

TỔNG QUAN CÁC PHƯƠNG PHÁP GIÁM SÁT NỒNG ĐỘ VANCOMYCIN TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG

Nguyễn Thiên Vũ^{1*}, Phạm Thành Suôi², Lữ Thiện Phúc²

1. Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

2. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

*Email: ntvu.bv@ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 25/9/2023

Ngày phản biện: 14/10/2023

Ngày duyệt đăng: 06/11/2023

TÓM TẮT

Vancomycin là kháng sinh được chỉ định trong điều trị nhiễm khuẩn nặng nghi ngờ hoặc xác định nhiễm cầu khuẩn gram dương, đặc biệt là *Staphylococcus aureus* kháng methicillin. Vì có sự biến thiên lớn về các thông số dược động học (thể tích phân bố, độ thanh thải thận) giữa các cá thể, khả năng đạt đích AUC/MIC từ 400-600 cũng rất khác nhau trên từng bệnh nhân khi sử dụng cùng một chế độ liều vancomycin. Do vậy, cá thể hóa liều dựa trên theo giám sát nồng độ thuốc (TDM) đã và đang là xu hướng mới trong thực hành lâm sàng để tối ưu hóa hiệu quả-an toàn khi sử dụng vancomycin trong trị liệu. Có nhiều phương pháp tiếp cận giám sát nồng độ thuốc đối với vancomycin, bao gồm dựa vào nồng độ đáy và dựa vào AUC/MIC được ước tính từ nồng độ đáy, từ 2 nồng độ, hoặc từ mô phỏng bằng phần mềm theo Bayesian. Mỗi phương pháp có những ưu và nhược điểm riêng trong thực hành lâm sàng. Vì vậy việc lựa chọn phương pháp giám sát nồng độ thuốc với vancomycin trên thực tế cần cân nhắc trên bối cảnh lâm sàng và nguồn lực triển khai của các đơn vị.

Từ khóa: Vancomycin, giám sát nồng độ thuốc, Bayesian

ABSTRACT

A REVIEW OF VANCOMYCIN THERAPEUTIC DRUG MONITORING METHODS IN CLINICAL PRACTICE

Nguyen Thien Vu^{1*}, Pham Thanh Suoi², Lu Thien Phuc²

1. Can Tho University of Medicine and Pharmacy Hospital

2. Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Vancomycin is an antibiotic indicated in the treatment of severe infections with suspected or confirmed gram-positive cocci, especially methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Due to the large variability in pharmacokinetic parameters (e.g. volume of distribution, renal clearance) among individuals, the probability of AUC/MIC target attainment of 400-600 is also very different for each patient using the same vancomycin dosage regimen. Therefore, individualizing vancomycin dose based on therapeutic dose monitoring (TDM) has been a new trend in clinical practice to optimize its effectiveness and safety. There are multiple therapeutic dose monitoring approaches for vancomycin, including TDM based on trough concentration and TDM based on AUC/MIC estimated from trough concentration, from 2 concentrations, or by Bayesian software simulation. Each method has its own advantages and disadvantages in clinical practice. Therefore, the choice of vancomycin TDM method should be considered the clinical context and implementation resources of the treatment units.

Keyword: Vancomycin, therapeutic dose monitoring, Bayesian

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vancomycin là kháng sinh glycopeptid được sử dụng trong điều trị nhiễm khuẩn nặng nghi ngờ hoặc xác định nhiễm cầu khuẩn gram dương, đặc biệt là *Staphylococcus aureus* kháng methicillin. Tuy đã được chấp thuận và đưa vào sử dụng từ những năm 1960, vấn đề tối ưu hóa chế độ liều cho từng người bệnh để vừa đạt mục tiêu điều trị, vừa giảm thiểu độc tính trên thận vẫn là thách thức lớn trong nghiên cứu và thực hành lâm sàng [1].

Trong những thập kỷ qua, các phương pháp tiếp cận chế độ liều kháng sinh chuyển dần từ chế độ một liều chuẩn cho tất cả người bệnh sang tiếp cận cá thể hóa dựa trên giám sát nồng độ thuốc và tiến đến hiệu chỉnh liều chính xác theo các mô hình dược động học (therapeutic drug monitoring, TDM). Vancomycin là kháng sinh có nồng độ và các thông số dược động học biến thiên lớn giữa các cá thể. Mặt khác, cửa sổ trị liệu của kháng sinh ngày càng thu hẹp bởi hiện tượng gia tăng nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của các chủng *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA). Do vậy, TDM ngày càng đóng vai trò quan trọng trong cá thể hóa liều và tối ưu hóa chỉ số hiệu quả-an toàn đối với vancomycin. Theo hướng dẫn đồng thuận thế giới 2020, giá trị AUC/MIC vancomycin từ 400-600 được khuyến cáo là mục tiêu dược động-dược lực khi hiệu chỉnh liều dựa theo TDM. Hiện nay, việc TDM vancomycin đã trở thành hoạt động thường quy trong mô hình thực hành dược lâm sàng trên thế giới và tại Việt Nam. Có nhiều phương pháp khác nhau đã được khuyến cáo khi triển khai TDM vancomycin trong thực hành. Mỗi phương pháp có một ưu, nhược điểm riêng [2]. Bài tổng hợp quan này hướng đến phân tích các nguyên tắc và các ưu nhược điểm của các phương pháp TDM vancomycin nhằm giúp nhà lâm sàng cân nhắc lựa chọn phương pháp tối ưu trong điều kiện thực tiễn tại các đơn vị.

II. NỘI DUNG TỔNG QUAN

2.1. Dược lý lâm sàng và thông số dự báo hiệu lực vancomycin trong điều trị

Vancomycin là kháng sinh nhóm glycopeptid được chỉ định trong các trường hợp nhiễm khuẩn nặng (như nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn da-mô mềm, nhiễm khuẩn hô hấp...) gây ra bởi cầu khuẩn gram dương và một số vi khuẩn kỵ khí, đặc biệt là *Staphylococcus aureus* [1]. Nồng độ ức chế tối thiểu của *S.aureus* đối với vancomycin ở các chủng nhạy cảm (VSSA) là $MIC \leq 2 \mu\text{g/mL}$; các chủng đề kháng trung gian (VISA) và đề kháng (VRSA) có MIC lần lượt là 4-8 $\mu\text{g/mL}$ và $\geq 16 \mu\text{g/mL}$. Riêng các chủng có MIC 1-2 $\mu\text{g/mL}$ (MIC creep) thường liên quan đến các kết cục xấu về lâm sàng được phân loại vào các chủng dị đề kháng (hVISA) [1].

Tỉ lệ MRSA có sự dao động giữa các quốc gia, vùng địa lý, cũng như môi trường dịch tễ. Tại Việt Nam, tỉ lệ MRSA được ghi nhận trong cộng đồng (2000-2016) là 7,9% [3].

Vancomycin kém hấp thu qua đường tiêu hóa và thường gây đau, do đó chủ yếu được dùng theo đường tĩnh mạch. Thuốc tuy có khả năng phân bố rộng rãi vào các mô và dịch cơ thể nhưng tỉ lệ nồng độ trong mô và trong máu tương đối thấp [1]. Các nghiên cứu cho thấy mô hình 2 ngăn mô tả tốt nhất động học của vancomycin trong cơ thể, tuy nhiên mô hình 1 ngăn được ứng dụng phổ biến hơn vì dễ tính toán về mặt toán học. Thể tích phân bố (Vd) của thuốc dao động lớn từ 7,2 - 501,8 L, do đó không thể xem Vd trung bình của dân số là Vd của bệnh nhân khi tính toán chế độ liều trên người bệnh cụ thể. Thuốc hầu như không chuyển hóa qua gan. Vancomycin thải trừ chủ yếu qua nước tiểu ở dạng nguyên vẹn theo động học bậc 1 với thời gian bán thải từ 3 – 9 giờ ở người trưởng thành có chức năng

thận bình thường và có thể kéo dài đến vài ngày ở bệnh nhân suy thận nặng. Độ thanh thải (Cl) của vancomycin cũng dao động rất lớn từ 0,334 - 8,75 L/h và bị ảnh hưởng của nhiều yếu tố lâm sàng khác nhau [1], [4].

Đồng thuận thế giới 2020 nhận định AUC/MIC là thông số PK dự báo hiệu quả tốt nhất và chọn mục tiêu AUC/MIC từ 400-600 làm mục tiêu PK/PD để tối ưu hóa hiệu quả an toàn khi sử dụng vancomycin điều trị trên lâm sàng [2]. Nghiên cứu của Moise Broder và cộng sự (2004) trên 108 bệnh nhân viêm phổi do *S.aureus* cho thấy đáp ứng lâm sàng và vi sinh trên nhóm bệnh nhân có AUC/MIC ≥ 400 cao hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân có AUC/MIC < 400 ($p = 0,0046$) [5]. Trong khi đó, AUC/MIC < 400 có nguy cơ thúc đẩy gia tăng các chủng đề kháng [2]. Mặt khác, Theo Zasowski và cộng sự (2018), nguy cơ tổn thương thận cấp được ghi nhận tăng 3,7 lần ở nhóm có AUC/MIC ≥ 677 so với nhóm có AUC/MIC < 677 [6].

Bảng 1. Các yếu tố ảnh hưởng đến dược động học của vancomycin [1]

Yếu tố ảnh hưởng	Thể tích phân bố (Vd)	Độ thanh thải thận (Cl)
Tình trạng bệnh rất nặng	Tăng	Giảm
Bệnh thận mạn	Không đổi	Giảm
Tuổi cao ≥ 65	Không đổi	Giảm
Béo phì	Tăng	Tăng
Chấn thương	Tăng	Tăng
Bỏng	Tăng	Tăng
Giảm albumin ($<25\text{mg/L}$)	Tăng	Giảm
Lọc máu	Giảm	Giảm
Phẫu thuật thận kinh	Thiếu dữ liệu	Tăng

2.2. Khả năng đạt đích AUC/MIC của vancomycin và các yếu tố ảnh hưởng trong điều trị nhiễm khuẩn do MRSA

Do sự phức tạp về đặc tính dược động-dược lực (PK/PD) nên AUC/MIC có thể dao động rất khác nhau giữa các cá thể khi dùng cùng một chế độ liều. Tại Việt Nam, chế độ liều 1g mỗi 12 giờ được sử dụng cho hầu hết các bệnh nhân trưởng thành có chức năng thận rất khác nhau. Liều nạp 25-30 mg/kg được khuyến cáo để đạt sớm mục tiêu PK/PD trên bệnh nhân nặng, tuy nhiên chưa được áp dụng phổ biến. Nhiều nghiên cứu được thực hiện để đánh giá khả năng đạt đích AUC/MIC của các chế độ liều hiện tại trên các quần thể bệnh nhân khác nhau thông qua mô phỏng Monte Carlo. Nghiên cứu của Patel và cộng sự (2011) cho thấy: Khả năng đạt AUC/MIC mục tiêu $>80\%$ khi MRSA phân lập được có MIC $< 1\text{mg/L}$, dao động 39-94% khi MRSA phân lập được có MIC = 1mg/L và hầu như rất thấp khi MRSA phân lập được có MIC = 2mg/L , kể cả khi dùng chế độ liều 2g mỗi 12 giờ, ngoại trừ những bệnh nhân suy thận có ClCr $< 40\text{ml/phút}$ [7]. Các nghiên cứu triển khai TDM vancomycin qua nồng độ thuốc tại Việt Nam cho thấy tỉ lệ đạt AUC/MIC ở liều đầu dao động từ 32-64% phụ thuộc vào chế độ liều, vi khuẩn và phân bố MIC của vi khuẩn và đặc điểm của bệnh nhân [8]. Do đó hiệu chỉnh liều vancomycin cá thể hóa là rất cần thiết để tăng khả năng đạt mục tiêu PK/PD từ đó tăng đáp ứng lâm sàng và kiểm soát độc tính thận [2].

Trên lâm sàng, thể tích phân bố (Vd) và hệ số thanh thải (Cl) là các thông số PK được quan tâm chủ yếu vì có khoảng dao động lớn giữa các cá thể. Nhiều yếu tố sinh lý, bệnh lý và các can thiệp có thể làm thay đổi 2 thông số, ảnh hưởng đến nồng độ thuốc trong

máu. Tăng Vd và CI liên quan đến thất bại điều trị do nồng độ thuốc dưới ngưỡng trị liệu, trong khi giảm chức năng thận là yếu tố nguy cơ gây tổn thương thận cấp [1], [2].

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Cúc và cộng sự trên đối tượng người trưởng thành được giám sát nồng độ vancomycin ghi nhận một số yếu tố nguy cơ điều trị dưới ngưỡng AUC < 400mg.h/L bao gồm cân nặng và dùng liều duy trì thấp hơn so với khuyến cáo. Trong đó, nguy cơ AUC dưới đích điều trị tăng 39% nếu cân nặng tăng 10kg; mặc khác, nguy cơ này tăng 7,06 lần nếu sử dụng liều thấp hơn so với khuyến cáo. Nghiên cứu này cũng ghi nhận 3 yếu tố độc lập làm tăng nguy cơ AUC > 600 mg.h/L ở lần đầu định lượng gồm suy thận (tăng 14 lần), sử dụng liều cao hơn so với khuyến cáo (tăng 2,42 lần) và sử dụng đồng thời furosemid tại thời điểm TDM (tăng 3,45 lần) [8].

2.3. Vai trò của TDM đối với vancomycin trong điều trị nhiễm khuẩn do MRSA

Tối ưu hóa liều điều trị là việc xây dựng một chế độ liều cá thể hóa cho mỗi người bệnh để cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ trên lâm sàng. Trong các phương pháp cá thể hóa liều, TDM là cách tiếp cận điển hình và được khuyến cáo nhiều nhất trong các khuyến cáo thực hành. Vancomycin là một trong những thuốc được khuyến cáo thực hiện TDM khi hiệu chỉnh liều vì các đặc tính sau: thuốc khoảng trị liệu hẹp; có thông số PK biến thiên lớn giữa các cá thể; có mối liên quan giữa nồng độ với hiệu quả và độc tính; khó đánh giá hiệu quả dựa vào dấu hiệu lâm sàng và khó đạt đích PK/PD trong điều trị. Một tổng quan hệ thống cho thấy thực hiện TDM với vancomycin giúp cải thiện hiệu quả lâm sàng 2,62 lần và giảm tỷ lệ độc thận 75% so với không thực hiện TDM. Tính hiệu quả và kinh tế trong triển khai TDM cũng đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu khác nhau.

Bảng 2. Các trường hợp cần TDM vancomycin [2], [4]

Trường hợp	Đặc điểm cơ địa hoặc tình trạng lâm sàng
Có nguy cơ thất bại điều trị	Bệnh nhân nặng, nguy kịch Bệnh nhân có nguy cơ tăng thanh thải thận; Bệnh nhân có dấu hiệu kém đáp ứng với điều trị Bệnh nhân nhiễm MRSA giảm nhạy cảm với vancomycin (MIC 1-2mg/L)
Tăng nguy cơ độc tính	Bệnh nhân nặng, bệnh nhân suy kiệt; Bệnh nhân cần điều trị ở liều cao (> 4g/ngày) Bệnh thận mạn, chức năng thận không ổn định Bệnh nhân béo phì Trẻ em, đặc biệt là trẻ thiếu tháng Bệnh nhân liệt chân tay, đoạn chi Dùng đồng thời các thuốc gây độc cho thận

2.4. Các phương pháp TDM vancomycin ứng dụng trong thực hành

2.4.1. TDM dựa trên nồng độ đáy

AUC/MIC là thông số tốt nhất dự báo hiệu quả-an toàn của vancomycin. Tuy nhiên, TDM trên AUC/MIC ở giai đoạn đầu có nhiều rào cản, bao gồm những khó khăn liên quan đến việc định lượng 2 nồng độ và thiếu các công cụ hỗ trợ ước tính AUC. Nhiều bằng chứng chỉ ra rằng có mối tương quan tuyến tính giữa nồng độ đáy (Ctrough) và AUC của vancomycin. Hướng dẫn đồng thuận 2009 khuyến cáo nên dùng nồng độ đáy như một phương pháp khả thi nhất để TDM vancomycin thay cho AUC/MIC. Nồng độ đáy mục tiêu

theo khuyến cáo ở những bệnh nhân nặng là 15-20mg/L và ở những bệnh nhân có tình trạng ít nghiêm trọng hơn là 10-15mg/L [9].

Quy trình TDM truyền thống dựa trên nồng độ đáy gồm 3 giai đoạn: (1) lấy mẫu đo nồng độ trước khi sử dụng liều tiếp theo (trước liều thứ 4, khi nồng độ thuốc đã Css); (2) đối chiếu nồng độ đo được với cửa sổ trị liệu để đánh giá chế độ liều; (3) hiệu chỉnh liều để đưa nồng độ thuốc vào cửa sổ trị liệu (nếu cần) [4].

Ưu điểm của phương pháp này là đơn giản, dễ thực hiện, ít tốn kém. Việc hiệu chỉnh liều có thể được thực hiện dựa vào phương trình động học tuyến tính để tăng, giảm liều hoặc thay đổi khoảng cách liều. Tuy nhiên, phương pháp này có một số nhược điểm: thứ nhất, TDM dựa trên Ctrough đòi hỏi việc lấy mẫu định lượng phải thực hiện sau khi nồng độ thuốc đã đạt Css (mẫu Ctrough đầu tiên nên được lấy 30 phút trước liều thứ 4). Điều này có thể bất lợi trên những bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng cần đạt sớm nồng độ trị liệu để cải thiện tiên lượng. Thứ hai, phương pháp truyền thống đòi hỏi thời điểm truyền thuốc và thời điểm lấy mẫu phải tuân thủ chặt chẽ theo hướng dẫn. Sự sai lệch một trong hai thời điểm này có thể khiến kết quả định lượng nồng độ không giúp biện giải được một cách chính xác PK của thuốc và việc hiệu chỉnh liều trở nên không phù hợp. Thứ ba, việc áp dụng nguyên tắc PK bậc 1 chỉ nghiệm đúng khi bệnh nhân không có sự thay đổi với các thông số PK. Thay đổi tốc độ thải trừ thuốc làm tương quan giữa Ctrough và AUC không chính xác. Cuối cùng, một nồng độ thuốc đơn lẻ như Ctrough không thể đại diện hoàn toàn cho tổng lượng thuốc đưa vào cơ thể. Việc sử dụng vancomycin với các quãng liều ngắn thường dự đoán AUC ở mức độ thấp hơn so với quãng liều dài, mặc dù giá trị Ctrough tương đương. TDM dựa vào Ctrough đánh giá gián tiếp AUC có thể dẫn đến hiệu chỉnh liều không tối ưu. Các nghiên cứu ghi nhận nhiều trường hợp Ctrough < 10 µg/mL nhưng giá trị AUC > 400 mg.h/L; trong khi cùng một giá trị Ctrough = 10µg/mL, AUC dao động rất lớn từ 420-850mg.h/L. Hướng dẫn đồng thuận 2020 đã khẳng định đích Ctrough không thật sự tối ưu để thay thế AUC và không khuyến cáo dùng Ctrough để TDM vancomycin do khả năng sai lệch làm tăng nguy cơ độc tính trên thận [4], [9].

2.4.2. TDM dựa trên AUC/MIC

TDM dựa trên Ctrough chỉ phản ánh khả năng đạt đích PK/PD trong một thời điểm nhất định, trong khi TDM dựa trên AUC cho phép đánh giá khả năng đạt đích PK/PD trong 24 giờ. Điều này không chỉ quan trọng trong dự báo hiệu quả lâm sàng mà còn giúp đánh giá độc tính tích lũy của thuốc [2]. Theo Finch và cộng sự (2017), TDM theo AUC giúp giảm nguy cơ gặp độc tính trên thận thấp hơn một nửa so với TDM theo Ctrough. Thực tế, khi TDM dựa trên đích AUC/MIC thực chất là dựa vào AUC, giá trị MIC thường có vai trò ít quan trọng hơn và thường giả định bằng 1mg/L vì các lí do sau: Thứ nhất, MIC của MRSA đo bằng phương pháp vi pha loãng thường dao động rất nhỏ và có giá trị ≤ 1 mg/L. Thứ hai, phương pháp đo MIC thường thiếu chính xác, có sai số và giá trị đo có sự dao động lớn khi đó bằng các phương pháp khác nhau. Thứ ba, thời gian để có kết quả MIC thường cần tối thiểu 72 giờ, trong khi việc hiệu chỉnh liều theo AUC/MIC cần thực hiện sớm hơn trong quá trình điều trị. Hiện nay, có 3 phương pháp TDM dựa trên AUC được ứng dụng bao gồm: (1) xác định dựa vào nồng độ bất kì khi truyền liên tục; (2) xác định dựa vào 2 nồng độ khi truyền ngắt quãng và (3) ước đoán dựa vào một hoặc hai nồng độ theo phương pháp Bayes với mô hình dược động học quần thể [2].

- TDM theo AUC khi truyền liên tục

TDM theo AUC khi truyền liên tục là phương pháp đơn giản nhất trong việc tính toán AUC. Trong phương pháp này, AUC được tính bằng tích số giữa nồng độ đo được khi đã đạt trạng thái cân bằng (Css) và thời gian (24 giờ). Liều nạp ban đầu được khuyến cáo là 15-20mg/kg nối tiếp bởi chế độ truyền liên tục 30-40mg/kg/ngày (tối đa 60mg/kg/ngày) với mục tiêu Css từ 20-25mg/L. Phương pháp này phù hợp với những bệnh nhân có huyết động không ổn định (bệnh nhân nặng, bỏng...), có can thiệp lọc hoặc thẩm tách máu hoặc khó đạt AUC khi truyền ngắt quãng, bệnh nhân bị hội chứng người đổ do vancomycin. Việc hiệu chỉnh liều trong quá trình truyền liên tục được thực hiện bằng cách thay đổi tốc độ truyền. Tuy nhiên, chế độ truyền liên tục chưa được sử dụng một cách thường quy vì chưa đủ bằng chứng về lợi ích lâm sàng. Ngoài ra, việc truyền liên tục cũng đối mặt đến các vấn đề về tính ổn định và nguy cơ tương kỵ với các thuốc dùng chung. Việc đòi hỏi trang bị bơm tiêm điện và thiết lập đường truyền riêng hoặc catheter nhiều nồng khi truyền vancomycin là một số yếu tố rào cản [2].

- TDM theo AUC khi truyền ngắt quãng

Có 2 phương pháp TDM theo AUC khi truyền ngắt quãng: (1) ước tính AUC dựa vào phương trình dược động học bậc 1 với 2 nồng độ (nồng độ đáy và nồng độ đỉnh); (2) ước tính AUC dựa trên phần mềm mô phỏng theo Bayesian với 1 hoặc 2 nồng độ [2]. Xác định AUC dựa trên 2 nồng độ trong chế độ truyền ngắt quãng là phương pháp TDM phổ biến trong thực hành tại Việt Nam hiện nay. Phương pháp này tính toán dựa trên mô hình dược động học bậc 1. Công thức tính AUC dựa trên 2 nồng độ bắt nguồn từ cách tiếp cận của *Begg, Barclay và Dufful* khi TDM cho aminoglycosid và được điều chỉnh cho vancomycin bởi *Pai và Rodvold*. Hai mẫu nồng độ được sử dụng để tính AUC bao gồm nồng độ đỉnh (C_{peak} , được lấy 1-2 giờ sau khi kết thúc truyền) và nồng độ đáy (C_{trough} , lấy 30 phút trước khi truyền liều tiếp theo) sau khi nồng độ thuốc đạt Css. Từ 2 nồng độ, có thể tính AUC theo dược động học bậc 1:

$$AUC = \left[\frac{t(C_{peak} + C_{trough})}{2} + \frac{C_{peak} - C_{trough}}{k_e} \right] \frac{24}{\tau}$$

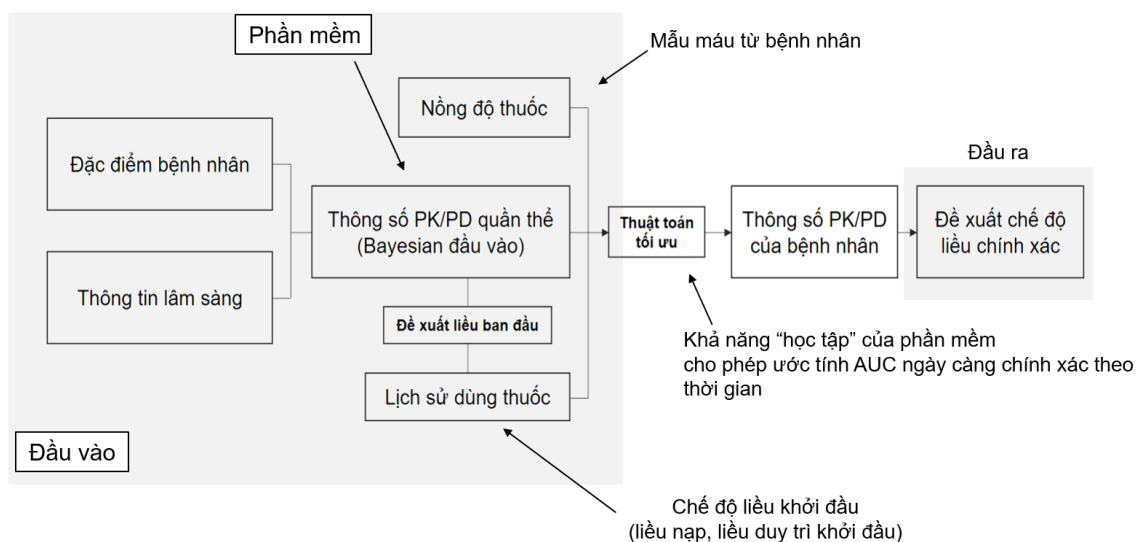
Trong đó C_{peak} và C_{trough} lần lượt là nồng độ đỉnh và nồng độ đáy trong cùng một liều, τ là khoảng cách giữa 2 lần đo nồng độ; t là thời gian truyền; k_e là hằng số thải trừ [2]. Ưu điểm của phương pháp này là nguyên lý đơn giản, việc tính toán có thể được hỗ trợ bằng các phần mềm phổ thông, miễn phí như Excel. Thời điểm dùng thuốc và định lượng trong phương pháp này không đòi hỏi chính xác theo hướng dẫn, nhưng cần ghi nhận chính xác các thời điểm truyền và lấy mẫu đo nồng độ. Bên cạnh đó, các thông số dược động được tính toán chính là của cá thể bệnh nhân được giám sát. Phương pháp này cũng có một số nhược điểm cần quan tâm. Trước hết, phương pháp 2 nồng độ cũng khuyến cáo lấy mẫu sau khi nồng độ thuốc đạt Css, do vậy khó hiệu chỉnh liều sớm ở bệnh nhân nặng. Thứ hai, phương pháp này có khuynh hướng ước đoán AUC thấp hơn hoặc cao hơn so với giá trị thực tế, không phù hợp với những bệnh nhân lọc máu, bệnh nhân suy thận cấp. Ngoài ra, chi phí định lượng nhiều mẫu có thể gây tốn kém và nhiều sai sót hơn có thể xảy ra bởi việc lấy máu nhiều lần trong thực hành [2], [10].

Xác định AUC ước đoán theo Bayes là phương pháp được khuyến cáo hiện nay theo đồng thuận thế giới 2020. Phương pháp Bayes thực hiện trên nguyên tắc sử dụng dữ liệu dược động học quần thể (mô hình Bayes ban đầu) cùng với dữ liệu dùng thuốc trên bệnh

nhân (liều dùng và nồng độ thuốc đo được) để ước đoán thông số dược động học bằng phần mềm toán học, từ đó đề xuất chế độ liều tối ưu cho bệnh nhân [2].

So với phương pháp dựa vào Ctrough, phương pháp TDM dựa vào AUC ước đoán bằng phần mềm theo Bayes cho kết quả chính xác hơn nếu mô hình dược động học quần thể được lựa chọn là thích hợp; từ đó giảm được độc tính trên bệnh nhân. Khi đánh giá khả năng ước tính AUC của 2 phương pháp, một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu cho thấy phương pháp động học bậc 1 và Bayesian với 2 nồng độ có mức độ tương đồng cao với độ biến thiên có thể chấp nhận được và có thể coi là tương đương nhau trong việc ước tính AUC của vancomycin. Tuy nhiên, phương pháp động học bậc 1 và Bayesian 1 nồng độ lại cho thấy độ biến động đáng kể và mức độ tương đồng không quá tối ưu, đưa đến lí do cần cân nhắc các khả năng thay thế cho nhau của hai phương pháp này trong thực hành lâm sàng, đặc biệt khi dùng để đánh giá kết quả AUC trên hoặc dưới ngưỡng điều trị [11]. Mặc dù vậy, phương pháp Bayes vẫn có nhiều ưu điểm khác, bao gồm cho phép lấy mẫu máu đo nồng độ thuốc tại thời điểm bất kì và không cần đo tại thời điểm Cpeak, Ctrough và không cần nồng độ thuốc đạt Css. Điều này có ý nghĩa quan trọng, cho phép hiệu chỉnh liều sớm trên những bệnh nhân nặng [12].

Hơn nữa, các phần mềm ước tính AUC có thể được chuẩn hóa mô hình dược động học quần thể liên tục thông qua việc đưa vào các dữ liệu bệnh nhân tại chỗ, giúp cho việc ước đoán thông số dược động học (như AUC) ngày càng chính xác hơn so với dựa trên mô hình dược động học quần thể gốc được đưa vào ban đầu [2]. Hiện nay có nhiều công cụ trực tuyến miễn phí cho phép ước tính AUC theo Bayesian. Mức độ chuẩn xác khi ước tính AUC vancomycin bằng các ứng dụng trực tuyến miễn phí là ClinCalc, VancoPK, TDMx và DMC so với phương pháp chuẩn (phương pháp Sawchuk-Zaske) cho thấy cả 4 công cụ đều có độ chuẩn xác dao động từ 89% đến 110% [13].



Hình 1. Mô hình hiệu chỉnh liều chính xác theo cá thể theo phương pháp Bayes

Bên cạnh đó, một số phần mềm khác, như SmartDose AI, cũng đang được nghiên cứu phát triển với mô hình dược động học hướng đối tượng quần thể người Việt Nam [14]. Rào cản chính để tiếp cận phương pháp Bayes gồm việc trang bị phần mềm tính toán với

các chi phí liên quan cũng như đào tạo, tập huấn nhân viên y tế, đặc biệt là dược sĩ lâm sàng để biện giải kết quả [12].

Bảng 3. Một số công cụ ước đoán AUC trong thực hành TDM vancomycin hiện nay [14]

Công cụ	Link
TDMx	tdmx.shinyapps.io
ClinCalc	clincalc.com
DoseMeRx	doseme-rx.com
RxKinetics	rxkinetics.net
GlobalRPH	globalrph.com
Smartdose AI	smartdose.ai

2.5. Hoạt động thực hành và nghiên cứu TDM đối với vancomycin tại Việt Nam

Nhiều nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam đang đã thực hiện để đánh giá hiệu quả của việc triển khai giám sát nồng độ vancomycin trong trị liệu bằng các phương pháp khác nhau, trên các đối tượng bệnh nhân khác nhau. Nhiều khía cạnh khác nhau được nghiên cứu bao gồm tính hiệu quả, an toàn của việc hiệu chỉnh liều dựa trên TDM ước đoán AUC theo Bayes; độ chính xác và khả năng áp dụng các mô hình dược động học quần thể trong các phép ước đoán AUC trên nhiều đối tượng khác nhau cũng như các vấn đề về chi phí-hiệu quả của việc áp dụng phương pháp này. Hai yếu tố cốt lõi được quan tâm nghiên cứu về TDM vancomycin ước đoán AUC theo Bayes là mô hình PK trong phần mềm và đối tượng bệnh nhân. Tại Việt Nam, TDM theo AUC ước đoán theo Bayes vẫn chưa được triển khai một cách rộng rãi trên lâm sàng. Đa số các bệnh viện thực hiện TDM dựa trên giám sát nồng độ đáy hoặc tính toán AUC theo phương trình PK bậc 1. Sau khi hướng dẫn động thuận cập nhật 2020 của hiệp hội chuyên môn Hoa Kỳ về TDM vancomycin được công bố, một số bệnh viện tuyến đầu như Bệnh viện Bạch Mai đã triển khai và có những nghiên cứu bước đầu về hiệu quả áp dụng. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Cúc (2022) và Trịnh Thị Vân Anh (2022) là 2 nghiên cứu tiêu biểu về kết quả hiệu chỉnh liều vancomycin thông qua TDM với tiếp cận Bayes tại bệnh viện Bạch Mai trên 2 đối tượng nghiên cứu độc lập là người lớn và trẻ em. Trong 2 nghiên cứu này, AUC được ước đoán bằng phần mềm Smartdose AI ® phát triển bởi Công ty cổ phần giải pháp Công nghệ N2TP, với mô hình dược động học của Goti được áp dụng cho đối tượng người lớn và mô hình của Jennifer Le được áp dụng cho đối tượng trẻ em. Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Cúc trên 369 bệnh nhân người trưởng thành cho thấy với 2 chế độ liều phổ biến nhất được áp dụng là 1g mỗi 12 giờ và 1,5g mỗi 12 giờ, tỷ lệ đạt đích AUC lần đầu là 37,9%. Sau khi hiệu chỉnh liều dựa trên AUC theo Bayes, tỷ lệ này tăng lên 64,2% ở lần hiệu chỉnh liều thứ nhất và tỷ lệ bệnh nhân đạt đích AUC ít nhất 1 lần là 62,9%. Trước đó, nghiên cứu của Nguyễn Trần Nam Tiến và cộng sự (2021) cho thấy hiệu chỉnh liều vancomycin theo Bayes với mô hình này đảm bảo độ đúng và độ chính xác cho đối tượng bệnh nhân người trưởng thành [8] [14]

III. TRIỂN VỌNG NGHIÊN CỨU

Mặc dù đề kháng vancomycin đã được báo cáo và đã có các kháng sinh mới thay thế trong điều trị nhiễm khuẩn do MRSA như daptomycin, linezolid, ceftarolin,..., vancomycin vẫn được xem là một điều trị nền tảng và ưu tiên trong nhiễm khuẩn liên quan đến MRSA do tính kinh tế, khả năng tiếp cận và chiến lược bảo tồn các kháng sinh thế hệ mới. Do vậy làm thế nào để tối ưu hóa được hiệu quả và tính an toàn đối với vancomycin trên nhiều đối tượng bệnh nhân khác nhau vẫn là một vấn đề tiếp tục được nghiên cứu.

Trong hai thập kỷ qua, xu hướng cá thể hóa liều dựa vào TDM đối với vancomycin được thực hiện ngày càng phổ biến trên thế giới và tại Việt Nam. Hoạt động TDM không chỉ được nghiên cứu và áp dụng trên nhiều đối tượng có biến thiên PK/PD phức tạp hơn mà còn được thực hiện bởi các công cụ ước tính các thông số dược động học hiện đại hơn.

Mỗi nhóm đối tượng người trưởng thành bình thường, trẻ em, người cao tuổi, bệnh nhân nguy kịch, bệnh nhân suy thận, bệnh nhân tăng thanh thải thận, bệnh nhân lọc máu, bệnh nhân béo phì... có những đặc tính riêng ảnh hưởng đến PK/PD của vancomycin và cần nghiên cứu xây dựng các mô hình dược động học quần thể riêng trên cơ sở TDM để xác định các chế độ liều phù hợp đưa vào khuyến cáo. Bên cạnh đó, các phương pháp TDM khác nhau có những ưu và nhược điểm riêng, do vậy cũng cần có những nghiên cứu để khuyến cáo lựa chọn phương pháp nào là tối ưu trên các bối cảnh thực hành lâm sàng khác nhau về cả 3 khía cạnh hiệu quả, an toàn và kinh tế y tế.

IV. KẾT LUẬN

Cá thể hóa liều chính xác theo cá thể dựa trên TDM là xu hướng trong thực hành lâm sàng hướng tới tối ưu hóa hiệu quả-an toàn của thuốc nói chung và vancomycin nói riêng. Có nhiều phương pháp khác nhau để TDM vancomycin dựa trên các đồng thuận hiện tại, mỗi phương pháp ước tính AUC từ nồng độ vancomycin trong máu đều có ưu nhược điểm riêng. Do đó tùy theo điều kiện triển khai và các nguồn lực liên quan có thể lựa chọn phương pháp TDM phù hợp.

V. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế, Dược thư Quốc gia Việt Nam. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. 2022.1640
2. Rybak, M. J., Le, J., Lodise, T. P., Levine, D. P., Bradley, J. S., Liu, C., Mueller, B. A., Pai, M. P., Wong-Beringer, A., Rotschafer, J. C., Rodvold, K. A., Maples, H. D., & Lomaestro, B. M. (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. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 77(11), 835–864. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036>.
3. Wong, J. W., Ip, M., Tang, A., Wei, V. W., Wong, S. Y., Riley, S., Read, J. M., & Kwok, K. O. (2018). Prevalence and risk factors of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriage in Asia-Pacific region from 2000 to 2016: a systematic review and meta-analysis. *Clinical epidemiology*, 10, 1489–1501. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S160595>.
4. Nguyễn Tiến Dũng, Dược động dược lực học và sử dụng kháng sinh hợp lý ở trẻ em, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. 2022.204-214.
5. Metlay, J. P., Waterer, G. W., Long, A. C., Anzueto, A., Brozek, J., Crothers, K., Cooley, L. A., Dean, N. C., Fine, M. J., Flanders, S. A., Griffin, M. R., Metersky, M. L., Musher, D. M., Restrepo, M. I., & Whitney, C. G. (2019). Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 200(7), e45–e67. <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1581ST>.
6. Ye, Z. K., Tang, H. L., & Zhai, S. D. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one*. 2013 8(10), e77169. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077169>.

7. Pai, M. P., Neely, M., Rodvold, K. A., & Lodise, T. P. (2014). Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. *Advanced drug delivery reviews*, 77, 50–57. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2014.05.016>.
 8. Nguyễn Thị Cúc. Hiệu chỉnh liều vancomycin thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu với tiếp cận Bayesian trên bệnh nhân người lớn tại Bệnh viện Bạch Mai. Trường Đại học Dược Hà Nội, Hà Nội.2022.
 9. Pongchaidecha, M., Changpradub, D., Bannalung, K., Seejuntra, K., Thongmee, S., Unnual, A., & Santimaleeworagun, W. (2020). Vancomycin Area under the Curve and Pharmacokinetic Parameters during the First 24 Hours of Treatment in Critically Ill Patients using Bayesian Forecasting. *Infection & chemotherapy*, 52(4), 573–582. <https://doi.org/10.3947/ic.2020.52.4.573>.
 10. Wicha, S. G., Märtsion, A. G., Nielsen, E. I., Koch, B. C. P., Friberg, L. E., Alffenaar, J. W., Minichmayr, I. K., & International Society of Anti-Infective Pharmacology (ISAP), the PK/PD study group of the European Society of Clinical Microbiology, Infectious Diseases (EPASG) (2021). From Therapeutic Drug Monitoring to Model-Informed Precision Dosing for Antibiotics. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 109(4), 928–941. <https://doi.org/10.1002/cpt.2202>.
 11. Olney KB, Wallace KL, Mynatt RP, et al. Comparison of Bayesian-derived and first-order analytic equations for calculation of vancomycin area under the curve. *Pharmacotherapy*. 2022;42(4):284-291. doi:10.1002/phar.2670.
 12. Chen, A., Gupta, A., Do, D. H., & Nazer, L. H. Bayesian method application: Integrating mathematical modeling into clinical pharmacy through vancomycin therapeutic monitoring. *Pharmacology research & perspectives*, 2022. 10(6), e01026. <https://doi.org/10.1002/prp2.1026>.
 13. Belz SN, Seabury RW, Steele JM, Darko W, Miller CD, Probst LA, Kufel WD. Accuracy of 4 Free Online Dosing Calculators in Predicting the Vancomycin Area Under the Concentration-Time Curve Calculated Using a 2-Point Pharmacokinetic Approach. *Ann Pharmacother*. 2023 Apr;57(4):432-440. doi: 10.1177/10600280221117256.
 14. Nguyễn Trần Nam Tiến, Lê Thị Thùy Linh, Nguyễn Hoàng Anh (b), Nguyễn Thị Cúc, Bùi Thị Ngọc Thực và cộng sự. Thăm định 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, *Tạp chí Nghiên cứu Dược & Thông tin thuốc*, 2022, Tập 13, số 4, trang 1-7.
-