì vậy rất khó khăn cho việc sử dụng trên lâm sàng (các mức liều khác nhau cần pha vào thể tích khác nhau để đảm bảo nồng độ nhỏ hơn bằng 5mg/mL, như vậy khi cần hiệu chỉnh rất khó hoặc phải tính toán tốc độ truyền khác cho chế độ liều dùng mới với lượng dịch còn lại). Do đó, nhóm nghiên cứu lựa chọn theo cách cố định nồng độ của dung dịch pha truyền vancomycin là 4mg/mL (pha 1g trong 250mL hoặc 2g trong 500mL), liều dùng tính toán theo tốc độ truyền và khi hiệu chỉnh liều chỉ cần thay đổi tốc độ truyền. Cách này sẽ đơn giản hơn cho việc thực hiện trên lâm sàng.

Tại Việt Nam, có nhiều bệnh viện đã ban hành quy trình giám sát nồng độ như Bệnh viện Bạch Mai, bệnh viện Nguyễn Tri Phương, Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec. Tuy nhiên, các hướng dẫn TDM vancomycin tại các bệnh viện này được lưu hành nội bộ và dựa trên TDM vancomycin C_{trough} đối với truyền ngắt quãng và C_{ss} đối với truyền liên tục. Nhờ những ưu điểm của TDM vancomycin dựa trên AUC (giảm được độc tính trên thận và tăng hiệu quả điều trị

lâm sàng so với TDM dựa trên C_{trough} ; có thể hiệu chỉnh liều sớm hơn - ước tính được giá trị AUC_{24ss} trước khi đạt trạng thái cân bằng), nhóm nghiên cứu xây dựng quy trình TDM vancomycin dựa trên AUC. Vì vậy, thay vì lấy 1 điểm nồng độ C_{trough} như trước đây, thì quy trình cần tiến hành lấy 2 mẫu nồng độ (nồng độ đỉnh C_{peak} và nồng độ đáy C_{trough}). Thời điểm lấy mẫu C_{peak} là sau khi kết thúc truyền 1 - 2 giờ, thời điểm lấy mẫu C_{trough} là trước liều truyền kế tiếp 30 phút - 1 giờ [9].

Mặc dù, đây là lần đầu tiên Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 tiến hành xây dựng quy trình TDM vancomycin trong máu, chúng tôi đã xây dựng được quy trình cho cả đường truyền ngắt quãng và đường truyền liên tục. Đặc biệt, quy trình đã xây dựng được nội dung chuyển đổi đường dùng (từ ngắt quãng sang liên tục và ngược lại). Với đặc điểm là bệnh viện quân đội tuyến cuối, với rất nhiều khoa phòng điều trị chuyên khoa khác nhau. Việc chuyển bệnh nhân từ khoa này sang khoa khác là vấn đề thường xuyên xảy ra tại bệnh viện. Cụ thể là bệnh nhân được chuyển từ khoa hồi sức về khoa phòng điều trị cần và ngược lại hoặc khi bệnh nhân có thể di chuyển hoặc vận động thì việc chuyển sang truyền ngắt quãng sẽ thuận tiện hơn cho bệnh nhân. Do đó, việc xây dựng được hướng dẫn chuyển đổi đường dùng (từ liên tục sang ngắt quãng và ngược lại) là thực sự thiết thực tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

4.2. Về bước đầu đánh giá hiệu quả quy trình giám sát nồng độ vancomycin trong đã xây dựng

Trong giai đoạn nghiên cứu, có 14 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ được đưa vào nghiên cứu. Trong đó, có 8 bệnh nhân tuân thủ theo quy trình đã xây dựng ngay từ ban đầu. Do đó, tất cả các bệnh nhân đều có sử dụng liều nạp và

chế độ liều duy trì được căn cứ trên chức năng thận của bệnh nhân và nồng độ pha truyền vancomycin và thời gian truyền tuân thủ đúng theo hướng dẫn. Trong 6 bệnh nhân không dùng liều nạp có 3 bệnh nhân không nằm trong danh mục các khoa triển khai quy trình TDM vancomycin.

Cho đến hiện nay, có rất nhiều công cụ cũng như phương pháp tính toán chế độ liều ban đầu của vancomycin. Trong quy trình đã xây dựng, nhóm nghiên cứu chọn công cụ ClinCalc và công thức ước tính thông số cá thể ban đầu là mô hình quần thể Bauer với $V_d = 0,7L/kg$ cho tất cả các cá thể và CL_{van} phụ thuộc vào $Clcr$ và cân nặng của bệnh nhân theo công thức $CL = (0,695 * Clcr / TBW + 0,05) * TBW * 0,06$ [3]. So sánh giữa kết quả dự đoán dựa trên công cụ ClinCalc với kết quả đo được thông qua giá trị MAPE cho thấy kết quả MAPE đạt giá trị 33,58% nằm trong khoảng 20 - 50 là khoảng giá trị dự báo việc sử dụng công cụ/mô hình để dự báo là chấp nhận được. Như vậy, bước đầu có thể sử dụng công cụ ClinCalc và mô hình quần thể Bauer để đưa ra chế độ liều ban đầu cho bệnh nhân tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Sự khác biệt có thể được giải thích như sau: Chế độ liều ước tính từ công cụ ClinCalc mà nhóm nghiên cứu đang lựa chọn mô hình dược động học quần thể của Bauer, do đó các thông số ước tính (V_d , CL_{vanco} , Ke) không thể chính xác cho cá thể. Hơn nữa, các thông số bệnh nhân tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 có thể khác biệt so với các thông số của mô hình quần thể Bauer. Vì vậy, tiến hành nghiên cứu thêm để có đủ cỡ mẫu, từ đó tìm ra mối tương quan giữa CL_{vanco} và $Clcr$ tại quần thể bệnh nhân của bệnh viện và đưa ra chế độ liều gợi ý ban đầu phù hợp hơn và chính xác hơn.

Với chế độ liều hiệu chỉnh khi có kết quả định lượng, nhóm nghiên cứu sử dụng

phần mềm ClinCalc để tính toán và đưa ra chế độ liều mới. Khi so sánh nồng độ dự đoán dựa trên ClinCalc và nồng độ thực tế đo được: $MAPE = 8,91 < 10$. Như vậy phần mềm ClinCalc dự đoán nồng độ vancomycin ở mức độ chính xác sau khi có kết quả định lượng nồng độ. Việc sử dụng mô hình 1 ngăn thải trừ bậc 1 khá phù hợp với bệnh nhân tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Tỷ lệ đạt đích PK/PD tích lũy của bệnh nhân sau khi hiệu chỉnh liều lần 1 tăng lên đáng kể so với chế độ liều ban đầu (64,3% vs 14,3%). Nghiên cứu ghi nhận nhóm bệnh nhân ICU thường khó đạt được và khó duy trì được đích PK/PD. Trường hợp 1, bệnh nhân đạt được đích PK/PD sau 3 lần hiệu chỉnh liều. Trường hợp 2, bệnh nhân đạt được đích sau 1 lần hiệu chỉnh liều, tuy nhiên sau đó vẫn phải hiệu chỉnh liều do chức năng thận của bệnh nhân thay đổi ($Clcr$ tăng). Đặc điểm chung của 2 bệnh nhân này là đều là bệnh nhân ICU có chức năng thận không ổn định và được dùng vancomycin đường truyền tĩnh mạch liên tục. Nhiều nghiên cứu và y văn đã công bố có mối tương quan chặt chẽ giữa CL_{van} và $Clcr$ [2], [3], [7]. Do vậy, khi chức năng thận của bệnh nhân thay đổi dẫn đến CL_{van} thay đổi và ảnh hưởng tới đích đạt được. Trong nghiên cứu, chúng tôi cũng quan sát thấy rõ hiện tượng này trên 2 bệnh nhân ICU và liều lượng vancomycin trên bệnh nhân phải thay đổi liên tục theo $Clcr$ của bệnh nhân. Như vậy, trên những bệnh nhân có chức năng thận dao động liên tục, việc thực hiện quy trình truyền liên tục cũng giúp việc hiệu chỉnh liều thuận tiện hơn so với truyền ngắt quãng (tổng mẫu lấy ít hơn, hiệu chỉnh liều sớm hơn và đơn giản hơn).

Tỷ lệ độc tính trên thận do vancomycin (AKI) được báo cáo qua các nghiên cứu dao động từ 5 - 43%. Nhiều nghiên cứu chỉ ra ngưỡng AUC_{24} làm tăng nguy cơ gặp AKI dao động từ 600 - 1300mg.h/L. Kết quả

ngghiên cứu của chúng tôi cho thấy đặc điểm về độc tính trên thận ghi nhận được khá tương đồng với nhiều nghiên cứu đã được công bố: 2/14 bệnh nhân gặp độc thận (14,3%) và cả 2 bệnh nhân đều có $AUC_{24} > 600\text{mg.h/L}$.

5. Kết luận

Đã xây dựng được quy trình giám sát nồng độ vancomycin trong máu (đối với cả đường truyền ngắt quãng và đường truyền liên tục) với các nội dung chính sau:

Lựa chọn phương pháp giám sát nồng độ thuốc trong máu theo phương pháp dựa trên $AUC_{24\text{ss}}$.

Đích mục tiêu đảm bảo hiệu quả và an toàn: Đường truyền ngắt quãng: $AUC_{24\text{ss}}$ từ 400 - 600mg.h/L và $C_{\text{trough ss}} > 10\text{mg/L}$; đường truyền liên tục: C_{ss} từ 20 - 25mg/L.

Chế độ liều (chế độ liều ban đầu, chế độ liều hiệu chỉnh và cách sử dụng).

Nội dung giám sát nồng độ vancomycin trong máu (thời điểm lấy mẫu, phiên giải và hiệu chỉnh liều, tần suất TDM vancomycin).

Mức độ dự đoán của mô hình Bauer ở mức độ chấp nhận được và tương quan giữa nồng độ dự đoán và nồng độ thực tế ở mức độ trung bình ($R^2 = 0,60$). Mô hình dược động học một ngăn thải trừ bậc 1 dự đoán chính xác nồng độ vancomycin trong máu và có sự tương quan chặt chẽ giữa nồng độ dự đoán và nồng độ đo được trên thực tế ($R^2 = 0,81$). Như vậy, bước đầu có thể áp dụng quy trình TDM vancomycin đã xây dựng trên quần thể bệnh nhân người lớn tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Tỷ lệ đạt đích PK/PD tích lũy tăng lên đáng kể sau khi hiệu chỉnh liều lần 1 (64,3% - 14,3%).

Tài liệu tham khảo

1. Bệnh viện Hoàn Mỹ (2019) *Quy trình giám sát nồng độ Vancomycin trong máu*.
2. Toàn Hồ Trọng Toàn (2018) *Xác định các thông số dược động học quần thể của vancomycin truyền tĩnh mạch liên tục trên bệnh nhân ICU*. Luận văn Thạc sĩ Dược học.
3. Bauer LA (2008) *Applied clinical pharmacokinetics*. The Mc Graw Hill Company: 207-298.
4. Clark L, Skrupky LP et al (2019) *Examining the relationship between vancomycin area under the concentration time curve and serum trough levels in adults with presumed or documented staphylococcal infections*. *Ther Drug Monit* 41(4): 483-488.
5. Finch NA, Zasowski EJ et al (2017) *A quasi-experiment to study the impact of vancomycin area under the concentration-time curve-guided dosing on vancomycin-associated nephrotoxicity*. *Antimicrob Agents Chemother* 61(12).
6. Lewis CD (1982) *Industrial and business forecasting methods: A practical guide to exponential smoothing and curve fitting*. Butterworth-Heinemann.
7. Llopis-Salvia P, Jiménez-Torres NV (2006) *Population pharmacokinetic parameters of vancomycin in critically ill patients*. *J Clin Pharm Ther* 31(5): 447-454.
8. Neely MN, Youn G et al (2014) *Are vancomycin trough concentrations adequate for optimal dosing?*. *Antimicrob Agents Chemother* 58(1): 309-316.
9. Rybak MJ, Le J 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.
10. Rybak Michael, Lomaestro Ben et al (2009) *Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. American Journal of Health-System Pharmacy* 66(1): 82-98.