

IMPLEMENTATION AND CLINICAL EVALUATION OF AUC-GUIDED VANCOMYCIN MONITORING IN CRITICALLY ILL PATIENTS AT NGUYEN TRI PHUONG HOSPITAL

Vo Nguyen My Ngan¹, Do Tran Khanh Vy¹, Dang Ngoc Kim Thanh¹, Le Ba Hai³, Vo Thi Ha^{1,2*}

¹Nguyen Tri Phuong Hospital - 468 Nguyen Trai, An Dong Ward, Ho Chi Minh City, Vietnam

²Pham Ngoc Thach University of Medicine - 2 Duong Quang Trung, Hoa Hung Ward, Ho Chi Minh City, Vietnam

³Hanoi University of Pharmacy - 13-15 Le Thanh Tong, Cua Nam Ward, Hanoi City, Vietnam

Received: 12/03/2026

Revised: 25/03/2026; Accepted: 21/04/2026

ABSTRACT

Objectives: To assess the implementation and clinical effectiveness of AUC-guided Vancomycin monitoring in intensive care and toxicology patients, and to examine the performance of the supporting AUC-estimation approaches used in clinical practice.

Methods: A retrospective study was conducted in adult at Intensive Care and Toxicology Department, Nguyen Tri Phuong Hospital patients who used Vancomycin with at least one therapeutic drug monitoring measurement (from August 2023 to May 2024). AUC₂₄ was estimated using PrecisePK[®] software based on the Rodvold model. Clinical performance was assessed through target attainment rate (AUC₂₄ 400-600 mg.h/L). The predictive performance of the popPK and Bayes models was determined by relative bias (%rBias) and relative root mean square error (rRMSE).

Results: The study enrolled 91 patients; the mean age of patients was relatively high (mean 65.7 years); demonstrated low creatinine clearance (mean 45.0 mL/min), with 80.2% of patients had creatinine clearance \leq 60 mL/min, among them 65.9% received a loading dose, and 63.7% had an appropriate initial maintenance dose. The rate of achieving target AUC₂₄ at the first measurement was 36.3% and 69.8% after dose adjustment. Among patients with creatinine clearance $<$ 60 mL/min, 67.1% had an AUC₂₄ $>$ 600 mg.h/L. The Bayes approach improved prediction accuracy (rBias -10.6%, rRMSE 18.4%) compared with the population model (rBias +17.4%, rRMSE 44.3%).

Conclusion: AUC-guided therapeutic monitoring of Vancomycin improved target attainment in critically ill patients and can be feasibly implemented in clinical practice. Bayes-guided dose adjustment improved target attainment and predictive accuracy, supporting its use as a practical tool for individualized therapy in critically ill patients.

Keywords: AUC, Bayes, intensive care and toxicology, TDM, Vancomycin.

*Corresponding author

Email: havothi@pharma@gmail.com Phone: (+84) 961765846 DOI: 10.52163/yhc.v67iCD4.4869

TRIỂN KHAI VÀ ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ LÂM SÀNG CỦA THEO DÕI NỒNG ĐỘ VANCOMYCIN DỰA TRÊN AUC TẠI KHOA HỒI SỨC TÍCH CỰC - CHỐNG ĐỘC, BỆNH VIỆN NGUYỄN TRI PHƯƠNG

Võ Nguyễn Mỹ Ngân¹, Đỗ Trần Khánh Vy¹, Đặng Ngọc Kim Thanh¹, Lê Bá Hải³, Võ Thị Hà^{1,2*}

¹Bệnh viện Nguyễn Tri Phương - 468 Nguyễn Trãi, P. An Đông, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

²Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch - 2 Đường Quang Trung, P. Hòa Hưng, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

³Trường Đại học Dược Hà Nội - 13-15 Lê Thánh Tông, P. Cửa Nam, Tp. Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận: 12/03/2026

Ngày sửa: 25/03/2026; Ngày đăng: 21/04/2026

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá việc triển khai và hiệu quả lâm sàng của theo dõi nồng độ Vancomycin theo AUC ở người bệnh hồi sức tích cực - chống độc, đồng thời đánh giá khả năng dự đoán của mô hình dược động học quần thể (popPK) và phương pháp Bayes.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu, thực hiện trên người bệnh trưởng thành tại Khoa Hồi sức tích cực - Chống độc, Bệnh viện Nguyễn Tri Phương từ tháng 8/2023 đến tháng 5/2024. AUC₂₄ được ước tính bằng phần mềm PrecisePK® dựa trên mô hình Rodvold. Hiệu quả lâm sàng được đánh giá thông qua tỷ lệ đạt đích AUC₂₄ (400-600 mg.h/L). Khả năng dự đoán của popPK và phương pháp Bayes được xác định thông qua độ lệch tương đối (% rBias) và độ chính xác (rRMSE).

Kết quả: Nghiên cứu bao gồm 91 người bệnh; độ tuổi trung bình cao (65,7 tuổi); độ thanh thải creatinine thấp (trung bình 45,0 mL/phút), với 80,2% người bệnh có độ thanh thải creatinine ≤ 60 mL/phút, trong đó 65,9% người bệnh được dùng liều tải và 63,7% có liều duy trì ban đầu phù hợp. Tỷ lệ đạt đích AUC₂₄ ở lần đo đầu tiên là 36,3% và sau khi hiệu chỉnh liều đạt 69,8%. Trong số người bệnh có độ thanh thải creatinin < 60 mL/phút, 67,1% có AUC₂₄ > 600 mg.h/L. Phương pháp Bayes giúp cải thiện độ chính xác dự báo (rBias -10,6%, rRMSE 18,4%) so với mô hình quần thể (rBias +17,4%, rRMSE 44,3%).

Kết luận: Theo dõi nồng độ Vancomycin trong máu theo AUC giúp cải thiện tỷ lệ đạt đích ở người bệnh và có tính khả thi trong thực hành lâm sàng. Hiệu chỉnh liều theo phương pháp Bayes giúp cải thiện tỷ lệ đạt đích và độ chính xác dự đoán, hỗ trợ cá thể hóa điều trị trên đối tượng bệnh nặng.

Từ khóa: AUC, Bayes, hồi sức tích cực - chống độc, TDM, Vancomycin.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vancomycin là một kháng sinh nhóm glycopeptid, ức chế quá trình sinh tổng hợp peptidoglycan - thành phần polymer chính của thành tế bào vi khuẩn. Vancomycin có hoạt tính mạnh trên cả vi khuẩn Gram dương hiếu khí và kỵ khí, đặc biệt là *Staphylococcus aureus* kháng Methicillin (MRSA) [1]. Tại các đơn vị hồi sức tích cực, *S. aureus* là một trong những tác nhân gây bệnh phổ biến nhất, có khả năng gây ra các nhiễm trùng nghiêm trọng như nhiễm khuẩn huyết, nhiễm trùng da, mô mềm, và viêm phổi. Trong những năm gần đây, sự gia tăng tỷ lệ lưu hành của MRSA, do tiến hóa vi khuẩn và việc sử dụng kháng sinh không hợp lý, đã khiến việc điều trị trong thực hành lâm sàng trở nên khó khăn hơn. Do đó, cần tối ưu hóa chế độ liều Vancomycin dựa trên theo dõi nồng độ thuốc điều trị (therapeutic drug monitoring - TDM) và các nguyên lý dược động học/dược lực học nhằm nâng cao hiệu quả lâm sàng, giảm độc tính và hạn chế nguy cơ kháng kháng sinh.

Năm 2009, hướng dẫn đồng thuận của American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), Infectious Diseases Society of America (IDSA), Pediatric Infectious Diseases Society (PIDS) và Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP) được ban hành lần đầu. Hướng dẫn nêu rằng nồng độ đáy (C_{trough}) có tương quan với AUC_{24h}. Do đó, sử dụng C_{trough} thay thế cho AUC₂₄ được

chấp nhận và có hiệu quả trong điều trị vi khuẩn có MIC Vancomycin < 1 mg/L, với mục tiêu C_{trough} 15-20 mg/L nhằm đạt AUC₂₄ ≥ 400 mg.h/L [2]. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy C_{trough} không còn ước tính chính xác giá trị AUC_{24h}. Hướng dẫn đồng thuận năm 2020 của IDSA, ASHP, SIDP và PIDS khuyến cáo sử dụng tỷ số AUC₂₄/MIC ưu tiên hơn, với khoảng AUC₂₄ tối ưu từ 400-600 mg.h/L đối với nhiễm MRSA (giá định MIC = 1 mg/L) [3].

Năm 2023, Bệnh viện Nguyễn Tri Phương đã cập nhật quy trình TDM Vancomycin nhằm áp dụng phương pháp Bayes để ước tính giá trị AUC₂₄. Vì vậy, nghiên cứu này nhằm đánh giá việc triển khai và hiệu quả lâm sàng của TDM Vancomycin theo AUC trên người bệnh (NB) ở khoa hồi sức tích cực - chống độc, đồng thời đánh giá tính phù hợp của mô hình dược động học quần thể (popPK) và hiệu năng dự đoán của phương pháp Bayes.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

91 NB điều trị tại Khoa Hồi sức tích cực - Chống độc, Bệnh viện Nguyễn Tri Phương từ tháng 8/2023 đến tháng 5/2024.

*Tác giả liên hệ

- Tiêu chuẩn lựa chọn: NB có chỉ định sử dụng Vancomycin truyền tĩnh mạch, NB được TDM Vancomycin theo AUC.

- Tiêu chuẩn loại trừ: NB dưới 18 tuổi, có chỉ định lọc máu liên tục hoặc lọc máu ngắt quãng trong quá trình sử dụng Vancomycin, có thời điểm lấy mẫu không đúng theo hướng dẫn ban hành nội bộ, có MIC Vancomycin > 1.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu.

2.2.2. Cơ mẫu và cách lấy mẫu

Tất cả NB điều trị tại Khoa Hồi sức tích cực - Chống độc, Bệnh viện Nguyễn Tri Phương đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ từ tháng 8/2023 đến tháng 5/2024.

2.2.3. Thu thập số liệu

Tiến hành thu thập dữ liệu từ hồ sơ bệnh án được lưu trong phần mềm bệnh án điện tử của bệnh viện.

TDM Vancomycin dựa trên AUC₂₄: thực hiện theo hướng dẫn nội bộ của Bệnh viện Nguyễn Tri Phương, trong đó nồng độ đỉnh (C_{peak}) được lấy sau khi kết thúc truyền từ 1-2 giờ, và C_{trough} được lấy trong khoảng 30 phút đến 1 giờ trước liều kế tiếp. Giá trị AUC₂₄ được ước tính bằng phần mềm PrecisePK®, phần mềm áp dụng popPK được phát triển bởi Rodvold K.A và cộng sự [4]. Phần mềm được hỗ trợ bởi Nhóm Nghiên cứu Dược lâm sàng, Trường Đại học Dược Hà Nội (PGS.TS. Lê Bá Hải là đầu mối chính), phối hợp với TS. Jennifer Le - chuyên gia dược lâm sàng và giáo sư tại Trường Dược Skaggs, Đại học California, San Diego, Hoa Kỳ.

Đánh giá khả năng dự đoán AUC của popPK và phương pháp Bayes dựa trên 2 tiêu chí:

- Độ lệch tương đối (% rBias).
- Độ chính xác (sai số bình phương trung bình căn bậc hai tương đối - rRMSE) [5].

Giá trị % rBias trong khoảng ± 20-30% được xem là chấp nhận được về mặt lâm sàng [5-8].

Mô hình popPK: thể hiện tính phù hợp của popPK, được tính bằng cách so sánh giá trị AUC₂₄ dự đoán (dựa trên mô hình popPK sử dụng thông tin cơ bản, dữ liệu lâm sàng và cận lâm sàng của NB) do phần mềm ước tính với giá trị AUC₂₄ thực đo tại lần TDM đầu tiên.

Phương pháp Bayes: thể hiện cho tính phù hợp của việc điều chỉnh liều theo Bayes, được đánh giá bằng cách so sánh giá trị AUC₂₄ dự đoán với giá trị AUC₂₄ thực đo ở các lần TDM tiếp theo (tức lần đo thứ i, với i ≥ 2).

rBias (% rBias) và độ chính xác (rRMSE) sử dụng để đánh giá khả năng dự đoán của mô hình và được tính toán cho mỗi cặp giá trị AUC dự đoán và AUC thực đo, với cỡ mẫu N, theo các công thức sau [5-8]:

Dựa trên AUC:

$$\% \text{ rBias} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{AUC_{\text{dự đoán}} - AUC_{\text{thực đo}}}{AUC_{\text{thực đo}}} \times 100$$

$$\text{rRMSE} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{(AUC_{\text{dự đoán}} - AUC_{\text{thực đo}})^2}{(AUC_{\text{thực đo}})^2}} \times 100$$

Trong đó: AUC_{dự đoán} được định nghĩa là giá trị AUC do phần mềm PrecisePK® ước tính theo phương pháp dược động học.

- Đối với mô hình popPK: giá trị dự đoán được tạo ra chỉ dựa trên các tham số quần thể và các đặc điểm bệnh nhân, không sử dụng nồng độ Vancomycin đo được.

- Đối với phương pháp Bayes: giá trị dự đoán được tạo ra sau khi tích hợp các nồng độ Vancomycin đo được của bệnh nhân vào mô hình để cung cấp ước tính cá thể hóa.

AUC_{thực đo} được định nghĩa là giá trị AUC tham chiếu, được ước tính bằng phương pháp Bayes thông qua phần mềm PrecisePK®, dựa trên nồng độ Vancomycin đo được ở mỗi

NB bao gồm C_{peak} và C_{trough}. Phương pháp này cho phép kết hợp dữ liệu nồng độ thuốc của NB với mô hình popPK để ước tính giá trị AUC cá thể hóa.

2.2.4. Xử lý và phân tích số liệu

Dữ liệu được thu thập và phân tích thống kê bằng phần mềm Microsoft Excel 2019 và Minitab® 20. Các biến định tính được trình bày dưới dạng tần số, tỷ lệ (%). Các biến định lượng được biểu diễn dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn (X ± SD) đối với dữ liệu phân bố chuẩn, hoặc dưới dạng trung vị [khoảng tứ phân vị] đối với dữ liệu không phân bố chuẩn.

2.3. Ý đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu đã được chấp thuận bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bệnh viện Nguyễn Tri Phương, số 851/NTP-HĐĐĐ ngày 25 tháng 4 năm 2024.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của NB

Bảng 1. Đặc điểm chung mẫu nghiên cứu (n = 91)

Biến số	NB	%
Tuổi (năm)	65,7 ± 15,3	
Cân nặng (kg)	58,3 ± 9,9	
Độ thanh thải creatinin (mL/phút)	45,0 ± 24,2	
Độ thanh thải creatinin ≤ 60 mL/phút	73	80,2
Thời gian điều trị tại khoa (ngày)	10,0 (7,0-18,0)	
Kết quả đợt điều trị	Khỏi bệnh/chuyển khoa	65 / 71,4
	Nặng/xin về	23 / 25,3
	Tử vong	3 / 3,3
Chỉ định kháng sinh	Viêm phổi	37 / 40,7
	Nhiễm khuẩn huyết	22 / 24,2
	Nhiễm khuẩn da, mô mềm	20 / 22,0
	Nhiễm khuẩn cơ xương khớp	4 / 4,4
	Viêm màng não	3 / 3,3
	Nhiễm khuẩn đường tiết niệu	1 / 1,1
	Khác	4 / 4,4

Tất cả NB đều được đánh giá chức năng thận, với độ thanh thải creatinin trung bình thấp, đạt 45,0 mL/phút; trong đó 80,2% bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≤ 60 mL/phút tại thời điểm khởi trị. Kết cục lâm sàng của NB được ghi nhận dựa trên diễn tiến điều trị trong thời gian nằm viện, bao gồm khỏi bệnh/chuyển khoa (71,4%), nặng/xin về theo yêu cầu (25,3%) và tử vong (3,3%). Về chỉ định sử dụng Vancomycin, viêm phổi là chỉ định phổ biến nhất (40,7%), tiếp theo là nhiễm khuẩn huyết (24,2%) và nhiễm trùng da, mô mềm (22%).

3.2. Đặc điểm sử dụng và theo dõi nồng độ Vancomycin

Bảng 2. Đặc điểm sử dụng và TDM Vancomycin

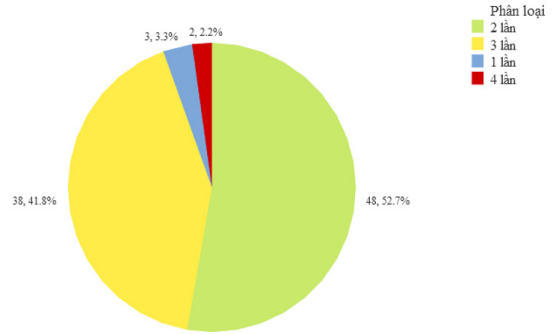
Biến số	NB	%
Đặc điểm sử dụng Vancomycin		
Chỉ định liều tải (n = 91)	60	65,9
Liều tải theo cân nặng (mg/kg)*	26,9 ± 5,3	
Tuân thủ liều tải (n = 60)	31	51,7
Liều duy trì đầu tiên theo cân nặng (mg/kg/ngày)#	32,8 [27,3-37,5]	
Tuân thủ liều duy trì	58	63,7
Đặc điểm TDM Vancomycin		
Tổng mẫu định lượng Vancomycin	221	
C _{peak} đo được (mg/L)*	37,6 ± 12,9	
C _{trough} đo được lần định lượng 1 (mg/L)*	20,1 ± 10,4	
C _{trough} đo được lần định lượng 2 (mg/L)#	16,1 [13,7-20,6]	
AUC ₂₄ ở lần định lượng 1 (mg.h/L)	Tứ vị [khoảng tứ phân vị]	683,5 [490,4-904,2]
	< 400	7 7,7
	400-600	33 36,3
AUC ₂₄ ở lần định lượng 2 (mg.h/L)#	Tứ vị [khoảng tứ phân vị]	533,8 [505,0-619,4]
	< 400	0 0
	400-600	30 69,8
Tỷ lệ đạt đích AUC	Đạt đích AUC sau sử dụng liều duy trì đầu tiên	33 36,3
	Đạt đích AUC sau sử dụng liều hiệu chỉnh liều	30 71,7
	Có ít nhất 1 lần AUC đạt đích	58 63,7

*: $\bar{X} \pm SD$; #: Tứ vị [khoảng tứ phân vị]

Tổng cộng có 60 NB (65,9%) được sử dụng liều tải Vancomycin, với liều theo cân nặng là 26,9 ± 5,3 mg/kg. Tỷ lệ tuân thủ hướng dẫn TDM đối với liều tải là 51,7%. Liều duy trì trung vị là 32,8 mg/kg/ngày với 63,7% NB được sử dụng liều duy trì phù hợp với hướng dẫn.

Tại lần định lượng đầu tiên, AUC₂₄ trung vị là 683,5 mg.h/L, và 36,3% NB đạt mục tiêu AUC₂₄ từ 400-600 mg.h/L (33/91 NB). Trong số 73 NB có độ thanh thải creatinin < 60 mL/phút, 49/73 NB (67,1%) có AUC₂₄ > 600 mg.h/L.

Có 43 mẫu C_{trough} được thực hiện lại trong lần TDM thứ hai; trong số này, AUC₂₄ trung vị giảm xuống 533,8 mg.h/L [505,0-619,4], và 69,8% (30/43 NB) đạt mục tiêu AUC₂₄ sau khi điều chỉnh liều.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ số lần định lượng Vancomycin trên mỗi người bệnh (n = 91)

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 221 mẫu máu định lượng Vancomycin trong thời gian nghiên cứu, trong đó NB được định lượng 1 lần chiếm 3,3% (3/91 NB), định lượng 2 lần chiếm 52,7% (48/91 NB) và định lượng 3 lần chiếm 41,8% (38/91 NB), có 2 người bệnh được định lượng 4 lần (2,2%).

3.3. Đánh giá khả năng dự đoán giá trị AUC

Kết quả đánh giá tính phù hợp của mô hình popPK trên 91 NB TDM lần 1 và khả năng dự đoán Bayes của 43 NB TDM lần 2 được trình bày trong bảng 3.

Bảng 3. Kết quả đánh giá khả năng dự đoán của mô hình popPK và phương pháp Bayes

Khả năng dự đoán AUC	rBias (%)	rRMSE (%)
Mô hình popPK	17,4*	44,3
Phương pháp Bayes	-10,6**	18,4

rBias: relative Bias; rRMSE: relative Root mean squared error; *Khoảng tin cậy 95% của rBias là 25,88-92,14; **Khoảng tin cậy 95% của rBias (-7,44)-0,05.

Khả năng dự đoán giá trị AUC của mô hình popPK có rBias là 17,4% và độ chính xác (% rRMSE) là 44,3%. Ở lần TDM 2, khả năng dự đoán giá trị AUC của phương pháp Bayes có rBias và rRMSE thấp hơn (-10,6% và 18,4%).

4. BÀN LUẬN

Theo hiểu biết của chúng tôi, đây là một trong những nghiên cứu trong nước và thế giới áp dụng tiếp cận Bayes để ước tính AUC và hiệu chỉnh liều Vancomycin dựa trên theo dõi nồng độ thuốc trong máu sau cập nhật khuyến cáo năm 2020 của IDSA, ASHP, SIDP và PIDS. Theo khuyến cáo này, phương pháp được khuyến khích sử dụng là ước tính AUC bằng cách tiếp cận Bayes [3]. Nghiên cứu của chúng tôi áp dụng phương pháp Bayes dựa trên ước tính từ popPK kết hợp với dữ liệu thực tế của NB tại bệnh viện để ước tính giá trị AUC. Trong quá trình điều trị, các đặc điểm sinh lý bệnh của NB nặng thường thay đổi phức tạp, phương pháp cho phép tối ưu hiệu chỉnh liều, giúp dự đoán chính xác hơn nồng độ thuốc đạt được trong cơ thể NB, phù hợp đối với NB nặng.

4.1. Đặc điểm chung của NB nghiên cứu

Nghiên cứu ghi nhận 91 NB có các đặc điểm điển hình gồm độ tuổi trung bình cao (65,7 tuổi) - nhóm tuổi thường biến thiên được động học do giảm thể tích phân bố, giảm chức năng thận và tăng nguy cơ tích lũy thuốc). Đây là đặc điểm điển hình ở NB hồi sức tích cực cao tuổi, đa bệnh lý và rối loạn huyết động, ảnh hưởng đáng kể đến khả năng đạt đích AUC mục tiêu. Độ thanh thải creatinin tính theo công thức Cockcroft-Gault trung bình 45,0 ± 24,2 mL/phút. Giá trị này thấp hơn so với nghiên cứu của Lê Thị Minh Hằng (2022) trên NB hồi sức tích cực ngoại khoa có trung vị độ thanh thải creatinin là 106,2 mL/phút [9] và nghiên cứu của Trần Thị Minh Đức (2023) trên NB hồi sức

tích cực thần kinh có trung vị độ thanh thải creatinin là 107,0 mL/phút [10]. Sự khác biệt này có thể do tình trạng bệnh lý của NB trong nghiên cứu của chúng tôi nặng hơn so với các nghiên cứu trên. Có 80,2% NB có tình trạng suy giảm chức năng thận với độ thanh thải creatinin \leq 60 mL/phút. Vancomycin thải trừ chủ yếu qua thận, do đó việc độ thanh thải creatinin giảm sẽ kéo dài thời gian bán thải (t1/2) và giảm độ thanh thải Vancomycin. Điều này là cơ sở quan trọng để lý giải ở phần sau, tỉ lệ NB có AUC > 600 mg.h/L chiếm hơn 50% ở ngay lần định lượng đầu tiên.

4.2. Đặc điểm sử dụng và theo dõi nồng độ Vancomycin

Sử dụng liều tải Vancomycin 25 mg/kg làm tăng khả năng đạt đích điều trị sớm mà không làm tăng nguy cơ xuất hiện tổn thương thận cấp (AKI). Trong nghiên cứu này, tỷ lệ NB có sử dụng liều tải chiếm 65,9%, với liều tải theo cân nặng là $26,9 \pm 5,3$ mg/kg, tương tự nghiên cứu của Lê Thị Minh Hằng (2022) [9]. Do hướng dẫn TDM Vancomycin mới được triển khai tại khoa và khối lượng công việc của bác sĩ nhiều nên việc tuân thủ liều tải theo khuyến cáo chưa cao. Liều duy trì có trung vị 32,8 mg/kg, tương ứng với 63,7% NB tuân thủ liều duy trì theo hướng dẫn. Do đó, cần nâng cao hiệu chỉnh liều phù hợp theo chức năng thận nhằm tăng khả năng đạt đích cho NB.

Về tỷ lệ đạt đích AUC, ở lần định lượng đầu tiên có 36,3% NB đạt đích AUC 400-600 mg.h/L. Khi sử dụng chế độ liều duy trì ban đầu đúng theo khuyến cáo (63,7%), có 41,4% NB có giá trị AUC nằm trong khoảng 400-600 mg.h/L tương đương tỷ lệ đạt đích trong nghiên cứu của Lê Thị Minh Hằng (2022) [9]. Kết quả này cho thấy sự biến thiên lớn giữa các cá thể NB, đặc biệt là cá thể bệnh nặng ở khoa hồi sức tích cực thường rối loạn huyết động, thay đổi phân bố dịch và suy thận hàng ngày thậm chí hàng giờ.

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ NB có AUC > 600 mg.h/L ở lần định lượng đầu tiên tương đối cao. Điều này có thể liên quan đến đặc điểm phần lớn bệnh nhân có chức năng thận suy giảm, với 80,2% có độ thanh thải creatinin \leq 60 mL/phút. Thực tế, kết quả 49/51 NB ghi nhận AUC > 600 mg.h/L có độ thanh thải creatinin < 60 mL/phút, gợi ý rằng suy giảm chức năng thận là yếu tố then chốt dẫn đến AUC vượt ngưỡng mục tiêu, từ đó tăng nguy cơ độc tính.

Đối với 58 NB không đạt mục tiêu AUC, có 43 bệnh nhân được hiệu chỉnh liều. Sau khi hiệu chỉnh liều theo AUC và định lượng lại lần 2, tỷ lệ đạt đích AUC 400-600 mg.h/L tăng lên 69,8%, chứng minh vai trò quan trọng của hiệu chỉnh liều trong quần thể NB có nguy cơ biến thiên động học cao. Tuy nhiên, kết quả cũng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân được TDM lần 2 là không cao (43 bệnh nhân). Vấn đề này có thể giải thích do 2 nguyên nhân: (1) Rào cản y tế lớn nhất hiện tại ở Việt Nam là bảo hiểm y tế chỉ chi trả cho một số giới hạn xét nghiệm nồng độ thuốc; và (2) Các chỉ số cận lâm sàng cần theo dõi của NB hồi sức tích cực rất nhiều, đôi khi bác sĩ bỏ qua việc TDM sau hiệu chỉnh liều. Điều này ảnh hưởng trực tiếp đến chất lượng giám sát AUC.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng tồn tại một số rào cản nhất định trong thực hành lâm sàng. Thứ nhất, nhân sự được lâm sàng còn hạn chế (một dược sĩ làm việc bán thời gian tại khoa) khiến việc hiệu chỉnh liều cho NB chưa kịp thời, đặc biệt NB có nhiều thay đổi về tình trạng lâm sàng. Thứ hai, khối lượng công việc của điều dưỡng và bác sĩ lớn, dẫn đến việc lấy mẫu máu không phải lúc nào cũng đúng thời gian và đúng thực tế, ảnh hưởng đến độ chính xác của ước tính AUC. Các kết quả trên trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy việc áp dụng quy trình TDM mới tại khoa còn nhiều hạn chế về tuân thủ, dẫn đến tỷ lệ NB được hiệu chỉnh liều và theo dõi sau hiệu chỉnh còn thấp. Ngoài ra, chế độ liều ban đầu chưa thực sự phù hợp với đặc điểm quần thể NB hồi sức tích cực.

Sau khi triển khai theo dõi nồng độ Vancomycin dựa trên AUC tại Khoa Hồi sức tích cực - Chống độc, hoạt động này đã bước đầu được mở rộng áp dụng tại một số khoa lâm sàng khác của bệnh viện có tiếp nhận NB nặng và có phòng hồi sức tích cực như Khoa Ngoại Thần kinh và Khoa

Hô hấp. Điều này cho thấy tính khả thi của mô hình phối hợp giữa bác sĩ điều trị và dược sĩ lâm sàng trong triển khai TDM dựa trên AUC, đồng thời góp phần chuẩn hóa hoạt động TDM Vancomycin trong thực hành lâm sàng tại bệnh viện.

4.3. Đánh giá khả năng dự đoán giá trị AUC

Trong nghiên cứu của chúng tôi, mô hình popPK được áp dụng là mô hình của Rodvold K.A và cộng sự [4] trong phần mềm PrecisePK®, được xây dựng trên nhóm NB trưởng thành và có chức năng thận ổn định. Nghiên cứu ghi nhận khả năng dự đoán AUC của mô hình popPK có rBias là 17,4% (95% CI: 25,88-92,14) và rRMSE là 44,3%. Mặc dù giá trị trung bình của rBias nằm trong ngưỡng chấp nhận lâm sàng (\pm 20-30%), và đồng thời giá trị rRMSE cao phản ánh độ chính xác của mô hình còn hạn chế. Kết quả này tương đồng với các báo cáo trước đây, trong đó mô hình của Rodvold K.A và cộng sự (1988) thường cho độ chính xác thấp hơn ở NB nặng hoặc điều trị tại khoa hồi sức tích cực, do khác biệt về thể tích phân bố, độ thanh thải và tình trạng sinh lý bệnh so với quần thể gốc xây dựng mô hình.

Khi áp dụng phương pháp Bayes (TDM lần 2), khả năng dự đoán AUC được cải thiện rõ rệt, với rBias giảm còn -10,6% (95% CI: -7,44÷0,05) và rRMSE giảm còn 18,4%, rRMSE < 20% phản ánh độ chính xác và độ tin cậy tốt hơn so với mô hình popPK ban đầu. Kết quả này cho thấy phương pháp Bayes có khả năng cải thiện độ chính xác trong dự đoán AUC so với mô hình popPK đơn thuần. Khi các dữ liệu nồng độ Vancomycin thực đo của NB được tích hợp vào mô hình, các thông số được động học được cá thể hóa tốt hơn, từ đó hỗ trợ điều chỉnh liều phù hợp và tăng khả năng đạt đích AUC trong thực hành lâm sàng. Bên cạnh đó, cách tiếp cận Bayes còn giúp giảm sai số dự đoán giữa các cá thể NB, góp phần tối ưu hóa hiệu quả điều trị và hạn chế nguy cơ độc tính của Vancomycin. Nghiên cứu cũng phù hợp với xu hướng hiện nay trong theo dõi nồng độ Vancomycin khi nhiều hướng dẫn quốc tế khuyến khích sử dụng phương pháp Bayes để ước tính AUC và tối ưu hóa liều cá thể hóa.

4.4. Hạn chế của nghiên cứu

Nghiên cứu này có một số hạn chế cần được xem xét. Thứ nhất, nghiên cứu được thiết kế hồi cứu nên phụ thuộc vào dữ liệu sẵn có trong hồ sơ bệnh án điện tử và có thể tồn tại sai lệch lựa chọn. Thứ hai, nghiên cứu chưa có nhóm so sánh trước khi triển khai theo dõi Vancomycin theo AUC, do đó chưa thể đánh giá đầy đủ mức độ cải thiện so với phương pháp TDM theo C_{trough} truyền thống. Thứ ba, một số trường hợp chưa thực hiện được đầy đủ các lần theo dõi nồng độ Vancomycin theo kế hoạch do các rào cản trong thực hành lâm sàng như chi phí xét nghiệm hoặc thay đổi tình trạng lâm sàng của NB. Ngoài ra, cỡ mẫu của nghiên cứu còn hạn chế và được thực hiện tại một trung tâm đơn lẻ, vì vậy khả năng khái quát hóa kết quả cho các cơ sở y tế khác cần được xem xét thận trọng. Các nghiên cứu với thiết kế tiền cứu và cỡ mẫu lớn hơn là cần thiết để đánh giá đầy đủ hiệu quả lâm sàng của chiến lược TDM Vancomycin dựa trên AUC. Tuy nhiên, nghiên cứu vẫn phản ánh tương đối sát thực hành triển khai TDM Vancomycin dựa trên AUC trong điều kiện lâm sàng thực tế tại Khoa Hồi sức tích cực - Chống độc, Bệnh viện Nguyễn Tri Phương.

5. KẾT LUẬN

TDM Vancomycin theo AUC giúp cải thiện tỷ lệ đạt đích ở NB và có tính khả thi trong thực hành lâm sàng. Hiệu chỉnh liều theo phương pháp Bayes giúp cải thiện tỷ lệ đạt đích và độ chính xác dự đoán, hỗ trợ cá thể hóa điều trị trên đối tượng bệnh nặng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Bộ Y tế. Dược thư quốc gia Việt Nam, xuất bản lần 3. Nhà xuất bản Y học, 2022.

- [2] van Hal S.J, Paterson D.L, Lodise T.P. Systematic review and meta-analysis of Vancomycin - induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2013, 57 (2): 734-44. doi: 10.1128/aac.01568-12
- [3] Rybak M.J, Le J, Lodise T.P et al. 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*, 2020, 77 (11): 835-864. doi: 10.1093/ajhp/zxaa036
- [4] Rodvold K.A, Blum R.A, Fischer J.H et al. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother*, 1988, 32 (6): 848-852. doi: 10.1128/AAC.32.6.848
- [5] Cheng Y, Wang C.Y, Li Z.R, Pan Y, Liu M.B, Jiao Z. Can population pharmacokinetics of antibiotics be extrapolated? Implications of external evaluations. *Clinical pharmacokinetics*, 2021, 60 (1): 53-68. doi: 10.1007/s40262-020-00937-4
- [6] Lin Z, Cheng Y.H, Chou W.C, Li M. Physiologically based pharmacokinetic model calibration, evaluation, and performance assessment. In: *Physiologically Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling*. Academic Press, 2020: 243-279.
- [7] Bland J.M, Altman D.G. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet (London, England)*, 1986, 1 (8476): 307-10. doi: 10.1016/S0140-6736(86)90837-8.
- [8] Olney K.B, Wallace K.L, Mynatt R.P et al. Comparison of Bayes-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
- [9] Lê Thị Minh Hằng. Triển khai quy trình giám sát nồng độ thuốc Vancomycin trong máu trên bệnh nhân nặng điều trị tại Trung tâm Gây mê và Hồi sức ngoại khoa, Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. Luận văn thạc sĩ dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội, 2022.
- [10] Trần Thị Minh Đức. Phân tích tình hình sử dụng và giám sát nồng độ Vancomycin trên bệnh nhân nặng điều trị tại Khoa Nội - Hồi sức thần kinh, Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. Luận văn dược sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Dược Hà Nội, 2023.