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 tại Trung tâm Nhi khoa, Bệnh viện Bạch Mai

Trịnh Thị Vân Anh[1], Bùi Thị Ngọc Thực[2], Nguyễn Hoàng Anh (B)[1], Lê Thị Lan Anh[3], Nguyễn Thành Nam[3], Nguyễn Thu Minh[2], Nguyễn Quỳnh Hoa[2], Nguyễn Hoàng Anh[1,2], Đỗ Ngọc Tuấn[4], Vũ Đình Hòa[1]*

[1]Trung tâm DI và ADR Quốc gia, Trường Đại học Dược Hà Nội,
[2]Khoa Dược, Bệnh viện Bạch Mai,
[3]Trung tâm Nhi khoa, Bệnh viện Bạch Mai,
[4]Công ty cổ phần giải pháp công nghệ N2TP;
**Tác giả liên hệ: vudinhhoa@gmail.com*
(Ngày gửi đăng: 26/01/2022 – Ngày duyệt đăng: 25/02/2022)

SUMMARY

The impact of the therapeutic drug monitoring (TDM) protocol by Bayesian estimation of the area under the concentration-time curve (AUC) in optimizing vancomycin dosing regimen for pediatric patients aged 1 month to 16 years hospitalized at the Pediatric Center, Bach Mai Hospital (Hanoi, Vietnam) was analyzed. Vancomycin serum levels were monitored and dosing regimens actually approved by the Hospital were adjusted using a protocol established according to the IDSA 2020 guidelines. The study involved a total of 93 pediatric patients with a median age of 9.5 (4.5-13.5) and 174 vancomycin concentrations were collected. The maintenance dose was stantardized at 60 mg/kg/day and 40/93 patients (43 %) attained the target AUC at the first time, with a median of 409 (352-511) mg.h/L. The follow-up dosage adjustment on 53 patients showed that 39/53 (73.6 %) of the patients attained the target AUC with a median of 448 (404-511) mg.h/L, and the cumulative target-achievement rate increased up to 77.4 %. The percentage of patients with impaired renal function was relatively low with 4 patients suffering grade 1 kidney damage according to KDIGO's classification. The study suggested that AUC-based TDM of vancomycin was quite convenient and well helpful for minimizing the risk of renal failure on paediatric patients.

Từ khóa: *AUC, Bayes, Bayesian, bệnh nhân nhi, bệnh viện Bạch Mai, theo dõi nồng độ thuốc trong điều trị (TDM), vancomycin.*

Đặt vấn đề

Vancomycin là kháng sinh quan trọng trong điều trị các nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn Gram dương, đặc biệt là tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA) ở cả người lớn và trẻ em. Theo dõi nồng độ thuốc trong máu và hiệu chỉnh liều vancomycin (TDM) là phương pháp được khuyến cáo rộng rãi nhằm tăng

khả năng đạt đích PK/PD của thuốc, qua đó giúp đảm bảo hiệu quả điều trị và giảm thiểu nguy cơ gặp độc tính trên thận cho bệnh nhân. Hướng dẫn đồng thuận TDM vancomycin năm 2020 của các hội chuyên môn Hoa Kỳ đã chính thức khuyến cáo sử dụng đích diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian (AUC) thay cho nồng độ đáy (Ctrough), kể cả trên đối tượng bệnh nhân Nhi. Hướng dẫn cũng khuyến cáo phương pháp ước tính AUC theo Bayes là cách tiếp cận tốt nhất trên quần thể bệnh nhân Nhi, giúp giảm sai số do biến thiên giữa các cá thể cũng như hạn chế việc lấy nhiều mẫu trong TDM [6].

Với một kháng sinh có phạm vi điều trị hẹp như vancomycin, tối ưu chế độ liều trên đối tượng trẻ em trở nên khó khăn do những đặc điểm khác biệt về dược động học so với người trưởng thành (tỷ lệ nước trong cơ thể cao, chức năng chuyển hóa và thải trừ thuốc chưa hoàn thiện và có nhiều thay đổi giữa các độ tuổi). Tại bệnh viện Bạch Mai, tuy có một tỷ lệ đáng kể các bệnh nhân tại Trung tâm Nhi khoa được sử dụng vancomycin nhưng hoạt động TDM vancomycin trên quần thể này chưa được triển khai một cách thường quy. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm phân tích kết quả của chương trình TDM theo phương pháp ước tính AUC dựa trên Bayes trong tối ưu hóa chế độ liều vancomycin cho bệnh nhân Nhi được triển khai tại bệnh viện.

Đối tượng, phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân Nhi từ 1 tháng đến 16 tuổi được điều trị tại Trung tâm Nhi khoa, Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian từ tháng 12/2020 đến tháng 12/2021, được chỉ định dùng tối thiểu 03 liều vancomycin truyền tĩnh mạch và có ít nhất một kết quả định lượng nồng độ vancomycin. Tiêu chí loại trừ bao gồm các trường hợp bệnh nhân có chỉ định vancomycin để dự phòng nhiễm khuẩn liên quan đến phẫu thuật, các bệnh nhân có lọc máu và các trường hợp không tiếp cận được hồ sơ bệnh án.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu thông qua hoạt động Dược lâm sàng tại Trung tâm Nhi Khoa, Bệnh viện Bạch Mai bắt đầu từ tháng 12/2020. Bệnh nhân được theo dõi và hiệu chỉnh liều vancomycin theo quy trình được xây dựng dựa theo hướng dẫn IDSA 2020 và được Bệnh viện phê duyệt. Theo đó, bệnh nhân được cân nhắc sử dụng liều nạp từ 20 – 25 mg/kg tùy theo tình trạng nhiễm khuẩn và chế độ liều duy trì lựa chọn [6]. Liều duy trì được xác định dựa trên cân nặng của bệnh nhân và mức lọc cầu thận ước đoán theo công thức Schwartz [4]. Nồng độ vancomycin được đo tại thời điểm bất kì trong pha thải trừ thuốc (lấy mẫu tại thời điểm tối ưu trong vòng 1 giờ trước khi truyền liều tiếp theo) và được dùng để ước đoán giá trị AUC theo Bayes (AUCbayes) thông qua phần mềm tính toán dược động học SmartDoseAI (https://smartdose.ai/). Mô hình dược động học quần thể được áp dụng trong ước đoán Bayes là mô hình đã được công bố và sử dụng rộng rãi trong các phần mềm ước đoán vancomycin cho bệnh nhân nhi [8]. Các bệnh nhân được giám sát nồng độ và hiệu chỉnh liều vancomycin theo đích AUC mục tiêu là 400 – 600 mg.h/L (với giả định MIC vancomycin là 1 mg/L) [6], sau đó có thể định lượng lại để đánh giá khả năng đạt đích AUC sau chỉnh liều.

Nghiên cứu phân tích kết quả triển khai quy trình thông qua tỷ lệ đạt đích AUC trong lần định lượng đầu tiên và sau các lần hiệu chỉnh liều kế tiếp, kết quả điều trị và tỷ lệ bệnh nhân có xuất hiện độc tính trên thận. Phân loại mức độ biến cố trên thận được đánh giá thông qua nồng độ creatinin máu dựa theo tiêu chí KDIGO 2012. Ngoài ra, bệnh nhân được xác định có tình trạng tăng thanh thải thận (ARC) nếu giá trị eGFR ≥ 130 mL/phút/1,73 m^2 theo định nghĩa của Van Der Heggen (2019) [10].

Thu thập, xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và làm sạch trên Microsoft Excel và xử lý, trình bày kết quả bằng SPSS Statistic 25. Các biến số liên tục có phân phối chuẩn được mô tả bằng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn (SD). Các biến số 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 %.

Kết quả nghiên cứu

Nghiên cứu thu thập số liệu trên 93 bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ với các đặc điểm chính được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân nhi được TDM vancomycin trong mẫu nghiên cứu

Chỉ tiêu nghiên cứu, cách tính	Kết quả (n=93)
Đặc điểm chung	
Tuổi (năm)	9,5 (4,5-13,5)
Giới tính nam, n (%)	59 (63,4)
Cân nặng (kg)	29 (14-45)
Nồng độ creatinin huyết thanh nền (µmol/L)	42 (31,5-51)
eGFR nền (mL/phút/1,73m^2)	158,6 ± 53,12
Số bệnh nhi có ARC (eGFR > 130 mL/phút/1,73m^2)	66 (71,0)
Can thiệp, n (%)	
- Thở máy	18 (19,4)
- Phẫu thuật	7 (7,5)
Đặc điểm nhiễm khuẩn và vi sinh	
Đặc điểm nhiễm khuẩn, n (%)	
- Nhiễm khuẩn xương khớp	24 (25,8)
- Nhiễm khuẩn da/mô mềm	21 (22,6)
- Nhiễm khuẩn huyết	20 (21,5)
- Nhiễm khuẩn hô hấp	17 (18,3)
- Viêm não/màng não	5 (5,4)
- Nhiễm khuẩn khác	6 (6,5)
Số BN có kết quả XN tìm VK dương tính, N (%)	36 (38,7)
Staphylococcus aureus	15 (41,7)
MRSA	8 (53,3)
MSSA	7 (46,7)
Enterococcus feacalis	2 (5,6)
Giá trị MIC của vancomycin, N (%)	
$MIC_{vancomycin}$ < 1 mg/L	4 (40,0)
$MIC_{vancomycin}$ = 1 mg/L	6 (60,0)
Có sử dụng đồng thời các thuốc làm tăng nguy cơ độc tính trên thận	
Aminoglycosid	39 (41,9)
Furosemid	22 (23,7)

MRSA: Tụ cầu vàng kháng methicillin (Methicillin Resistant Staphylococcus aureus)

MSSA: Tụ cầu vàng nhạy cảm với methicillin (Methicillin-Susceptible Staphylococcus aureus)

Bệnh nhân tham gia nghiên cứu chủ yếu là trẻ nam (63,4 %) với trung vị tuổi là 9,5. Tất cả các bệnh nhân đều được đánh giá chức năng thận nền với mức lọc cầu thận ước tính (eGFR) tương đối cao, 71 % bệnh nhân được xác định là tăng thanh thải thận. Vancomycin được chỉ định cho nhiều loại nhiễm khuẩn khác nhau, chủ yếu là nhiễm khuẩn xương khớp (25,8 %), nhiễm khuẩn da/mô mềm (22,6 %), nhiễm khuẩn huyết chiếm (21,5 %), nhiễm khuẩn hô hấp bao gồm viêm phổi nặng (18,3 %). Đa số bệnh nhân đều được xét nghiệm vi sinh tìm vi khuẩn, trong đó có 15 trường hợp phân lập được tụ cầu vàng, trong đó có 8 chủng là MRSA và 7 chủng là MSSA. Có 10 bệnh nhân được xác định MIC vancomycin bằng phương

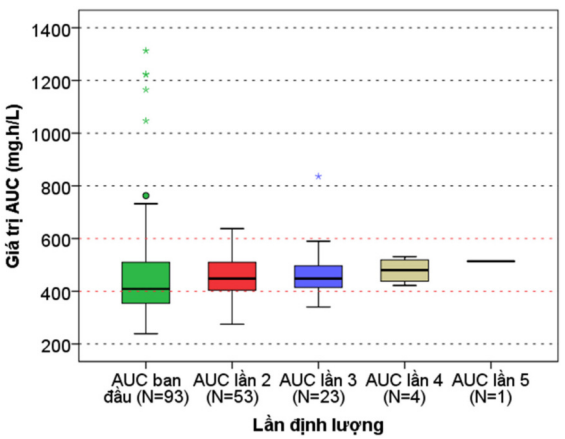
Bảng 2: Đặc điểm sử dụng và giám sát nồng độ vancomycin của bệnh nhân

Chỉ tiêu nghiên cứu, cách tính	Kết quả (n=93)
Chế độ liều	
Bệnh nhân được chỉ định liều nạp, n (%)	10 (10,8)
Liều nạp (mg/kg)	22,2 ± 3,6
Liều duy trì ban đầu (mg/kg/ngày)	60 (58-60)
Thời gian sử dụng vancomycin (ngày)	15 (10-20)
Thời điểm lấy mẫu	
Thời gian từ khi bắt đầu sử dụng vancomycin tới khi lấy mẫu định lượng (h)	29 (24-32)
Số lần định lượng trên mỗi BN	2 (1-2,5)
Kết quả định lượng lần đầu	
Nồng độ đáy lần đầu (mg/L)	8,8 (6,0-12,0)
AUC_{24h}/MIC ở lần định lượng đầu	409 (352-511)
Phân bố giá trị AUC_{24h}/MIC ở lần định lượng đầu	
< 400 mg.h/L, n (%)	40 (43,0)
400 – 600 mg.h/L, n (%)	40 (43,0)
> 600 mg.h/L, n (%)	13 (14,0)
Kết quả định lượng sau lần hiệu chỉnh lần 1 (n=53)	
Nồng độ đáy sau hiệu chỉnh lần 1 (mg/L)	8,1 (6,9-11,1)
AUC_{24h}/MIC sau hiệu chỉnh lần 1	448 (404-511)
Phân bố giá trị AUC_{24h}/MIC sau hiệu chỉnh lần 1	
< 400 mg.h/L, n (%)	11 (20,8)
400 – 600 mg.h/L, n (%)	39 (73,6)
> 600 mg.h/L, n (%)	3 (5,7)
Bệnh nhân đạt AUC_{24h}/MIC tích lũy sau hiệu chỉnh lần 1	72 (77,4)
Bệnh nhân có ít nhất 1 lần đạt đích AUC_{24h}/MIC	79 (84,9)

pháp E-test, với giá trị MIC thu được đều không vượt quá 1 mg/L.

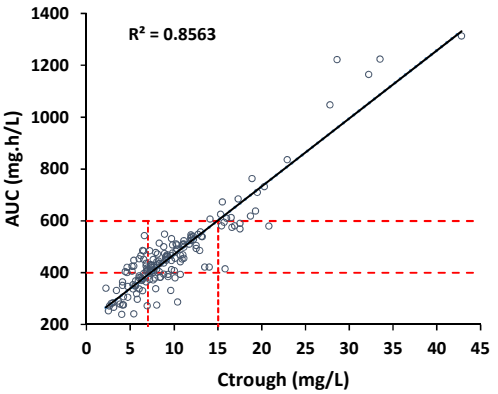
Đặc điểm sử dụng và giám sát nồng độ vancomycin trong nghiên cứu được thống kê tại Bảng 2. Trong nghiên cứu, có 10 (10,8 %) bệnh nhân được chỉ định liều nạp với giá trị trung bình là 22,2 mg/kg. Liều duy trì ban đầu tương đối thống nhất ở mức 60 mg/kg/ngày. Nghiên cứu ghi nhận 174 mẫu định lượng, gồm 93 mẫu định lượng ban đầu, 81 mẫu định lượng sau chỉnh liều (trong đó 53 mẫu định lượng ở lần thứ 2 và 28 mẫu định lượng ở các lần tiếp theo).

Tỷ lệ bệnh nhân đạt đích AUC trong lần định lượng đầu tiên là 43 % (40/93). Số bệnh nhân có ARC ở nhóm có AUC<400 mg.h/L là 35 (87,5 %) và ở nhóm AUC>600 mg.h/L là 3 (23,1 %). Trong 53 bệnh nhân được định lượng lại lần 2, có tới 39 (73,6 %) bệnh nhân đạt đích AUC và từ đó nâng số bệnh nhân tích luỹ đạt đích AUC sau hai lần định lượng lên 72 (77,4 %). Tỷ lệ đạt đích PK/PD tăng lên đáng kể trong các lần định lượng sau đó và được biểu diễn trong hình 1.



Hình 1: Giá trị AUCbayes sau các lần định lượng

Nhằm phân tích khả năng ước đoán giá trị AUC của nồng độ đáy (Ctrough), mối tương quan giữa Ctrough và AUC được biểu diễn tại hình 2 với 169 mẫu định lượng (đã loại trừ 5 mẫu không phải Ctrough). Hệ số xác định là 0,856 cho thấy có sự tương quan giữa nồng độ đáy và giá trị AUC ước đoán theo Bayes. Tuy nhiên, chúng tôi cũng ghi nhận 16,9 % bệnh nhân có Ctrough 7-15 mg/L nhưng không đạt AUC và 27 % bệnh nhân có AUC đạt 400-600 mg.h/L nhưng không đạt Ctrough từ 7-15 mg/L.



Hình 2: Mối tương quan giữa AUCbayes và Ctrough (n=169)

Đặc điểm về biến cố trên thận và kết quả điều trị được trình bày trong bảng 3. Có 4 bệnh nhân được ghi nhận xuất hiện suy giảm chức năng thận mức độ 1 (theo phân loại của KDIGO 2012). Ngoài ra, trong quá trình giám sát nồng độ vancomycin, có 6 bệnh nhân nghi ngờ có suy giảm mức lọc cầu thận liên quan đến nồng độ thuốc tăng cao bất thường. Các bệnh nhân này đều đã được hiệu chỉnh liều phù hợp dựa trên kết quả định lượng nồng độ thuốc trong máu. Sau quá trình điều trị tại khoa, nghiên cứu ghi nhận 97,8 % bệnh nhân được đánh giá có tiến triển thuận lợi (khỏi/đỡ) về mặt lâm sàng.

Bảng 3: Đặc điểm biến cố trên thận và kết quả điều trị của bệnh nhân

Tiêu chí	Kết quả
Số BN ghi nhận biến cố trên thận, n (%)	
Mức độ 1	4 (4,3)
Mức độ 2	0 (0)
Mức độ 3	0 (0)
Số BN nghi ngờ biến cố bất lợi trên thận dựa trên nồng độ thuốc trong máu	6 (6,5)
Kết quả điều trị	
Khỏi/Đỡ, n (%)	91 (97,8)
Không đỡ/Chuyển thuốc khác, n (%)	2 (2,2)

Bàn luận

Theo hiểu biết của chúng tôi, đây là một trong số không nhiều các nghiên cứu trong nước và trên thế giới áp dụng tiếp cận Bayes để ước tính AUC và hiệu chỉnh liều vancomycin cho bệnh nhân Nhi dựa trên dữ liệu giám sát nồng độ thuốc trong máu sau khi khuyến cáo cập nhật năm 2020 của Hội Truyền nhiễm Hoa Kỳ (IDSA), Hội Dược sĩ bệnh viện Hoa Kỳ (ASHP) và Hội Truyền nhiễm Nhi khoa Hoa Kỳ (PIDS) và Hội Dược sĩ công tác trong lĩnh vực bệnh nhiễm Hoa Kỳ (SIDP). Trong số 93 bệnh nhi được TDM, chúng tôi ghi nhận 40/93 (43 %) trẻ đạt đích AUC trong khoảng 400 – 600 mg.h/L. Tỷ lệ này thấp hơn so với 46,7 % bệnh nhân nhi đạt đích lần đầu trong nghiên cứu của Frymoyer và cộng sự [3]. Kết quả này có thể do mức lọc cầu thận (eGFR) của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn đáng kể trong nghiên cứu của Frymoyer (trung bình 158,6 so với 137,0 mL/phút/1,73 m^2). Khác biệt này có thể dẫn đến tốc độ thải trừ vancomycin tốt hơn và dẫn đến giá trị AUC thấp hơn. Cụ thể, trong nhóm 43 % bệnh nhân có AUC< 400 mg.h/L, có tới 87,5 % bệnh nhân được đánh giá ban đầu là có tăng thanh thải thận tính theo nồng độ creatinin máu nền. Kết quả này phù hợp với các ghi nhận về đặc điểm dược động học của vancomycin và các nghiên cứu tương tự trên thế giới, trong đó thanh thải vancomycin phụ thuộc chủ yếu và mức lọc cầu thận và tình trạng tăng thanh thải làm giảm khả năng đạt đích AUC/MIC của vancomycin. Do đó, có thể cần sử dụng các chế độ liều cao hơn (như 80 mg/kg/ngày) nhằm tối ưu khả năng đạt đích PK/PD trên nhóm đối tượng này [5], [6].

Tuy các bệnh nhân của nghiên cứu sử dụng chế độ liều duy trì ban đầu tương đối đồng nhất là 60 mg/kg/ngày theo các khuyến cáo hiện hành [6], kết quả định lượng nồng độ vancomycin trong máu cũng như giá trị AUC ước đoán có sự dao động khá lớn giữa các bệnh nhân (khoảng tứ phân vị dao động từ 6,0-12,0 mg/L với Ctrough và từ 352-511 mg.h/L với AUC). Một điểm đáng lưu ý là đa số bệnh nhân có AUC thấp hơn 400 mg.h/L là bệnh nhân có ARC (87,5 %) trong khi phần lớn các bệnh nhân có AUC > 600 mg.h/L là bệnh nhân không có ARC (76,9 %). Các nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy sự biến thiên lớn về dược động học của vancomycin trên trẻ em và liên quan đến nhiều yếu tố như sự dao động về cân nặng, độ tuổi, chức năng thận, sự ảnh hưởng của các thuốc dùng cùng hay các can thiệp khác trên bệnh nhân. Do đó, việc xác định chế độ liều ban đầu dựa trên mô hình dược động học quần thể kết hợp với các tham số dược động cá thể sẽ giúp nâng cao khả năng đạt đích cũng như giảm thiểu độc tính của thuốc khi sử dụng. Thêm vào đó, việc triển khai giám sát nồng độ thuốc trong máu trong suốt quá trình điều trị của bệnh nhân được coi là công cụ thực sự cần thiết để đảm bảo đạt đích PK/PD của thuốc trên nhóm bệnh nhân này.

Sau khi được hiệu chỉnh liều lần 1, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ đạt đích AUC đã tăng từ 43,0 % lên 73,6 %, nâng tỷ lệ bệnh nhân đạt đích AUC sau 2 lần định lượng là 77,4 %. Tỷ lệ đạt đích trong các lần định lượng sau đó có xu hướng tăng đáng kể và nghiên cứu ghi nhận có tổng cộng 84,9 % bệnh nhân có ít nhất 1 lần đạt đích AUC. Kết quả này cao hơn so với một nghiên cứu tương tự trên nhóm trẻ em tại Hoa Kỳ với tỷ lệ đạt đích sau các lần chỉnh liều lần lượt là 46,7 %; 64,1 % và 70,1 %) [3], cho thấy sự tham gia của Dược sĩ lâm sàng trong việc theo dõi và hiệu chỉnh liều vancomycin dựa trên giám sát nồng độ thuốc trong máu sẽ có tác động tích cực giúp đảm bảo hiệu quả điều trị và giảm thiểu nguy cơ xuất hiện độc tính trên bệnh nhân.

Trước đây, các khuyến cáo TDM vancomycin trên đối tượng bệnh nhân trẻ em xác định đích nồng độ Ctrough từ 7-15 mg/L là thông số dự đoán cho khả năng đạt đích AUC/MIC 400-600. Tuy nhiên, khi phân tích mối tương quan giữa AUCbayes và Ctrough, chúng tôi ghi nhận 16,9 % bệnh nhân có giá trị C_{trough}

đạt mục tiêu nhưng giá trị AUC ước đoán vẫn thấp hơn dưới 400, ngược lại, tỷ lệ bệnh nhân đã đạt đích AUC nhưng nồng độ đo được nằm ngoài khoảng 7-15 mg/L là 27 %. Do đó, phương pháp TDM theo nồng độ đáy có thể sẽ dẫn đến một số bệnh nhân không đạt giá trị AUC như mục tiêu và không đạt hiệu quả điều trị. Điều này cũng phù hợp với một số nghiên cứu rằng nồng độ đáy không còn thực sự tương quan tốt với đích điều trị của vancomycin là AUC/MIC 400-600 [9].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đo giá trị MIC khá thấp, điều này cho thấy việc xác định MIC với vancomycin tại viện chưa được chú trọng nhiều. Phương pháp xác định MIC trong nghiên cứu là E-test do có tính tiện dụng hơn. Giá trị MIC vancomycin của tụ cầu ghi nhận tại bệnh viện Bạch Mai đã được tổng kết trên đối tượng người lớn chủ yếu là các giá trị 1,5 mg/L và 1 mg/L [1], tuy nhiên chưa có tổng kết nào về MIC của vancomycin trên bệnh nhân nhi. Mẫu nghiên cứu của chúng tôi xác định được 10 giá trị MIC của vancomycin với tụ cầu, 100 % các kết quả ghi nhận được đều cho giá trị MIC không quá 1 mg/L. Kết quả này cũng tương ứng với khảo sát sơ bộ ban đầu tại khoa để lựa chọn MIC vancomycin là 1 mg/L cho khoảng AUC/MIC mục tiêu. Tuy nhiên, do số chủng được xác định MIC vancomycin của nghiên cứu còn hạn chế nên cần kết luận thận trọng về độ nhạy cảm của vi khuẩn.

Vancomycin được biết đến là kháng sinh có khả năng gây độc tính trên thận với tỷ lệ dao động khoảng 9 – 43 % tùy theo nghiên cứu [7]. Các yếu tố có liên quan đến tăng nguy cơ độc tính thận được báo cáo gồm nồng độ đáy > 15 mg/L, dùng đồng thời với furosemid hoặc kháng sinh aminoglycosid, bệnh nhân nặng, dùng vancomycin kéo dài trên 7 ngày [2]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận thời gian sử dụng vancomycin trên bệnh nhân tương đối dài (dao động từ 10-20 ngày), tỷ lệ sử dụng đồng thời các thuốc gây độc thận khác tương đối cao, bao gồm kháng sinh nhóm aminoglycosid (41,9 %) và furosemid (23,7 %). Do đó việc giám sát nồng độ thuốc và đánh giá độ thanh thải creatinin của bệnh nhân nên được tiến hành thường xuyên nhằm giảm thiểu nguy cơ xảy ra biến cố bất lợi của thuốc. Trên thực tế, có 4 (4,3 %) bệnh nhân được ghi nhận biến cố bất lợi trên thận, tỷ lệ này là khá thấp hơn so với kết quả được công bố trong các nghiên cứu trước đây [7]. Ngoài ra, nghiên cứu cũng chỉ ra 6 (6,5 %) bệnh nhân nghi ngờ suy giảm mức lọc cầu thận do có nồng độ thuốc tăng cao bất thường (trong khi giá tri creatinin chưa tăng cao). Tất cả bệnh nhân phát hiện hoặc nghi ngờ biến cố trên thận đều được xử trí và hiệu chỉnh liều phù hợp, từ đó cho thấy giám sát nồng độ thuốc trong máu còn có vai trò cảnh báo sớm các biến cố trên thận. Tại thời điểm xuất viện hầu hết các bệnh nhân đều ổn định, khỏi bệnh hoặc đỡ (97,8 %), chỉ có 2 bệnh nhân được đánh giá là không cải thiện lâm sàng. Kết quả này phần nào cho thấy hiệu quả của việc giám sát giá trị AUC thay cho Ctrough nhằm góp phần đảm bảo hiệu quả điều trị cũng như giảm thiểu nguy cơ độc tính như các khuyến cáo gần đây đã đưa ra.

Kết luận

Nghiên cứu đã tiến hành triển khai quy trình TDM vancomycin tại Trung tâm Nhi Khoa, Bệnh viện Bạch Mai với giá trị AUC được ước đoán dựa trên phương pháp Bayes từ 1 mẫu định lượng nồng độ thuốc trong máu. Kết quả phân tích trên 93 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ đạt đích AUC điều trị tăng đáng kể sau các lần định lượng với tổng cộng 84,9 % bệnh nhân đạt đích điều trị và tỷ lệ ghi nhận biến cố trên thận tương đối thấp (10,8 %). Kết quả này cho thấy việc áp dụng phương pháp tính AUC theo Bayes là phù hợp với thực hành lâm sàng, thuận tiện trong quá trình theo dõi và hiệu chỉnh liều vancomycin ở bệnh nhân nhi với tỷ lệ đạt đích điều trị cao qua các lần định lượng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Vân Anh, Hoàng Thị Kim Huyền, Nguyễn Liên Hương, (2013), "Đánh giá khả năng đạt AUC0-24/MIC mục tiêu của vancomycin trên bệnh nhân nhiễm tụ cầu vàng tại Bệnh viện Bạch Mai", *Y học Thực hành*, pp. 91-95.
2. Feiten H. D. S., Okumura L. M., et al. (2019), "Vancomycin-associated Nephrotoxicity and Risk Factors in Critically Ill Children Without Preexisting Renal Injury", *Pediatr Infect Dis J*, 38(9), pp. 934-938.
3. Frymoyer A., Schwenk H. T., et al. (2020), "Model-Informed Precision Dosing of Vancomycin in Hospitalized Children: Implementation and Adoption at an Academic Children's Hospital", *Front Pharmacol,* 11, pp. 551.
4. G J Schwartz L P Brion, A Spitzer (1987), "The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents", *Pediatríc Clinics of North America,* pp. 571-590.
5. He C. Y., Ye P. P., et al. (2021), "Population Pharmacokinetics and Dosing Optimization of Vancomycin in Infants, Children, and Adolescents with Augmented Renal Clearance", *Antimicrob Agents Chemother*, 65(10), pp. e0089721.
6. 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), pp. 835-864.
7. van Hal S. J., Paterson D. L., et al. (2013), "Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter", *Antimicrob Agents Chemother*, 57(2), pp. 734-44.
8. Le J., Ngu B., et al. (2014), "Vancomycin monitoring in children using bayesian estimation", *Ther Drug Monit*, 36(4), pp. 510-8.
9. Pai M. P., Neely M., et al. (2014), "Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients", *Adv Drug Deliv Rev*, 77, pp. 50-7.
10. Van Der Heggen T., Dhont E., et al. (2019), "Augmented renal clearance: a common condition in critically ill children", *Pediatr Nephrol,* 34(6), pp. 1099-1106.