

**HIỆU CHỈNH LIỀU VANCOMYCIN THÔNG QUA GIÁM SÁT
NỒNG ĐỘ THUỐC VỚI ĐÍCH AUC DỰA TRÊN ƯỚC ĐOÁN
BAYESIAN Ở BỆNH NHÂN HỒI SỨC THẦN KINH: KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU
TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT ĐỨC**

*Trần Thị Minh Đức¹, Đồng Ngọc Minh¹, Lê Thị Minh Hằng¹
Nguyễn Thị Cúc², Hoàng Hải Linh², Đỗ Ngọc Tuấn³
Đỗ Diệu Linh⁴, Nguyễn Anh Tuấn¹, Nguyễn Thanh Hiền¹
Nguyễn Hoàng Anh², Vũ Đình Hòa², Nguyễn Hoàng Anh²*

Tóm tắt

Mục tiêu: Phân tích kết quả triển khai hiệu chỉnh liều vancomycin dựa trên giá trị AUC (diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian) ước đoán bằng phương pháp Bayesian theo quy trình theo dõi nồng độ thuốc trong máu (therapeutic drug monitoring - TDM) vancomycin áp dụng trên bệnh nhân (BN) Hồi sức thần kinh. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu trên 62 BN sử dụng vancomycin tại Khoa Nội hồi sức Thần kinh, Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức từ tháng 3 - 12/2022 thông qua hoạt động chuyên môn phối hợp giữa dược sĩ lâm sàng, bác sĩ điều trị và các điều dưỡng. Dựa trên kết quả định lượng nồng độ thuốc vancomycin trong máu của BN, giá trị AUC được ước đoán theo phương pháp Bayesian trên phần mềm SmartdoseAI. Mức liều vancomycin được hiệu chỉnh nhằm đạt đích AUC 400 - 600 mg.h/L. **Kết quả:** Tỷ lệ BN sử dụng chế độ liều duy trì ban đầu đúng với khuyến cáo khá cao (64,5%) nhưng chỉ có 25,8% bệnh nhân có giá trị AUC nằm trong khoảng 400 - 600 mg.h/L. Sau khi hiệu chỉnh liều, tỷ lệ BN đạt đích dược động học/ dược lực học (PK/PD) đã tăng lên 61,3%. Khả năng ước đoán giá trị AUC khi sử dụng mô hình dược động học ban đầu là tương đối thấp (độ lệch 42,7%) nhưng đã được cải thiện đáng kể khi áp dụng ước đoán Bayesian dựa trên dữ liệu nồng độ thuốc trong máu (độ lệch 6,0%).

¹Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức

²Trung tâm DI và ADR Quốc gia, Trường Đại học Dược Hà Nội

³Công ty Cổ phần Giải pháp Công nghệ N2TP

⁴Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

Người phản hồi: Nguyễn Hoàng Anh (nguyenhoanganh@hup.edu.vn)

Ngày nhận bài: 10/3/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 12/4/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i4.319>

Kết luận: Triển khai TDM vancomycin giúp nâng cao khả năng đạt đích AUC. Phương pháp Bayesian có khả năng ước đoán giá trị AUC tương đối chính xác, mang lại nhiều thuận tiện và phù hợp với thực hành lâm sàng trên BN hồi sức thần kinh. Cần tiếp tục tối ưu hóa chế độ liều ban đầu để giúp BN đạt đích nồng độ vancomycin sớm hơn.

* *Từ khoá:* AUC; Bayesian; Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức; Hồi sức thần kinh; TDM; Vancomycin.

OPTIMIZE VANCOMYCIN DOSE THROUGH AUC-GUIDED THERAPEUTIC DRUG MONITORING USING BAYESIAN ESTIMATION: INITIAL RESULTS AT VIET DUC UNIVERSITY HOSPITAL

Summary

Objective: To analyze the impact of therapeutic drug monitoring (TDM) protocol by the area under the concentration-time curve (AUC) Bayesian estimation in optimizing vancomycin dose regimen for neurosurgery patients. **Subjects and methods:** In a prospective study on 62 patients using vancomycin, data were collected daily through clinical practices of clinical pharmacists, doctors, and nurses at the Department of Neurology and Neuro Intensive Care, Viet Duc University Hospital, from March to December 2022. AUC was estimated based on vancomycin level and patient characteristics in the SmartDose AI software with the Bayesian method. Vancomycin dosage was adjusted to achieve the AUC target range 400 - 600 mg.h/L. **Results:** The percentage of patients receiving appropriate dose regimens is relatively high (65.8%), but only 25.8% of patients achieved a therapeutic range. After adjusting dose regimens, the rate of target PK/PD attainment increased to 61.3%. While the priori AUC-estimation performance with the population pharmacokinetics model was low (42.7% bias), the posteriori AUC-estimation performance improved significantly (6% bias) with the vancomycin concentrations included. **Conclusion:** Vancomycin dose optimization using TDM increased the probability of AUC target attainment in neurological patients in the Department of Neurology and Neuro Intensive Care. The estimated AUC by Bayesian method was relatively accurate and convenient for clinical practice. Further pharmacokinetic studies are needed to optimize the maintenance dose to achieve the vancomycin target concentration early.

* *Keywords:* AUC; Bayesian; Viet Duc University Hospital; Neurosurgery patients; TDM; Vancomycin.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, vancomycin là lựa chọn ưu tiên điều trị các nhiễm khuẩn nghi ngờ hoặc xác định do vi khuẩn gram (+) kháng thuốc, đặc biệt là *S.aureus* kháng methicillin (MRSA) hoặc cho những BN có chống chỉ định hay không dung nạp với kháng sinh beta-lactam. Trong những năm gần đây, tỷ lệ nhiễm MRSA gia tăng trên toàn thế giới làm cho việc điều trị các nhiễm trùng do vi khuẩn này trở nên khó khăn hơn và tối ưu hóa chế độ liều vancomycin dựa trên TDM là giải pháp giúp đảm bảo hiệu quả và đồng thời giảm thiểu độc tính của thuốc [1]. Năm 2020, Hiệp hội Dược sĩ Bệnh viện Hoa Kỳ, Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ, Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Nhi khoa và Hiệp hội Dược sĩ trong lĩnh vực bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ đã đưa ra đồng thuận về việc theo dõi điều trị vancomycin sử dụng giá trị AUC/MIC (diện tích dưới đường cong trên nồng độ ức chế tối thiểu) thay cho khuyến cáo sử dụng nồng độ đáy trước đây. Trong đó, phương pháp được ưu tiên sử dụng là ước tính AUC dựa trên ước đoán Bayesian nhằm tạo thuận tiện cho việc lấy mẫu và tính toán giá trị AUC trên BN [2].

Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức là Bệnh viện chuyên ngành Ngoại khoa tuyến cuối của cả nước. Năm 2021,

dựa trên các khuyến cáo cập nhật trên thế giới và kết quả khảo sát tại bệnh viện, Hội đồng thuốc và điều trị tại bệnh viện đã ban hành quy trình giám sát nồng độ vancomycin trong máu dựa trên đích AUC ở người bệnh trưởng thành [3]. Đơn vị Hồi sức thần kinh là nơi điều trị các BN có bệnh lý thần kinh nặng với tỷ lệ BN chấn thương sọ não và phẫu thuật sọ não cao. Đây là đối tượng BN đặc thù gây ảnh hưởng đáng kể đến dược động học và nồng độ của vancomycin, do đó cần tối ưu liều để đảm bảo hiệu quả điều trị của thuốc. Trong bối cảnh đó, nghiên cứu được thực hiện nhằm: *Phân tích kết quả triển khai hiệu chỉnh liều vancomycin thông qua giám sát nồng độ thuốc với đích AUC dựa trên ước đoán Bayesian ở BN người lớn tại Khoa Nội Hồi sức thần kinh, đồng thời đánh giá khả năng ước đoán AUC của phương pháp Bayesian trên quần thể BN hồi sức thần kinh với nhiều đặc điểm sinh lý bệnh riêng biệt.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**1. Đối tượng nghiên cứu**

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* 62 BN có chỉ định sử dụng vancomycin và có ít nhất một mẫu định lượng nồng độ vancomycin trong máu (theo quy trình hiệu chỉnh liều dựa trên AUC theo ước đoán Bayesian đã được phê duyệt) điều

trị tại Khoa Nội Hồi sức thần kinh, Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức từ tháng 03 - 12/2022.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN < 18 tuổi, BN được chỉ định liệu pháp thay thế thận nhân tạo hoặc có can thiệp thay huyết tương (PEX), liệu pháp oxy hóa màng ngoài cơ thể (ECMO) trong quá trình sử dụng vancomycin, BN có thời điểm lấy mẫu không theo hướng dẫn của quy trình.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu tiền cứu.

* *Cỡ mẫu:* 62 BN.

* *Tiến hành nghiên cứu:*

BN được chỉ định sử dụng vancomycin truyền ngắt quãng theo “Quy trình giám sát nồng độ thuốc vancomycin trong máu ở người bệnh trưởng thành” do Hội đồng thuốc và điều trị của Bệnh viện phê duyệt vào tháng 8/2021. Theo đó, cân nhắc sử dụng liều nạp 25 mg/kg, làm tròn đến 250 mg và tối đa không quá 3g. Liều duy trì 15 - 20 mg/kg mỗi lần dùng, khoảng cách đưa liều được hiệu chỉnh dựa trên chức năng thận của người bệnh (căn cứ trên độ thanh thải creatinin tính theo công thức Cockcroft & Gault). Mẫu định lượng vancomycin được lấy tại thời điểm bất kỳ trong khoảng thời gian sau khi kết thúc truyền liều duy trì 1 giờ và trước khi bắt đầu liều tiếp theo. Dược

sĩ lâm sàng sử dụng phần mềm SmartDoseAI để ước tính theo phương pháp Bayesian để hiệu chỉnh liều, trong đó áp dụng một mô hình dược động học vancomycin đã được xây dựng trước đó làm mô hình Bayesian ban đầu [4]. Các BN được giám sát nồng độ và hiệu chỉnh liều vancomycin theo đích AUC mục tiêu là 400 - 600 mg.h/L, sau đó có thể định lượng lại để đánh giá khả năng đạt đích AUC sau chỉnh liều.

Kết quả triển khai quy trình được phân tích thông qua chế độ liều vancomycin đã sử dụng cho người bệnh so với khuyến cáo và tỷ lệ đạt đích AUC trong lần định lượng đầu tiên và sau các lần hiệu chỉnh liều trong thời gian sử dụng kháng sinh. Khả năng ước đoán giá trị AUC của mô hình dược động học quần thể được đánh giá dựa trên giá trị AUC trước và sau khi có kết quả định lượng lần thứ 1; khả năng ước đoán giá trị AUC của phương pháp Bayesian được đánh giá dựa trên giá trị AUC tính toán sau khi có kết quả định lượng nồng độ thuốc thứ 2. Nghiên cứu sử dụng thông số đánh giá là độ lệch tương đối (rBias) và độ chính xác tương đối (rRMSE) với công thức như sau. Công thức được đề xuất bởi Sheiner&Beal (1981) và được áp dụng tương đối rộng rãi trong nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu suất đo lường [5]:

$$rBias = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^i \frac{AUC \text{ ước đoán}_{trước} - AUC \text{ ước đoán}_{sau}}{(AUC \text{ ước đoán}_{trước} + AUC \text{ ước đoán}_{sau})/2} \times 100 (\%)$$

$$rRMSE = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^i \frac{(AUC \text{ ước đoán}_{trước} - AUC \text{ ước đoán}_{sau})^2}{((AUC \text{ ước đoán}_{trước} + AUC \text{ ước đoán}_{sau})/2)^2}} \times 100 (\%)$$

Trong đó, AUC_{ước đoán trước} và AUC_{ước đoán sau} lần lượt là AUC trước và sau khi có kết quả TDM [5].

* Phương pháp thu thập và xử lý số liệu:

- Số liệu thu thập trên bệnh án tiền cứu.

- Phân tích và xử lý số liệu theo phương pháp thống kê sinh học bằng các phần mềm Microsoft Excel, SPSS Statistic 25. Các biến liên tục được trình bày dưới dạng trung bình ($\bar{X} \pm SD$) với phân phối chuẩn hoặc trung vị (tứ phân vị) với phân phối không chuẩn. Các biến rời rạc được biểu diễn dạng giá trị tuyệt đối và phần trăm.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm chung của BN

Nghiên cứu đã thu thập số liệu trên 62 BN thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ, các đặc điểm chính về nhân khẩu học và bệnh học

Bảng 1: Đặc điểm chung của BN trong mẫu nghiên cứu.

Đặc điểm	Giá trị (n = 62)
Tuổi (năm)	50,5 (33,5 - 63,0)
Cân nặng (kg)	60 (54 - 70)
Giới tính nam	45 (72,6%)
Điểm APACHE II	10 (6 - 13)
Điểm SOFA	3 (2 - 3)
BN thở máy	50 (80,6%)
BN có can thiệp phẫu thuật	50 (80,6%)

Đặc điểm	Giá trị (n = 62)
Loại can thiệp ngoại khoa	
- Phẫu thuật sọ não	39 (62,9%)
- Phẫu thuật xương khớp	3 (4,8%)
- Khác (phẫu thuật hàm mặt, phần mềm, đặt dẫn lưu ...)	8 (12,9%)
Độ thanh thải creatinin nền (mL/phút)	107,0 (88,0 - 134,0)
Khoảng độ thanh thải creatinin tại thời điểm bắt đầu dùng thuốc (mL/phút)	
20 < Clcr < 60	2 (3,2)
60 ≤ Clcr < 90	14 (22,6)
90 ≤ Clcr < 130	27 (43,5)
Clcr ≥ 130	19 (30,6)
Thời gian nằm viện (ngày)	34,0 (23,0 - 50,0)
Tình trạng BN khi ra viện	
- Khỏi/đỡ	50 (80,6%)
- Tử vong nội viện/nặng xin về với tiên lượng tử vong	12 (19,4%)

* Kết quả trình bày ở dạng số BN (tỷ lệ %), trung vị (khoảng tứ phân vị) hoặc $\bar{X} \pm SD$. Điểm APACHEII: Hệ thống bảng điểm đánh giá sinh lý cấp tính và đánh giá sức khỏe mạn tính. Điểm SOFA: Điểm đánh giá suy cơ quan tuần tự.

BN trong nghiên cứu chủ yếu là nam giới (72,6%) với tình trạng bệnh nặng (điểm APACHE có trung vị 10 điểm và điểm SOFA có trung vị 3 điểm). Tỷ lệ BN có can thiệp thở máy cao (80,6%). Có 80,6% BN thực hiện phẫu thuật, trong đó có 62,9% BN phẫu thuật sọ não. BN trong nghiên cứu có chức năng thận tốt với độ thanh thải creatinin nền ở mức 107 mL/phút và 30,6% BN có tình trạng tăng thanh thải thận (ARC).

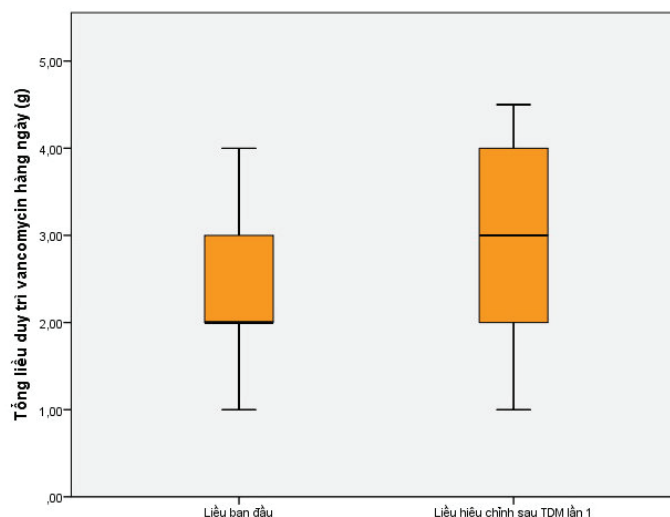
2. Đặc điểm sử dụng và giám sát nồng độ vancomycin

Bảng 2: Đặc điểm sử dụng vancomycin và giám sát nồng độ vancomycin.

Đặc điểm	Kết quả
Chế độ liều, n = 62	
Có chỉ định liều nạp	47 (75,8)
Liều nạp trung bình theo cân nặng (mg/kg)	28,1 ± 3,3
Liều duy trì ban đầu (mg/kg/ngày)	40,1 ± 8,9
Tổng liều duy trì hàng ngày ban đầu (g)	2,5 ± 0,6
Tổng liều duy trì hàng ngày hiệu chỉnh lần 1 (g)	3,0 ± 0,8
Tỷ lệ BN được chỉ định liều nạp phù hợp với hướng dẫn	45 (72,6)
Tỷ lệ BN được chỉ định liều duy trì phù hợp với hướng dẫn	40 (64,5)
Tổng số mẫu máu định lượng	110
Phân bố giá trị AUC ở lần đầu định lượng, n = 62	
< 400 mg.h/L	37 (59,6)
400 - 600 mg.h/L	16 (25,8)
> 600 mg.h/L	9 (14,5)
Phân bố giá trị AUC sau hiệu chỉnh lần 1, n = 34	
< 400 mg.h/L,	14 (41,2)
400 - 600 mg.h/L	17 (50,0)
> 600 mg.h/L	3 (8,8)
Tỷ lệ tích lũy đạt đích AUC sau khi hiệu chỉnh liều lần 1	33 (53,2)
Tỷ lệ BN có ít nhất 1 lần đạt đích AUC	38 (61,3)

Tỷ lệ BN có sử dụng liều nạp trong nghiên cứu đạt 75,8% với mức liều nạp trung bình là 28,1 mg/kg. Tỷ lệ sử dụng liều nạp phù hợp với hướng dẫn là 72,6% và tỷ lệ sử dụng liều duy trì phù hợp với hướng dẫn là 64,5%. Nghiên cứu thu được 110 mẫu máu định lượng (62 mẫu định lượng ban đầu, 34 mẫu định lượng lần 2 và 14 mẫu định lượng lần 3). Tỷ lệ BN đạt đích AUC trong lần đầu tiên định lượng là 25,8% (16/62). Trong 34 BN được định lượng lần 2, có 50,0% BN đạt đích AUC. Tỷ lệ BN tích lũy đạt đích AUC trong cả quá trình theo dõi là 61,3%.

Sự tương quan giữa mức liều duy trì ban đầu và mức liều hiệu chỉnh sau khi có kết quả TDM lần 1 được thể hiện trong hình 1.



Hình 1: Tổng liều duy trì hàng ngày ban đầu và sau hiệu chỉnh.

Sau khi có kết quả định lượng nồng độ vancomycin, đa số BN cần được tăng liều, do đó mức liều duy trì trung bình của quần thể nghiên cứu đã tăng từ $2,5 \pm 0,6$ g/ngày tại thời điểm ban đầu lên mức $3,0 \pm 0,8$ g/ngày sau khi hiệu chỉnh liều dựa trên kết quả định lượng.

3. Kết quả đánh giá khả năng ước đoán giá trị AUC dựa trên mô hình dược động học và dựa trên phương pháp Bayesian

Bảng 3: Khả năng ước đoán giá trị AUC dựa trên mô hình dược động học và phương pháp Bayesian thông qua Độ lệch tương đối (rBias) và độ chính xác tương đối (rRMSE).

So sánh khả năng ước đoán giá trị AUC	Độ lệch (% rBias)	Độ chính xác (% rRMSE)
Ước đoán dựa trên mô hình dược động học	42,7	5,4
Ước đoán dựa trên phương pháp Bayesian (bao gồm mô hình dược động học và nồng độ thuốc trong máu)	6,0	3,1

So với giá trị AUC tính toán sau khi có kết quả định lượng nồng độ thuốc thứ 1, giá trị AUC được ước đoán từ mô hình dược động học quần thể có độ lệch (% rBias) lên tới 42,7%. Tuy nhiên, giá trị AUC tính toán dựa trên ước đoán Bayesian có độ lệch (% rBias) giảm xuống chỉ còn 6,0%.

BÀN LUẬN

Mặc dù đã được đưa vào sử dụng trên lâm sàng tới 65 năm, vancomycin vẫn đóng vai trò quan trọng trong điều trị các trường hợp nghi ngờ nhiễm khuẩn hoặc xác định do vi khuẩn Gram (+) gây ra, đặc biệt các chủng MRSA. Thông số dược động học/dược lực học (PK/PD) phản ánh khả năng diệt khuẩn của vancomycin với tụ cầu vàng được đề xuất là giá trị AUC/MIC (diện tích dưới đường cong trên nồng độ ức chế tối thiểu), với mục tiêu AUC_{24h}/MIC ≥ 400 nhằm đảm bảo hiệu quả diệt khuẩn. Phương pháp TDM truyền thống sử dụng giá trị nồng độ đáy (C_{trough}) nhằm thuận tiện trong thực hành. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây cho thấy việc TDM theo phương pháp truyền thống không còn phù hợp do: Một là, C_{trough} thường được xác định tại trạng thái cân bằng, sau 3 - 4 lần dùng thuốc. Hai là, C_{trough} không thực sự phản ánh được giá trị AUC và không đảm bảo được hiệu quả và an toàn [2]. Năm 2020, bản đồng thuận cập nhật của Hiệp hội Dược sĩ hệ thống Y tế Hoa Kỳ, Hiệp hội bệnh Truyền nhiễm Hoa Kỳ, Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Nhi khoa và Hiệp hội Dược sĩ trong lĩnh vực bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ đã thống nhất khuyến cáo theo dõi việc điều trị vancomycin sử dụng giá trị AUC/MIC thay thế cho

khuyến cáo sử dụng nồng độ đáy trước đó. Theo khuyến cáo này, phương pháp được khuyến khích sử dụng là ước tính AUC theo phương pháp Bayesian dựa trên các phần mềm tính toán. Sử dụng phần mềm ước đoán theo Bayesian đúng cách giúp BN đạt được hiệu quả điều trị, giảm chi phí dành cho TDM, liều lượng vancomycin được tính toán dựa trên AUC đáng tin cậy hơn so với C_{trough} [2].

Kết quả phân tích cho thấy quần thể BN trong nghiên cứu của chúng tôi là các BN nặng có các bệnh lý thần kinh hoặc chấn thương sọ não với tỷ lệ phẫu thuật thần kinh cao. Đây là quần thể rất đặc biệt nhiều yếu tố làm tăng thải trừ thuốc qua thận, tăng thể tích phân bố của vancomycin như giảm albumin máu, thở máy, phẫu thuật sọ não, sốc nhiễm trùng. Ngoài ra, trong nghiên cứu còn những BN được chỉ định vancomycin để điều trị viêm màng não (24,2%) cần đạt đủ nồng độ để thâm vào dịch não tủy. Các đặc điểm này nhấn mạnh vai trò của TDM, tối ưu hóa chế độ liều vancomycin nhằm đảm bảo khả năng đạt đích AUC/MIC trên đối tượng này [6].

Đặc điểm sử dụng vancomycin

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ BN được sử dụng liều nạp khá cao (75,8%) với mức liều trung bình $28,1 \pm 3,3$ mg/kg, tỷ lệ phù hợp với

khuyến cáo đạt 72,6%. Việc sử dụng liều nạp đã được chúng tôi giúp tăng đáng kể khả năng đạt đích sớm mà không làm tăng nguy cơ xuất hiện tổn thương thận cấp (AKI) [2]. Tỷ lệ sử dụng liều duy trì phù hợp theo quy trình khá cao (64,5%) với mức liều duy trì trung bình ban đầu là $40,1 \pm 8,9$ mg/kg. Việc sử dụng liều duy trì chưa đúng theo hướng dẫn có thể dẫn tới thiếu liều khi các BN trong quần thể của chúng tôi có khả năng thanh thải tốt với 30,6% tăng thanh thải thận [7].

Đặc điểm TDM vancomycin

Về tỷ lệ đạt đích AUC, khi sử dụng chế độ liều duy trì ban đầu, chỉ có 25,8% BN của chúng tôi có giá trị AUC đạt đích 400 - 600 mg.h/L. Đây là tỷ lệ tương đối thấp, so với nghiên cứu của tác giả Lê Thị Minh Hằng và CS có tỷ lệ đạt đích khi sử dụng chế độ liều duy trì ban đầu là 48,39%; nghiên cứu của tác giả Takashi và CS với tỷ lệ đạt đích khi lấy mẫu ngày 1 là 40%, ngày 2 là 47,3% và lấy mẫu tại trạng thái cân bằng là 54,2% [8], [9]. Sau khi hiệu chỉnh liều lần 1, kết quả đạt đích tích lũy có tăng, tuy nhiên chưa cải thiện nhiều (53,2%). Tỷ lệ BN có ít nhất 1 lần đạt đích AUC trong nghiên cứu của chúng tôi là 61,3%. Nguyên nhân có thể do quần thể BN trong nghiên cứu của chúng tôi có tăng thanh thải mạnh, nhiều BN mặc dù đã

được tăng liều vancomycin lên mức tối đa theo các khuyến cáo hiện tại nhưng giá trị AUC ước đoán theo Bayesian vẫn thấp hơn 400 mg.h/L. Kim và CS (2016) cũng ghi nhận nồng độ vancomycin huyết thanh trên các BN có phẫu thuật thần kinh thường thấp hơn sau khi dùng liều tiêu chuẩn so với các quần thể BN khác. BN ICU phẫu thuật thần kinh có thanh thải vancomycin nằm trong khoảng 0,1 - 0,13 L/h/kg, cao hơn đáng kể so với bình thường (khoảng $0,07 \pm 0,025$ L/h/kg) có thể do đối tượng này có thể do chức năng thận tốt hơn những BN không phẫu thuật thần kinh [6, 10]. Do đó, cần chú ý hiệu chỉnh liều kịp thời dựa trên kết quả TDM nhằm nâng cao khả năng đạt đích cho BN. Các kết quả nêu trên cho thấy sự biến thiên lớn giữa các cá thể BN và chế độ liều ban đầu theo quy trình còn chưa thực sự phù hợp với quần thể BN đặc thù tại khoa. Do đó, cần có các nghiên cứu dược động học học quần thể dựa trên dữ liệu trên BN hồi sức thần kinh nhằm xác định mức liều ban đầu tối ưu hơn, giúp nâng cao tỷ lệ đạt đích ngay từ ban đầu.

Khả năng dự đoán giá trị AUC

Mô hình dược động học quần thể sử dụng trong phần mềm được đề xuất bởi Goti và CS, được coi là mô hình thích hợp để ước tính liều cho BN nặng, là

mô hình có độ chính xác cao trên BN không ICU và chấp nhận được về mặt lâm sàng ở BN ICU ngay cả với số mẫu định lượng hạn chế. Có sự chênh lệch tương đối lớn (% rBias là 42,7%) khi so sánh giá trị AUC dựa trên mô hình dược động học so với giá trị AUC dựa trên kết quả TDM lần 1. Điều này có thể do quần thể nghiên cứu của chúng tôi có các đối tượng BN đặc thù (30,6% BN tăng thanh thải thận và 62,9% BN có phẫu thuật sọ não) làm cho mức độ thải trừ vancomycin khác biệt so với mô hình dược động học sẵn có. Sau khi có kết quả TDM lần 1, ước đoán Bayesian cho kết quả AUC khá chính xác so với AUC tính toán theo kết quả định lượng lần thứ 2 (% rBias giảm còn 6,0%). Điều này cho thấy ước đoán Bayesian dựa trên dữ liệu nồng độ thuốc giúp đã hỗ trợ tính toán giá trị AUC một cách tương đối chính xác với độ lệch (% rBias) nằm trong giới hạn $\pm 20\%$ và chấp nhận được về mặt lâm sàng [4].

KẾT LUẬN

Quần thể BN hồi sức thần kinh có đặc thù riêng ảnh hưởng phức tạp đến dược động học của vancomycin nên việc hiệu chỉnh liều dựa trên kết quả định lượng nồng độ thuốc là rất cần thiết. Qua phân tích kết quả triển khai hiệu chỉnh liều dựa trên AUC theo ước

đoán Bayesian, nghiên cứu ghi nhận có 61,3% BN có ít nhất 1 lần đạt đích AUC. Tuy nhiên, tỷ lệ BN đạt đích AUC 400 - 600 mg.h/L trong lần định lượng đầu tiên còn ở mức thấp (25,8%) cho thấy cần lưu ý tối ưu hóa chế độ liều dùng ban đầu (liều nạp và liều duy trì) vancomycin dành riêng cho nhóm đối tượng này nhằm nâng cao khả năng đạt đích sớm trên BN. Tính toán giá trị AUC bằng phương pháp Bayesian dựa trên mô hình dược động học quần thể và kết quả định lượng nồng độ thuốc trong máu là phương pháp tiếp cận cho kết quả chính xác và chấp nhận được về mặt lâm sàng, phù hợp để triển khai TDM vancomycin trong thực hành trên BN hồi sức thần kinh. Nghiên cứu đã bước đầu cho thấy vai trò của việc triển khai TDM trong hiệu chỉnh liều vancomycin nhằm nâng cao khả năng đạt đích PK/PD trên từng cá thể người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Guo Y., Song G., et al. (2020). Prevalence and therapies of antibiotic-resistance in *Staphylococcus aureus*. *Front Cell Infect Microbiol*; 10: 107.
2. Rybak M. J., 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.

3. Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức (2021). Quy trình giám sát nồng độ thuốc vancomycin trong máu ở người bệnh trưởng thành: 1-15.

4. Nguyễn Trần Nam Tiến, Lê Thị Thùy Linh, Nguyễn Hoàng Anh, Nguyễn Thị Cúc, Bùi Thị Ngọc Thực, Đỗ Thị Hồng Gấm, Nguyễn Thị Thu, Nguyễn Thu Minh, Nguyễn Quỳnh Hoa, Đào Xuân Cơ, Nguyễn Văn Hùng, Phan Thu Phương, Đỗ Ngọc Tuấn, Nguyễn Hoàng Anh, Vũ Đình Hòa (2022). Thảm định các phương pháp ước đoán Bayesian ứng dụng trong chỉnh liều chính xác theo mô hình (MIPD) của vancomycin trên bệnh nhân người lớn tại Bệnh viện Bạch Mai. *Nghiên cứu Dược & Thông tin Thuốc*; 13(4): 1-7.

5. A. Broeker, Nardecchia M, Klinker KP et al. (2019). Towards precision dosing of vancomycin: A systematic evaluation of pharmacometric models for Bayesian forecasting. *Clinical Microbiology and Infection*; 25(10): 1286e1-1286e7.

6. Kim A. J. Lee J. Y., Choi S. A., Shin W. G. (2016). Comparison of the pharmacokinetics of vancomycin in neurosurgical and non-neurosurgical patients. *Int J Antimicrob Agents*; 48(4): 381-387.

7. Xiao Q. Zhang H., Wu X., Qu J., Qin L., Wang C. (2022). Augmented renal clearance in severe infections-an important consideration in vancomycin dosing: A narrative review front pharmacol. *Front Pharmacol*; 13: 835557.

8. Lê Thị Minh Hằng (2022). Triển khai quy trình giám sát nồng độ thuốc vancomycin trong máu trên bệnh nhân nặng điều trị tại Trung tâm Gây mê & hồi sức ngoại khoa, Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. *Luận văn Thạc sỹ Dược học*. Đại học Dược Hà Nội.

9. Ueda Takashi, Takesue Yoshio, et al. (2022). Validation of vancomycin area under the concentration-time curve estimation by the bayesian approach using one-point samples for predicting clinical outcomes in patients with methicillin-resistant staphylococcus aureus infections. *Antibiotics*; 11(1): 96.

10. Yue Chen Lei Liu, Man Zhu (2020). Effect of augmented renal clearance on the therapeutic drug monitoring of vancomycin in patients after neurosurgery. *Journal of International Medical Research*; 48(10): 1-7.