

# YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN SỬ DỤNG VANCOMYCIN Ở TRẺ EM

Hà Mạnh Tuấn<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Khảo sát các yếu tố liên quan đến sử dụng an toàn và hiệu quả của vancomycin trong điều trị nhiễm trùng nặng trẻ em. **Phương pháp tiến hành:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả các bệnh nhân trẻ em được chỉ định điều trị vancomycin trên 3 ngày. Các trường hợp này được đo nồng độ đáy vancomycin và độ thanh thải creatinin để theo dõi hiệu quả và an toàn của sử dụng vancomycin. **Kết quả:** Nghiên cứu thu nhận 40 trường hợp. Liều lượng vancomycin sử dụng trung bình là  $55,83 \pm 19,34$  mg/kg/ngày. Nồng độ đáy vancomycin trung vị là 11,09 (7,84 – 16,46)  $\mu\text{g/ml}$ . Độ thanh thải creatinin trung bình là  $80,18 \pm 29,14$  ml/min. Các yếu tố ảnh hưởng đến sử dụng vancomycin an toàn và hiệu quả là liều lượng vancomycin, cách sử dụng vancomycin và độ thanh thải creatinin. **Kết luận:** Cần xem xét điều chỉnh liều lượng vancomycin, cách sử dụng vancomycin theo độ thanh thải và nồng độ đáy vancomycin để đảm bảo tính an toàn và hiệu quả trong điều trị.

## SUMMARY

### FACTORS AFFECTING USE OF VANCOMYCIN IN CHILDREN

**Objectives:** To investigate the factors affecting the safe and effective use of vancomycin in the treatment of severe infections in children. **Methods:** A descriptive cross-sectional study was conducted in pediatric patients who indicated vancomycin for more than 3 days. Trough vancomycin levels and creatinine clearance were measured to monitor the efficacy and safety of vancomycin use in these cases. **Results:** The study enrolled 40 cases. The average dose of vancomycin used was  $55.83 \pm 19.34$  mg/kg/day. The median trough vancomycin concentration was 11.09 (7.84 – 16.46)  $\mu\text{g/ml}$ . The mean creatinine clearance was  $80.18 \pm 29.14$  ml/min. Factors influencing the safe and effective use of vancomycin were vancomycin dose, way of vancomycin administration, and creatinine clearance. **Conclusion:** It is necessary to consider adjusting the dose of vancomycin, the way of vancomycin use according to creatinine clearance and trough vancomycin concentration to ensure safety and effectiveness in treatment. **Keywords:** trough concentration; vancomycin; children.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay vancomycin là kháng sinh chính trong điều trị các nhiễm trùng nặng do vi khuẩn gram dương ở trẻ em, nhất là các trường hợp nhiễm khuẩn nặng do tụ cầu kháng methicilline

(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-MRSA). Hiệu quả điều trị của vancomycin phụ thuộc vào nồng độ vancomycin trong huyết thanh. Để xác định nồng độ điều trị của vancomycin trong huyết thanh ở trẻ em, Hiệp hội Bệnh nhiễm khuẩn Hoa Kỳ (Infectious Diseases Society of America – IDSA) khuyến cáo sử dụng nồng độ đáy của vancomycin đo vào 5 giờ sau khi tiêm vancomycin liều thứ ba để đánh giá nồng độ vancomycin hiệu quả trong điều trị<sup>(1)</sup>. Mức nồng độ đáy cần đạt được theo khuyến cáo IDSA là 15-20  $\mu\text{g/ml}$  để đảm bảo hiệu quả và an toàn của vancomycin trong điều trị. Nồng độ đáy vancomycin đích cần đạt phụ thuộc vào nhiều yếu tố như: liều vancomycin, cách dùng vancomycin, độ lọc cầu thận, và một số yếu tố khác<sup>(2)</sup>. Nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến sử dụng an toàn và hiệu quả của vancomycin nhằm giúp cho việc sử dụng vancomycin trong điều trị nhiễm khuẩn nặng ở trẻ em tốt hơn.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang.

**Tiêu chuẩn chọn bệnh:** Bệnh nhân trẻ em dưới 15 tuổi nhập viện có chỉ định điều trị vancomycin dự kiến ít nhất 3 ngày và thân nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân được lọc thận hay đang có tổn thương thận cấp tính với creatinin huyết thanh  $> 2\text{mg}\%$ ; bệnh nhân trong tình trạng huyết động học không ổn định; dị ứng với vancomycin.

**Tiến hành nghiên cứu:** Các biến số thu thập bao gồm: tuổi, giới, cân nặng, loại nhiễm khuẩn, kết quả phân lập vi khuẩn từ máu và các dịch cơ thể, liều vancomycin đang dùng (mg/kg/ngày), mức creatinin huyết thanh, độ thanh thải creatinin, nồng độ đáy. Nồng độ đáy của vancomycin được đo lường 5 giờ sau tiêm liều vancomycin thứ tư và trước liều thứ năm<sup>(4,5)</sup>.

**Xử lý số liệu:** Các biến số định tính được mô tả bằng tần số và tỉ lệ phần trăm; biến số định lượng được mô tả bằng trung bình và độ lệch chuẩn (nếu phân phối chuẩn) hay trung vị và khoảng tứ phân vị (nếu phân phối không chuẩn). Phép kiểm t dùng để so sánh hai trung bình, phép kiểm Man-Whitney dùng kiểm định các biến phi tham số. Giá trị  $p < 0,05$  thì được xem là có ý nghĩa thống kê. Các số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0

<sup>1</sup>Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Hà Mạnh Tuấn

Email: hamanhtuan@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 19.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 11.3.2024

Ngày duyệt bài: 26.3.2024

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

Có 40 trường hợp đủ tiêu chuẩn nghiên cứu được thu thập. Tỷ lệ nam nhiều hơn nữ hơn 1,5 lần. Tuổi thường gặp là trên 1 tuổi chiếm 57,5%, có hai nhóm tuổi mắc bệnh nhiều là từ 1 tháng – 12 tháng (32,5%) và trên 5 tuổi (40%). Chẩn đoán bệnh có chỉ định dùng kháng sinh vancomycine thường gặp theo thứ tự là viêm phổi, nhiễm trùng huyết, viêm màng não và nhiễm trùng xương khớp. Liều lượng vancomycin trung bình sử dụng cho bệnh nhân là 55,83 ± 19,34 mg/kg/ngày, liều thường dùng là 40 – 60 mg/kg/ngày, đặc biệt có 30% các trường hợp dùng liều từ 60 - 80 mg/kg/ngày. Độ thanh thải creatinin bệnh nhân trung bình là 80,18 ± 29,14 ml/min, đa số bệnh nhân có độ thanh thải creatinin trên 60ml/min (75%) (bảng 1).

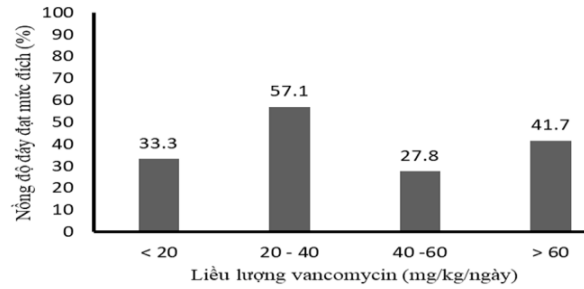
Kết quả phân lập vi khuẩn từ cấy máu và các dịch cơ thể khác ghi nhận 26 các trường hợp cho kết quả dương tính chiếm tỷ lệ 65%, trong đó chủ yếu là S.aureus (35%), kể đến S.epidermidis (20%) và Streptococcus spp (10%). Máu và dịch hút khí phế quản là hai loại mẫu bệnh phẩm phân lập ra vi khuẩn chiếm tỷ lệ cao hơn so với các mẫu bệnh phẩm khác.

Nồng độ đáy của vancomycin được đo lường từ mẫu máu lấy sau liều thứ tư 5 giờ và trước khi tiêm liều thứ năm để đạt được sự ổn định về nồng độ vancomycin trong máu. Nồng độ đáy của vancomycin trung vị là 11,09 µg/ml (7,84 – 16,46µg/ml). Chỉ có 40% trường hợp là nồng độ đáy đạt mức 10 – 20 µg/ml của hiệu quả điều trị, còn lại 42,5% trường hợp không đạt mức điều trị và 17,5% trường hợp là vượt mức an toàn của liều điều trị của vancomycin (hình 1).

**Bảng 1. Đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu**

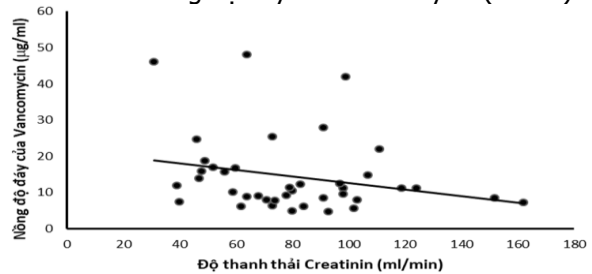
Đặc điểm	Tần số (n=40)	Tỷ lệ %
<b>Giới</b>		
Nam	25	62,5
Nữ	15	37,5
<b>Tuổi</b>		
≤ 1 tháng	4	10,0
1 tháng – 12 tháng	13	32,5
1 tuổi - 5 tuổi	7	17,5
> 5 tuổi	16	40,0
<b>Chẩn đoán</b>		
Viêm phổi	15	37,5
Nhiễm trùng xương – khớp	5	12,5
Ap xe mô mềm	2	5,0
Nhiễm trùng huyết	10	25,0
Viêm màng não	8	20,0
<b>Liều Vancomycin</b>	<b>55,83 ± 19,34</b>	

(mg/kg/ngày)		
< 20	1	2,5
20 - 40	7	17,5
40- 60	20	50,0
> 60	12	30,0
<b>Độ thanh thải creatinin (ml/min)</b>	<b>80,18 ± 29,14</b>	
<30	0	
30 - 60	10	25,0
60 - 90	15	37,5
>90	15	37,5

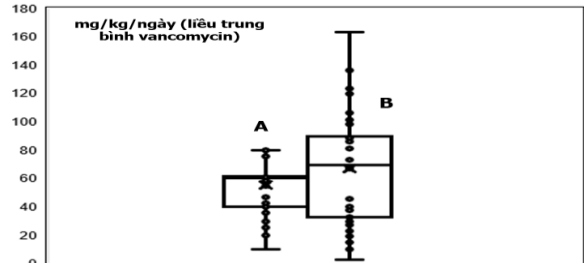


**Hình 1. Liều vancomycin sử dụng và mức đạt nồng độ đáy vancomycin đích**

Khi khảo sát mối tương quan giữa nồng độ đáy của vancomycin với độ thanh thải creatinin có hệ số tương quan Spearman là - 0,269 (p= 0,092). Mặc dầu sự tương quan chưa có ý nghĩa thống kê tuy nhiên nghiên cứu này cũng ghi nhận có mối liên quan nghịch giữa độ thanh thải creatinin và nồng độ đáy của vancomycin (hình 2).



**Hình 2. Biểu đồ tương quan giữa nồng độ đáy của vancomycin và độ thanh thải Creatinin**



**Hình 3. So sánh liều lượng vancomycin sử dụng thực tế (A) và liều lượng vancomycin hiệu chỉnh (B) theo nồng độ đáy của vancomycin đo được**

Sau khi có nồng độ đáy của vancomycin, nghiên cứu tiến tới tính liều vancomycin hiệu chỉnh theo công thức sau: liều hiệu chỉnh = liều thực tế x (nồng độ đáy cần đạt / nồng độ đáy đo được) và ghi nhận liều vancomycin cần hiệu chỉnh trung bình là  $70,48 \pm 44,68$  mg/kg/ngày cao hơn so với liều đang sử dụng trung bình là  $55,83 \pm 19,34$  mg/kg/ngày có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,042$ , phép kiểm t) (hình 3).

#### IV. BÀN LUẬN

Vancomycin là thuốc kháng sinh thiết yếu trong điều trị các nhiễm khuẩn gram dương nặng ở trẻ em hiện nay nhất là trong tình hình kháng thuốc đang gia tăng. Hiệu quả điều trị của vancomycin phụ thuộc vào nồng độ hiệu quả của vancomycin trong máu, nếu không đủ nồng độ hiệu quả điều trị thì kết quả sẽ kém và gia tăng tình hình kháng thuốc. Tuy nhiên tác dụng có hại như độc thận và tai của vancomycin cũng rất thường xảy ra nếu dùng vancomycin liều cao. Chính vì thế cần phải theo dõi nồng độ hiệu quả của vancomycin thông qua nồng độ đáy của vancomycin theo như khuyến cáo của IDSA<sup>(1)</sup> và tìm hiểu những yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ đáy để giúp cho việc sử dụng vancomycin an toàn và hiệu quả hơn.

Liều lượng vancomycin trong nghiên cứu này trung bình là  $55,83$  mg/kg/ngày với giả định là đạt được hiệu quả lâm sàng. Tuy nhiên nồng độ đáy đo được trung vị là  $11,09$   $\mu$ g/ml là thấp hơn so với nồng độ đáy hiệu quả theo khuyến cáo của IDSA là  $15 - 20$   $\mu$ g/ml cho điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn nặng và chỉ có  $12,5\%$  các trường hợp là đạt được nồng độ hiệu quả. Tỷ lệ này vẫn còn cao hơn so với nghiên cứu của Chang và cộng sự trong một nghiên cứu 50 bệnh nhi được sử dụng vancomycin với liều  $40 - 60$  mg/kg/ngày chỉ có  $4\%$  đạt được nồng độ đáy đích<sup>(3)</sup>. Phát hiện này cũng được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu khác<sup>(2-4)</sup>. Điều này có thể giải thích do đặc tính dược động học của vancomycin thay đổi theo tuổi bệnh nhân, ngoài ra độ thanh thải vancomycin của trẻ em nhanh hơn người lớn  $2 - 3$  lần<sup>(5)</sup>. Như vậy liều vancomycin chỉ định như lý thuyết cho trẻ em có thể vẫn chưa đạt hiệu quả điều trị mong muốn.

Nghiên cứu này ghi nhận độ thanh thải creatinin có liên quan nghịch đến nồng độ đáy của vancomycin ( $r = -0,250$ ), mặc dầu chưa có ý nghĩa thống kê nhưng cũng cho thấy có mối liên quan ở mức độ nào đó. Điều này có thể giải thích do thận là cơ quan chính để thải vancomycin vì thế nồng độ đáy của vancomycin sẽ phụ thuộc vào độ lọc cầu thận và độ thanh

thải creatinin<sup>(3,5)</sup>. Chính vì thế trong điều trị với vancomycin cần phải theo dõi độ thanh thải creatinin để có thể điều chỉnh liều phù hợp tránh gây các biến cố bất lợi do quá liều vancomycin nhất là thận và tai.

Nghiên cứu này không ghi nhận sự tương quan thuận giữa liều lượng vancomycin và nồng độ đáy đo được. Có sự khác biệt về tỷ lệ các trường hợp có nồng độ đáy vancomycin đạt hiệu quả điều trị so với liều lượng vancomycin sử dụng. Điều này cũng được ghi nhận trong các nghiên cứu trước đây<sup>(3,4)</sup>. Sự khác biệt này được giải thích là do sự khác biệt về liều tải của vancomycin và khoảng cách giữa các liều vancomycin sử dụng và do đặc tính dược động học của vancomycin khác nhau giữa các cá nhân. Trẻ em có thời gian bán hủy của vancomycin ngắn hơn ( $2 - 3$  giờ) so với người lớn ( $5 - 11$  giờ)<sup>(3)</sup>. Ngoài ra thời điểm lấy mẫu máu để đo lường nồng độ đáy cần phải phù hợp, nếu lấy quá sớm hay quá muộn so với hướng dẫn  $5$  giờ sau liều thứ ba có thể đưa đến kết quả không đúng<sup>(6)</sup>.

Từ những phân tích trên cho thấy với liều vancomycin theo lý thuyết là  $40-60$  mg/kg/ngày ở trẻ em không tạo ra nồng độ vancomycin trong huyết thanh đạt hiệu quả điều trị. Điều này cũng được ghi nhận trong các nghiên cứu về liều lượng của vancomycin trong điều trị nhiễm trùng nặng cho trẻ em<sup>(3,4)</sup>. Nhiều chuyên gia đề nghị liều vancomycin cao hơn cho trẻ em trong điều trị các nhiễm trùng nặng<sup>(4)</sup>. Tuy nhiên cần phải xem xét việc điều chỉnh liều này toàn diện hơn vì nguy cơ tác dụng có hại, nhất là độc tính do thận khi dùng vancomycin liều cao. Vì vậy việc theo dõi nồng độ vancomycin trong quá trình điều trị là hết sức cần thiết để đảm bảo đạt hiệu quả điều trị đồng thời giảm thiểu thấp nhất nguy cơ tác dụng có hại do thuốc.

Nghiên cứu này cũng có một số hạn chế. Trước hết là số ca còn ít, kể đến dữ liệu về liều tải và khoảng cách các liều trong nghiên cứu chưa được ghi nhận và cuối cùng nồng độ đáy của vancomycin và độ thanh thải của creatinin chưa được đánh giá lại sau điều chỉnh liều vancomycin do nghiên cứu là mô tả cắt ngang. Các nghiên cứu thêm cần được tiến hành để đánh giá tính hiệu quả và an toàn khi điều chỉnh liều vancomycin theo nồng độ đáy và độ thanh thải creatinin.

#### V. KẾT LUẬN

Cần phải xem xét điều chỉnh liều vancomycin, cách sử dụng vancomycin theo nồng độ đáy và độ thanh thải creatinin để đảm

bảo an toàn và hiệu quả trong điều trị vancomycin cho các trường hợp nhiễm khuẩn nặng ở trẻ em.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Rybak, M., et al.**, 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. *Am J Health Syst Pharm*, 2009. 66(1): p. 82-98.
2. **Tongsai, S. and P. Koomanachai**, The safety and efficacy of high versus low vancomycin trough levels in the treatment of patients with infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a meta-analysis. *BMC Res Notes*, 2016. 9(1): p. 455.
3. **Chia Ning Chang, W.T.L., Ming Chin Chan, Chih Chien Wang**, A Retrospective Study to Estimate Serum Vancomycin Trough Concentrations in Pediatric Patients with Current Recommended Dosing Regimen. *Journal of Medical Sciences*, 2018. 38: p. 275-279.
4. **Frymoyer, A., et al.**, Current recommended dosing of vancomycin for children with invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections is inadequate. *Pediatr Infect Dis J*, 2009. 28(5): p. 398-402.
5. **Rajon, K., et al.**, Vancomycin use, dosing and serum trough concentrations in the pediatric population: a retrospective institutional review. *Pharm Pract (Granada)*, 2017. 15(2): p. 887.
6. **Dolan, E., et al.**, Effect of Vancomycin Loading Doses on the Attainment of Target Trough concentrations in Hospitalized Children. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2020. 25(5): p. 423-430.

## TỰ CHĂM SÓC CỦA NGƯỜI BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2 TẠI BỆNH VIỆN NỘI TIẾT TRUNG ƯƠNG NĂM 2023

Đỗ Văn Thành<sup>1</sup>, Lê Quang Toàn<sup>1</sup>,  
Ngô Thị Thùy Dương<sup>1</sup>, Lê Thị Bình<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả thực trạng tự chăm sóc của NB đái tháo đường type 2 điều trị ngoại trú tại bệnh viện Nội Tiết trung ương năm 2023. **Đối tượng và phương pháp:** sử dụng thiết kế mô tả cắt ngang phỏng vấn 350 NB được chẩn đoán ĐTĐ type 2 khám và điều trị tại Khoa khám bệnh, Khoa khám bệnh theo yêu cầu, Khoa khám bệnh yêu cầu 24/7 tại Bệnh viện Nội Tiết trung ương từ 04/2023 đến 09/2023. **Kết quả:** 74,5% NB tự chăm sóc về chế độ dinh dưỡng tốt, 79,1% NB tự vận động thể dục thể thao tốt, 5,7% NB tự kiểm tra đường huyết tốt. 14,6% NB tự chăm sóc bàn chân tốt, 97,9% NB tự tuân thủ dùng thuốc tốt. **Kết luận:** Nhân viên y tế phải tư vấn, hướng dẫn cho người ĐTĐ type 2 tập trung vào những nội dung chiếm tỷ lệ cao NB chưa tự chăm sóc được như biết cách tự kiểm tra đường huyết, cần tự mua dụng cụ kiểm tra tại nhà hoặc đến trạm y tế gần nhất.

**Từ khóa:** tự chăm sóc, đái tháo đường type 2

### SUMMARY

#### SELF-CARE STATUS OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES RECEIVING OUTPATIENT TREATMENT AT THE NATIONAL HOSPITAL OF ENDOCRINOLOGY IN 2023

**Objective:** To describe the self-care status of

patients with type 2 diabetes receiving outpatient treatment at the National Hospital of Endocrinology in 2023. **Subjects and methods:** A cross-sectional descriptive was designed to interview 350 patients with Type 2 diabetes diagnosis, who were examined and treated at the Medical Examination Department, Department of Outpatient Service, 24/7 Department of Outpatient Service at the National Hospital of Endocrinology from April 2023 to September 2023. **Results:** 74.5% of patients take care of themselves with good nutrition, 79.1% of patients self-performed good exercise, and 5.7% of patients make good self-checked blood sugar. 14.6% of patients take good care of feet by themselves, 97.9% of patients have good compliance to medication. **Conclusion:** Medical staff must advise and guide people with type 2 diabetes, focusing on the content that accounts for a high percentage of patients who cannot take care of themselves, such as knowing how to self-check blood sugar and needing to buy testing equipment themselves. at home or go to the nearest medical station. **Keywords:** self-care, type 2 diabetes

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh đái tháo đường (ĐTĐ), chủ yếu là ĐTĐ típ 2 đang là một trong những bệnh không lây nhiễm phổ biến nhất và ngày càng trở thành vấn đề nổi cộm đối với sức khỏe cộng đồng cũng như với giới y khoa. Bệnh ĐTĐ có nhiều biến chứng nguy hiểm, là nguyên nhân hàng đầu gây bệnh tim mạch, mù lòa, suy thận, thậm chí phải cắt cụt chi [1]. Theo Liên đoàn ĐTĐ quốc tế, năm 2019, thế giới có khoảng 463 triệu người trong độ tuổi từ 20-79 mắc bệnh ĐTĐ; ước tính

<sup>1</sup>Bệnh viện Nội Tiết Trung ương

<sup>2</sup>Trường Đại học Thăng Long

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Văn Thành

Email: tepyeu1105@gmail.com

Ngày nhận bài: 22.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 12.3.2024

Ngày duyệt bài: 29.3.2024