

là yếu tố nguy cơ tăng khả năng suy thận mạn, trong khi HLA-DR8 là yếu tố bảo vệ. Như vậy các alen A*11, A*02, B*15, B*46, DRB1*12, DRB1*09 cũng là những alen phổ biến ở Việt Nam và khu vực châu Á.

V. KẾT LUẬN

Độ hòa hợp HLA của cặp người hiến – nhận cùng huyết thống là tương đối cao, chủ yếu ở mức 3/6 – 4/6 với tỷ lệ 84,52%. Các alen có tỉ lệ gặp cao gồm: A*11; HLA-B*15, HLA-DRB1*12 là alen có tần suất xuất hiện nhiều nhất.

VI. LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi trường đại học Y dược, Đại học Quốc gia Hà Nội với mã số đề tài: CS. 23.09

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **G. Karam, T. Kalble et al.** Guidelines on Renal Transplantation. European Association of Urology 2014.
2. **Foster B.J., Dahhou M., Zhang X., et al.** (2014). Impact of HLA mismatch at first kidney transplant on lifetime with graft function in young recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*, 14(4), 876–885
3. **Hà Phan Hải An và cs** (2012). Ảnh hưởng của mức độ hòa hợp HLA lên chức năng thận ghép sau 18 tháng ghép thận. *Tạp Chí Nghiên Cứu Y Học, Phụ trương 80(3B)*, 28–33.

4. **Lê Xuân Hải, Bùi Văn Mạnh** (2013). Nghiên cứu tần suất kiểu hình Hla ở bệnh nhân dự tuyến ghép thận và người dự tuyến hiến thận tại bệnh viện 103. *Tạp Chí Y Học Việt Nam, Tháng 8-Số đặc biệt(409)*, 453–457.
5. **Nguyễn Thị Hào** (2018). Nghiên cứu đặc điểm HLA ở bệnh nhân có chỉ định ghép thận tại Bệnh viện TW Huế. *Tạp chí Y Học Việt Nam, 466(Số đặc biệt)*, 621–627.
6. **Hieu H.T., Ha N.T., Song L.H., et al.** (2019). Association of Human Leukocyte Antigen Haplotypes With End-Stage Renal Disease in Vietnamese Patients Prior to First Transplantation. *Transplant Proc*, 51(8), 2549–2554.
7. **Phạm Lê Nhật Minh và cs** (2018). Khảo sát định danh HLA của người đăng ký cho thận tại Bệnh viện Chợ Rẫy TP. HCM. *Tạp chí Y Học Việt Nam, 466(Số đặc biệt-Tháng 5)*, 563571
8. **Hoa B.K., Hang N.T.L., Kashiwase K., et al.** (2008). HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 alleles and haplotypes in the Kinh population in Vietnam. *Tissue Antigens*, 71(2), 127–134.
9. **Que T.N., Khanh N.B., Khanh B.Q., et al.** (2022). Allele and Haplotype Frequencies of HLA-A, -B, -C, and -DRB1 Genes in 3,750 Cord Blood Units From a Kinh Vietnamese Population. *Front Immunol*, 13, 875283.
10. **FejziA# E., KaramehiA# J., EminoviA# I., et al.** (2017). HLA Genotyping in Patients with End-Stage Renal Disease Waiting For Cadaveric Renal Transplantation in Federation of Bosnia and Herzegovina. *Open Access Maced J Med Sci*, 5(1), 1–5.

PHÂN TÍCH KẾT QUẢ HIỆU CHỈNH LIỀU VANCOMYCIN THÔNG QUA GIÁM SÁT NỒNG ĐỘ THUỐC TRONG MÁU BẰNG PHƯƠNG PHÁP ƯỚC ĐOÁN AUC THEO BAYES TRÊN BỆNH NHÂN NGƯỜI LỚN TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Lê Thị Hồng Anh², Nguyễn Thị Cúc¹, Trần Duy Anh²,
Trần Thị Thu Hà², Nguyễn Duy Tân², Lê Phương Thảo²,
Nguyễn Quốc Nhật², Nguyễn Hà Thanh², Hoàng Hải Linh¹,
Nguyễn Hoàng Anh¹, Vũ Đình Hòa¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát kết quả triển khai giám sát nồng độ (TDM) và hiệu chỉnh liều vancomycin dựa trên giá trị AUC theo ước đoán Bayes và phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến khả năng đạt đích PK/PD

¹Trung tâm DI&ADR Quốc gia, Trường Đại học Dược Hà Nội

²Viện Huyết học - Truyền máu trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Đình Hòa

Email: vudinhhoa@gmail.com

Ngày nhận bài: 7.2.2024

Ngày phản biện khoa học: 22.3.2024

Ngày duyệt bài: 26.4.2024

của vancomycin trên bệnh nhân người lớn tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu, can thiệp thông qua phối hợp chuyên môn giữa dược sĩ lâm sàng và bác sĩ điều trị theo quy trình được bệnh viện phê duyệt. Bệnh nhân được chỉ định sử dụng vancomycin, giám sát nồng độ và hiệu chỉnh liều nhằm đạt giá trị AUC mục tiêu từ 400 – 600 mg.h/L. **Kết quả nghiên cứu:** Tổng cộng có 120 bệnh nhân được lựa chọn trong nghiên cứu. Tỷ lệ đạt đích AUC tại lần định lượng đầu tiên là 45,0% và tăng lên 83,3% và 97,2% sau khi hiệu chỉnh liều và định lượng lại ở lần thứ 2 và thứ 3. Bệnh nhân sốt giảm bạch cầu trung tính có độ thanh thải vancomycin (Clvan) cao hơn (5,65 và 3,87 L/h, p < 0.001) và giá trị AUC thấp hơn rõ rệt so với nhóm còn lại (412,83 và 475,76; p = 0.006) dẫn đến

nguy cơ thiếu liều kháng sinh. Tuổi > 60 và độ thanh thải creatinin > 90 mL/phút đều được ghi nhận ảnh hưởng rõ rệt đến Clvan và khả năng đạt đích AUC.

Kết luận: Kết quả nghiên cứu cho thấy sự cần thiết của việc giám sát nồng độ và hiệu chỉnh liều vancomycin theo phương pháp Bayes, đặc biệt với các bệnh nhân cao tuổi, có chức năng thận cao và có sốt giảm bạch cầu trung tính để giúp tối ưu liều, đảm bảo hiệu quả điều trị và giảm thiểu độc tính của vancomycin trong thực hành lâm sàng Huyết học.

Từ khóa: AUC, Bayesian, bệnh nhân người lớn, huyết học, giám sát nồng độ thuốc trong máu (TDM), vancomycin

SUMMARY

INDIVIDUALIZED VANCOMYCIN DOSING WITH AUC-BASED THERAPEUTIC DRUG MONITORING BY THE BAYESIAN APPROACH IN ADULT PATIENTS AT NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION

Objective: Analyze the results of the adjusted vancomycin dosing with AUC-based therapeutic drug monitoring (TDM) via the Bayesian approach in adult patients at National Institute of hematology and blood transfusion. Evaluate the impact of age, creatinine clearance and febrile neutropenia on vancomycin exposures. **Method:** A prospective study was conducted in hematological patients with underlying infectious diseases treated with vancomycin. Based on TDM concentrations, calculations were performed using SmartDoseAI software to identify the AUC value and suggest new dosing regimens achieving a target exposure of AUC 400 – 600 mg.h/L. **Results:** A total of 120 patients were included. The target AUC attainment was improved after the 1st and 2nd dosing adjustments, from 45.0% to 83.3% and 97.2%. Patients with febrile neutropenia (FN) had higher clearance of vancomycin (Clvan) (5.65 vs. 3.87 L/h, $p < 0.001$) and lower AUC compared to the figures of non-FN patients (412.83 vs. 475.76, $p = 0.006$). Additionally, both elderly patients (≥ 60 years) and those with high creatinine clearance (≥ 90 mL/min) significantly impacted on Clvan and the estimated AUC value. **Conclusions:** These findings emphasize the necessity of vancomycin TDM and the Bayesian approach in individualizing doses at the bedside.

Keywords: AUC, Bayesian, adult patients, hematology, therapeutic drug monitoring (TDM), vancomycin.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vancomycin là kháng sinh glycopeptid được sử dụng phổ biến trên lâm sàng để điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn Gram dương, đặc biệt là tụ cầu vàng kháng methicillin (MRSA). Việc tối ưu hóa chế độ liều của vancomycin theo nguyên tắc dược động học/dược lực học (PK/PD) là cần thiết nhằm đảm bảo hiệu quả điều trị, hạn chế độc tính và sự phát sinh đề kháng của vi khuẩn. Năm 2020, hướng dẫn đồng thuận cập nhật về giám sát nồng độ vancomycin của các hiệp hội

chuyên môn Hoa Kỳ (AHSP - IDSA - SIDP) đã đưa ra khuyến cáo sử dụng diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian trên nồng độ ức chế tối thiểu của vi khuẩn (AUC/MIC) với mục tiêu 400 - 600 là thông số áp dụng trong thực hành lâm sàng. Hướng dẫn cũng khuyến cáo ưu tiên sử dụng phương pháp ước đoán AUC theo Bayesian với sự hỗ trợ của các phần mềm dược động học chuyên dụng để hạn chế số lượng mẫu máu cần lấy để TDM và giúp gợi ý chế độ liều phù hợp nhất tùy theo đặc điểm của người bệnh [1].

Viện Huyết học – Truyền máu Trung Ương là bệnh viện chuyên khoa đầu ngành trong lĩnh vực huyết học và truyền máu. Khoa Điều trị hóa chất của Viện là nơi tập trung điều trị nhiều bệnh nhân ung thư máu tình trạng nặng kèm theo suy giảm miễn dịch, có nguy cơ cao mắc các nhiễm trùng tại bệnh viện, việc sử dụng kháng sinh bao gồm vancomycin tương đối phổ biến. Để giúp tối ưu hóa chế độ liều vancomycin cho quần thể bệnh nhân nặng và đặc biệt này, Viện đã ban hành quy trình giám sát nồng độ thuốc trong máu và hiệu chỉnh liều vancomycin dựa trên giá trị AUC theo ước đoán Bayes từ năm 2023 và triển khai tích cực dưới sự phối hợp của các dược sĩ lâm sàng và bác sĩ điều trị. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm phân tích kết quả triển khai quy trình và phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến khả năng đạt đích PK/PD của vancomycin trên quần thể bệnh nhân mắc các bệnh lý Huyết học tại khoa Điều trị Hóa chất của Viện.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Bệnh nhân người lớn điều trị tại khoa Điều trị hóa chất, Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương từ tháng 07/2023 đến tháng 01/2024 được chỉ định vancomycin truyền tĩnh mạch ngắt quãng và có ít nhất một mẫu định lượng vancomycin được sử dụng để ước đoán AUC theo phương pháp Bayes. Bệnh nhân được loại trừ nếu là phụ nữ có thai hoặc cho con bú, sử dụng vancomycin dưới 48 giờ, có thời điểm lấy mẫu nghi ngờ không chính xác và các trường hợp không thu thập được đầy đủ thông tin bệnh nhân.

2.2. Phương pháp nghiên cứu. Nghiên cứu tiến cứu, triển khai quy trình giám sát nồng độ thuốc trong máu và hiệu chỉnh liều vancomycin thông qua phối hợp giữa dược sĩ lâm sàng và bác sĩ điều trị. Chế độ liều ban đầu được chỉ định với liều nạp theo cân nặng thực tế của người bệnh và liều duy trì tương ứng theo từng nhóm chức năng thận (dựa trên giá trị độ thanh thải creatinin ước tính theo công thức Cockcroft

& Gault). Thời điểm lấy mẫu định lượng nồng độ vancomycin được xác định là sau khi kết thúc truyền 1 giờ cho đến ngay trước khi dùng liều tiếp theo. Kết quả đo nồng độ của bệnh nhân tương ứng với chế độ liều hiện tại sẽ được sử dụng để ước đoán giá trị AUC theo Bayes thông qua phần mềm dược động học SmartDoseAI (<https://smartdose.ai/>). Mô hình Bayes "tiên nghiệm" được sử dụng trong phần mềm là mô hình dược động học quần thể của Goti và cộng sự (2018)[2],[3]. Bệnh nhân được xác định đạt mục tiêu và giữ nguyên chế độ liều nếu giá trị AUC nằm trong khoảng 400-600 mg.h/L (với giá định MIC vancomycin là 1 mg/L). Trong trường hợp giá trị AUC nằm ngoài khoảng nêu trên, phần mềm sẽ tính toán và gợi ý chế độ liều hiệu chỉnh, các bệnh nhân sau đó sẽ được định lượng lại để đánh giá khả năng đạt đích AUC sau khi hiệu chỉnh liều.

Kết quả của việc triển khai quy trình sẽ được đánh giá thông qua tỷ lệ đạt đích AUC tích lũy

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Chi tiêu nghiên cứu (n = 120)		Kết quả nghiên cứu ¹
Đặc điểm chung		
Tuổi (năm)		53 [36 – 64]
Giới tính, nam (n, %)		71 (59,2)
Cân nặng (kg)		54 ± 10
Độ thanh thải creatinin nền (ClCr) ² (mL/phút)		81,1 [58,0 – 96,7]
Phân bố ClCr (n, %)	ClCr ≤ 50	19 (15,8)
	50 < ClCr < 90	57 (47,5)
	90 ≤ ClCr < 130	36 (30,0)
	ClCr ≥ 130	8 (6,7)
Đặc điểm bệnh lý huyết học		
Bệnh lý huyết học (n, %)	Lơ xê mi cấp dòng lympho (ALL)	18 (15,0)
	Lơ xê mi cấp dòng tủy (AML)	93 (77,5)
	Khác ³	9 (7,5)
Bệnh nhân điều trị hóa chất (n, %)		42 (35,0)
Điểm ECOG (điểm)		1 [1 – 2]
Bệnh nhân có sốt giảm bạch cầu trung tính (n, %)		69 (57,5)
Đặc điểm nhiễm khuẩn⁴		
Nhiễm khuẩn da - mô mềm (n, %)		66 (55,0)
Nhiễm khuẩn hô hấp/Viêm phổi (n, %)		31 (25,8)
Nhiễm khuẩn huyết (n, %)		6 (5,0)
Không rõ (n, %)		18 (15,0)
Điều trị vancomycin theo căn nguyên vi sinh (n, %)		3 (2,5)
Kết quả điều trị		
Thời gian nằm viện (ngày)		25 [16 – 35]
Kết quả ra viện (n, %)	Đỡ/Khỏi	77 (64,2)
	Chuyển viện/Xin về/Tử vong	43 (35,8)

¹ Kết quả được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn hoặc trung vị (khoảng tứ phân vị)

² Độ thanh thải creatinin được tính theo công thức Cockcroft-Gault

sau các lần định lượng. Bên cạnh đó, nghiên cứu cũng tiến hành ước tính thông số độ thanh thải vancomycin (L/h) của bệnh nhân sau khi có kết quả định lượng lần đầu thông qua ước đoán Bayesian và đánh giá khả năng đạt đích AUC giữa các nhóm bệnh nhân có đặc điểm khác biệt về tuổi, chức năng thận và tình trạng sốt giảm bạch cầu trung tính.

2.3. Thu thập, xử lý và phân tích số liệu.

Số liệu được thu thập và quản lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2016, xử lý thống kê mô tả, trực quan hóa dữ liệu và các kiểm định thống kê phân tích được thực hiện trên ngôn ngữ R phiên bản 4.2.3.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu. Nghiên cứu thu nhận 120 bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ, các đặc điểm chính được trình bày tại Bảng 1

³ Bệnh lý huyết học khác bao gồm lơ-xê-mi kinh (dòng tủy, lympho, mono), hội chứng rối loạn sinh tủy, xơ tủy

⁴ Có 01 bệnh nhân nhiễm khuẩn đồng thời tại da – mô mềm và hô hấp

3.2. Đặc điểm sử dụng, giám sát nồng độ vancomycin và hiệu chỉnh liều. Đặc điểm sử dụng và giám sát nồng độ vancomycin được trình

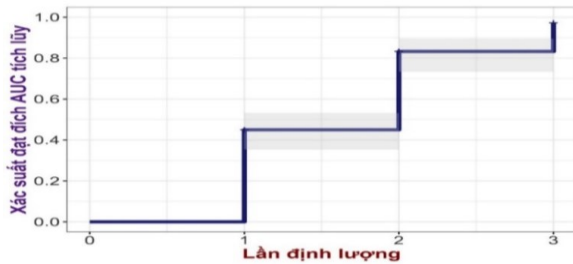
bày trong Bảng 2. Nghiên cứu đã ghi nhận 197 mẫu định lượng với tỷ lệ đạt đích AUC từ 400-600 mg.h/L trong lần định lượng đầu tiên là 45,0%.

Bảng 2: Đặc điểm sử dụng và giám sát điều trị vancomycin

Chi tiêu nghiên cứu (n = 120)		Kết quả nghiên cứu ¹
Đặc điểm sử dụng vancomycin		
Liều nạp (mg/kg)		25,0 [21,2 – 28,5]
Liều duy trì ban đầu (mg/kg/ngày)		39,6 ± 8,5
Mức liều duy trì so với hướng dẫn tại bệnh viện (n, %)	Thấp	14 (11,7)
	Phù hợp	87 (72,5)
	Cao	19 (15,8)
Thời gian sử dụng vancomycin (ngày)		8 [7 – 11]
Đặc điểm lấy mẫu định lượng		
Thời điểm lấy mẫu định lượng lần đầu sau khi sử dụng vancomycin (ngày)		2 [2 – 2]
Số mẫu định lượng đã thực hiện trên 1 bệnh nhân (mẫu)		1 [1 – 2]
Kết quả định lượng vancomycin		
AUC lần định lượng đầu tiên (mg.h/L)		437 [346 – 569]
Tỷ lệ đạt đích AUC trong lần định lượng đầu tiên (n, %)	< 400	44 (36,7)
	400 - 600	54 (45,0)
	> 600	22 (18,3)
AUC sau hiệu chỉnh lần 1 (mg.h/L) (n = 52)		460 [409 – 514]
AUC sau hiệu chỉnh lần 2 (mg.h/L) (n = 5)		545 ± 91
Bệnh nhân có ít nhất 1 mẫu định lượng đạt đích (n, %)		97 (80,1)
Thời gian đạt đích AUC sau khi bắt đầu sử dụng vancomycin (n, %)		3 [3 – 4]

¹Kết quả được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn hoặc trung vị (khoảng tứ phân vị)

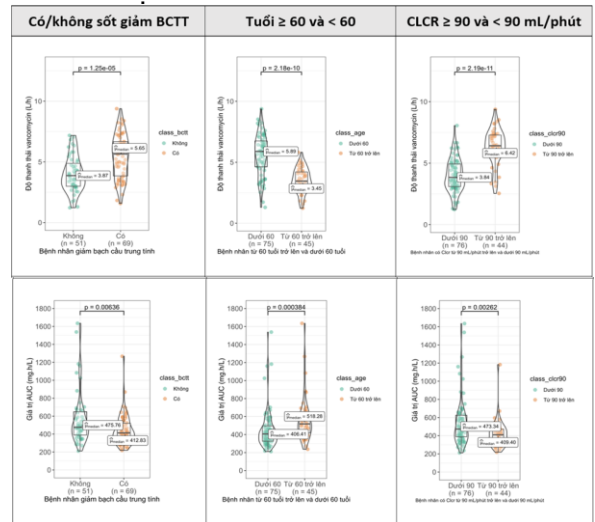
Xác suất đạt đích AUC tích lũy theo từng lần định lượng từ thời điểm bắt đầu sử dụng vancomycin thông qua biểu đồ Kaplan-Meier được trình bày tại Hình 1. Trong lần định lượng đầu tiên, xác suất đạt đích AUC là 45,0% [95%CI 35.3%-53.2%]. Tỷ lệ này tăng đáng kể ở lần định lượng thứ 2, đạt mức 83,3% [95%CI 73.3%-89.5%]. Kết thúc quá trình theo dõi và TDM, tỷ lệ này ước tính này đã đạt tới 97,2% [95% CI 98.2%-99.6%].



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

3.3. So sánh sự khác biệt về độ thanh thải vancomycin và khả năng đạt đích AUC trong lần định lượng đầu tiên tùy theo một số đặc điểm của bệnh nhân. Sự khác biệt về độ thanh thải vancomycin và giá trị AUC ước tính sau khi có kết quả định lượng lần đầu giữa nhóm

bệnh nhân có tình trạng sốt giảm bạch cầu trung tính (bạch cầu trung tính <0.5 G/l) so với nhóm còn lại, bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên so với dưới 60, và bệnh nhân có độ thanh thải creatinin từ 90 mL/phút trở lên so với dưới 90 mL/phút được biểu diễn tại Hình 2.



Hình 2: Sự khác biệt về độ thanh thải vancomycin và giá trị AUC ước tính giữa các nhóm bệnh nhân

Nhóm bệnh nhân sốt giảm bạch cầu trung tính có độ thanh thải vancomycin cao hơn đáng kể (5,65 và 3,87 L/h, p < 0,001), đồng thời giá trị AUC ước tính cũng thấp hơn có ý nghĩa so với

nhóm không sốt giảm bạch cầu trung tính (412,83 và 475,76 mg.h/L, $p = 0,006$). Bên cạnh đó bệnh nhân cao tuổi (≥ 60 tuổi) có độ thanh thải vancomycin thấp hơn rõ rệt (3,45 so với 5,89 L/h, $p < 0,001$), do đó khả năng AUC dưới ngưỡng 400 trên nhóm này thấp hơn đáng kể so với nhóm còn lại. Bệnh nhân có chức năng thận ≥ 90 mL/phút được dự đoán có độ thanh thải vancomycin cao gần gấp đôi so với nhóm còn lại (6,42 so với 3,84 L/h, $p < 0,001$), đồng thời giá trị AUC ước tính cũng thấp hơn đáng kể (409,4 so với 473,3 mg.h/L, $p < 0,001$).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi áp dụng phương pháp Bayes dựa trên ước tính từ mô hình được động học quần thể kết hợp với dữ liệu bệnh nhân thực tế tại đơn vị để ước tính giá trị AUC. Trong quá trình điều trị, các đặc điểm sinh lý bệnh của bệnh nhân có thể diễn biến phức tạp, phương pháp này có lợi thế cho phép cập nhật các giá trị thay đổi giúp dự đoán thông số được động học chính xác theo tình trạng của bệnh nhân, rất phù hợp để hiệu chỉnh liều cho người bệnh. Về đối tượng nghiên cứu, hiện nay các kỹ thuật can thiệp tuần hoàn ngoài cơ thể (lọc máu, ECMO) và can thiệp ngoại khoa tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương còn hạn chế, do đó nghiên cứu không bao gồm các đối tượng này. Trong mẫu nghiên cứu thu nhận phần lớn bệnh nhân là nam giới (59,2%), với độ tuổi tương đối cao (trung vị 53 tuổi). Đặc điểm này được ghi nhận khá tương đồng với một số trung tâm Ung thư - Huyết học truyền máu khác như nghiên cứu tại Nhật Bản (2023) (với tỷ lệ nam giới chiếm 56,1% và tuổi trung bình là 53,6)[4]. Chức năng thận của quần thể nghiên cứu có sự dao động tương đối với trung vị độ thanh thải creatinin (Clcr) là 81,1 mL/phút, khoảng tứ phân vị từ 58,0 đến 96,7 mL/phút, và tỷ lệ bệnh nhân tăng thanh thải thận (ARC) chỉ ở mức 6.7%. So với quần thể bệnh nhân của Belabbas và cộng sự, kết quả của chúng tôi có phần thấp hơn đáng kể khi trong nghiên cứu này ghi nhận giá trị trung vị Clcr là 112 ml/phút và tỷ lệ bệnh nhân gặp ARC lên đến 40%[4]. Liên quan đến đặc điểm bệnh lý huyết học, số lượng bệnh nhân lơ-xê-mi cấp trong nghiên cứu rất cao 92,5%, có thể do quy trình TDM vancomycin của bệnh viện được triển khai thí điểm tại khoa Điều trị hóa chất, nơi tập trung chủ yếu nhóm bệnh nhân này. Đa số các bệnh nhân đều lựa chọn phương án điều trị giảm nhẹ, do đó tỷ lệ bệnh nhân điều trị hóa chất được ghi nhận chỉ khoảng 35%.

Bệnh nhân sốt giảm bạch cầu trung tính chiếm một nửa mẫu nghiên cứu (57,5%), một phần do tỷ lệ điều trị hóa chất thấp nên kết quả này có phần thấp hơn so với nghiên cứu của Belabbas (81,8%)[4].

Phần lớn các bệnh nhân trong nghiên cứu được sử dụng vancomycin theo kinh nghiệm (97,5%), không xác định được căn nguyên vi khuẩn cũng như nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) với vancomycin. Vị trí nhiễm khuẩn được xác định hầu hết là nhiễm khuẩn da - mô mềm hoặc viêm phổi, đây là các vị trí có khả năng cao do vi khuẩn Gram dương gây ra, đặc biệt là MRSA, dẫn đến việc cần phối hợp vancomycin trong phác đồ kháng sinh kinh nghiệm [5]. Trong giai đoạn 2019 -2021, tỷ lệ nhạy cảm với vancomycin của các chủng vi khuẩn Gram dương phân lập tại bệnh viện lên tới 98,9% [6]. Do đó căn cứ vào tình hình vi sinh tại đơn vị cũng như hướng dẫn đồng thuận cập nhật năm 2020 của các hiệp hội chuyên môn Hoa Kỳ về TDM vancomycin, chúng tôi tiến hành phân tích khả năng đạt đích AUC từ 400 - 600 với giả định MIC là 1 mg/L [1].

Về sử dụng vancomycin, đa số các bệnh nhân đều được sử dụng liều nạp và chỉ định liều duy trì ban đầu phù hợp theo hướng dẫn tại bệnh viện (72,5%). Thời điểm định lượng vancomycin tương đối sớm ở ngày thứ 2 sử dụng thuốc, điều này giúp nhanh chóng hiệu chỉnh liều nếu cần thiết góp phần nâng cao khả năng đáp ứng trên lâm sàng và hiệu quả điều trị cho bệnh nhân. Về tỷ lệ đạt đích AUC, có khoảng 45,0% bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có giá trị AUC nằm trong khoảng từ 400-600 mg.h/L trong lần định lượng đầu tiên. Khoảng 55,0% bệnh nhân chưa đạt đích điều trị có thể được lý giải phần nào do sự biến thiên được động học lớn giữa các bệnh nhân có bệnh lý huyết học và tình trạng sốt giảm bạch cầu trung tính, vốn là các yếu tố được ghi nhận có ảnh hưởng đến được động học của vancomycin [4], [7]. Sau khi được hiệu chỉnh liều lần 1, xác suất đạt đích tích lũy đã tăng lên đáng kể từ 45% lên 83,3%, và tại thời điểm kết thúc của quá trình điều trị với 3 lần định lượng, giá trị này đạt mức 97,2%. Kết quả này nhấn mạnh vai trò của Dược sĩ lâm sàng khi tham gia vào hoạt động phối hợp theo dõi và hiệu chỉnh liều vancomycin cho người bệnh. Trong nghiên cứu, bệnh nhân được ghi nhận đạt đích điều trị sau khi bắt đầu sử dụng vancomycin khoảng 3 ngày. Trên thực tế, việc đạt đích điều trị sớm là ưu tiên hàng đầu trong điều trị nhiễm khuẩn nhằm đảm bảo đáp ứng tốt trên lâm sàng, rút ngắn thời gian nằm viện và hạn chế nguy cơ

bùng phát chủng đa kháng. Chính vì vậy, trong tương lai, cần hướng đến mục tiêu cao hơn là nâng cao tỷ lệ đạt đích ngay từ ngày đầu tiên sử dụng thuốc. Để đạt điều này, việc khảo sát ảnh hưởng của các yếu tố quan trọng, bao gồm tuổi, độ thanh thải creatinine, đặc biệt là ảnh hưởng của bệnh lý huyết học và tình trạng sốt giảm bạch cầu trung tính đến các thông số dược động học và khả năng đạt đích của vancomycin là cần thiết.

Về đánh giá khả năng đạt đích PK/PD trên một số yếu tố, nghiên cứu ghi nhận độ thanh thải vancomycin cao hơn đáng kể ở nhóm sốt giảm bạch cầu trung tính. Một số nghiên cứu trước đây đã ghi nhận yếu tố này có thể liên quan đáng kể đến tăng độ thanh thải vancomycin (hệ số tương quan 12,1, $p = 0,031$) [8]. Gần đây, Alzaharani và cộng sự (2022) đã ghi nhận trên cùng đối tượng bệnh nhân, giai đoạn giảm bạch cầu trung tính cũng có độ thanh thải vancomycin cao gấp 2 lần so với giai đoạn không giảm (5,46 L/h so với 2,7 L/h). Các tác giả đã đề xuất chế độ liều vancomycin hàng ngày có thể phải tăng lên đến 30% để đảm bảo đạt mục tiêu điều trị trong giai đoạn này [9]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sự khác biệt về giá trị AUC giữa hai nhóm được ghi nhận là có ý nghĩa, nhóm sốt giảm bạch cầu trung tính có AUC thấp hơn ở mức độ tương đối (412,83 và 475,76 mg.h/L, $p = 0,006$). Tuy nhiên, giá trị AUC có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác bao gồm chế độ liều bệnh nhân đã sử dụng. Do đó, cần có thêm nghiên cứu sâu hơn để làm rõ mức độ ảnh hưởng thực sự của sốt giảm bạch cầu trung tính đến hiệu quả điều trị bằng vancomycin trên bệnh nhân. Bên cạnh đó, sự khác biệt về độ thanh thải vancomycin và giá trị AUC thể hiện rõ ràng hơn trên tuổi và chức năng thận của người bệnh. Sự suy giảm chức năng của các cơ quan ở người cao tuổi trong đó có thận, là con đường thải trừ chính của vancomycin có thể làm giảm khả năng AUC dưới ngưỡng 400 mg.h/L so với đối tượng dưới 60 tuổi, tuy nhiên có thể tiềm ẩn khả năng AUC vượt ngưỡng gây độc 600 mg.h/L. Cần nhắc những vấn đề này, trên bệnh nhân cao tuổi, có chức năng thận suy giảm, chế độ liều thấp có thể cần được xem xét một cách thận trọng. Một số nghiên cứu chỉ ra rằng tình trạng tăng thanh thải thận (≥ 130 mL/phút) dẫn đến nguy cơ thiếu liều cho bệnh nhân [4], [10]. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ này được ghi nhận ở mức thấp (6,7%) nhưng nguy cơ thiếu liều đã được quan sát thấy ngay cả trên bệnh nhân có $Clcr \geq 90$ mL/phút.

V. KẾT LUẬN

Kết quả triển khai giám sát nồng độ và hiệu chỉnh liều vancomycin trên bệnh nhân người lớn tại Viện Huyết học - Truyền máu trung ương thông qua phối hợp giữa bác sĩ điều trị và dược sĩ lâm sàng đã ghi nhận 80,1% bệnh nhân có ít nhất 1 lần định lượng đạt đích PK/PD. Nhóm bệnh nhân cao tuổi, có chức năng thận kém hoặc có tình trạng sốt giảm bạch cầu trung tính có nguy cơ không đạt đích PK/PD của vancomycin, do đó cần lưu ý giám sát chặt chẽ trong thực hành lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. 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.
2. Goti V., Chaturvedula A., et al. (2018), "Hospitalized Patients With and Without Hemodialysis Have Markedly Different Vancomycin Pharmacokinetics: A Population Pharmacokinetic Model-Based Analysis", *Ther Drug Monit*, 40(2), pp. 212-221.
3. Hughes J. H., Keizer R. J. (2021), "A hybrid machine learning/pharmacokinetic approach outperforms maximum a posteriori Bayesian estimation by selectively flattening model priors", *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 10(10), pp. 1150-1160.
4. Belabbas T., Yamada T., et al. (2023), "Population pharmacokinetic model and dosing optimization of vancomycin in hematologic malignancies with neutropenia and augmented renal clearance", *J Infect Chemother*, 29(4), pp. 391-400.
5. Naeem D., Alshamrani M. A., et al. (2018), "Prescribing Empiric Antibiotics for Febrile Neutropenia: Compliance with Institutional Febrile Neutropenia Guidelines", *Pharmacy (Basel)*, 6(3), pp.
6. Bùi Thị Vân Nga và cộng sự (2024), "Nghiên cứu tình hình kháng kháng sinh tại Viện Huyết học - Truyền máu TW giai đoạn 2019-2021", *Tạp chí Y học Việt Nam* tập 536, pp. 135-138.
7. Parra Gonzalez D., Perez Mesa J. A., et al. (2022), "Pharmacokinetics of Vancomycin among Patients with Chemotherapy-Associated Febrile Neutropenia: Which Would Be the Best Dosing to Obtain Appropriate Exposure?", *Antibiotics (Basel)*, 11(11), pp.
8. Haeseker M. B., Croes S., et al. (2014), "Vancomycin dosing in neutropenic patients", *PLoS One*, 9(11), pp. e112008.
9. Alzaharani A. M., Hakami A. Y., et al. (2022), "Augmented Renal Clearance and Hypoalbuminemia-Induced Low Vancomycin Trough Concentrations in Febrile Neutropenic Patients With Hematological Malignancies", *Cureus*, 14(9), pp. e29568.