

Phân tích đặc điểm giám sát nồng độ vancomycin trong máu trên bệnh nhân nhi điều trị tại Khoa Điều trị tích cực Nội, Bệnh viện Nhi Trung ương

Phạm Thu Hà¹, Nguyễn Thị Huyền Trang², Trần Nhật Minh¹
Nguyễn Hoàng Anh^{b2}, Nguyễn Thị Hồng Hà¹, Phan Hữu Phúc¹
Nguyễn Hoàng Anh², Trần Minh Điền¹, Vũ Đình Hòa^{2*}

¹Khoa Dược – Khoa Điều trị tích cực Nội, Bệnh viện Nhi Trung ương

²Trung tâm DI & ADR Quốc gia, Trường Đại học Dược Hà Nội

Summary

The therapeutic drug monitoring (TDM) of vancomycin has been applied since 2020 according to the internal guideline of Vietnamese National Children's Hospital (VNCH). This retrospective study aimed to describe the implementation of this guideline in Pediatric Intensive Care Unit (PICU) and identify factors associated with the ability to achieve target serum levels of vancomycin among critical ill children receiving vancomycin in PICU from July to December, 2020. Of 166 eligible case, 163 (98.2%) had TDM orders. Among those with TDM, 49 patients (30.1%) attaining C_{trough} target at the first time of blood sampling. In the second, third and fourth attempts, the rate is even lower, 23/100 (23.0%); 12/49 (24.5%); 8/32 (25.0%), respectively. Overall, 84/163 children (51.5%) reach the target at least one occasion. Factors predicting the probably to attain the C_{trough} target at the first measurement were the age and the eGFR of patients. Our findings suggested that VNCH's guideline should be revised to enforce the pharmacy interventions with the help of model-informed precision dosing (MIPD) program based on Bayesian estimation to optimize the vancomycin dose.

Keywords: Vancomycin, critical ill children, therapeutic drug monitoring, ICU.

Đặt vấn đề

Vancomycin là một kháng sinh có hoạt tính trên các vi khuẩn gram dương, đặc biệt trên các chủng *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA), được sử dụng rộng rãi trong điều trị theo kinh nghiệm hoặc điều trị đích theo kết quả kháng sinh đồ các nhiễm khuẩn nặng do các vi khuẩn này trên bệnh nhân nhi. Trên bệnh nhi ở các khoa điều trị tích cực, do đặc điểm dược động học của thuốc có sự khác biệt rất lớn giữa các cá thể và biến động liên tục trên cùng một cá thể trong quá trình điều trị, dẫn đến nguy cơ không đạt hiệu quả điều trị hoặc gia tăng khả năng gặp độc tính trên thận khi sử dụng

vancomycin [3, 5, 9]. Do đó, việc giám sát nồng độ vancomycin trong máu trên nhóm bệnh nhân nhi nặng nhiễm MRSA để hiệu chỉnh liều kháng sinh đóng vai trò rất quan trọng, được chính thức khuyến cáo bởi Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (IDSA) từ năm 2011 [7]. Tại Bệnh viện Nhi Trung ương, hoạt động giám sát nồng độ vancomycin trong máu được bắt đầu thực hiện trên nhóm bệnh nhân hồi sức từ tháng 7 năm 2020, dựa trên “Quy trình kỹ thuật theo dõi nồng độ vancomycin trong máu” được ban hành ngày 19/05/2020. Đến nay, các dữ liệu về đặc điểm sử dụng vancomycin và giám sát nồng độ thuốc trong máu trên bệnh nhi hồi sức tích cực chưa được tổng kết tại Bệnh viện Nhi Trung ương nói riêng và rất ít dữ liệu được công bố tại các bệnh viện chuyên khoa nhi nói chung. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu khảo sát việc triển khai quy trình trong 6 tháng đầu tiên áp dụng và phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng đạt đích nồng độ lần đầu khi thực hiện

Chịu trách nhiệm: Vũ Đình Hòa

Email: vudinhhoa@gmail.com

Ngày nhận: 28/6/2021

Ngày phân biện: 30/6/2021

Ngày duyệt bài: 24/8/2021

quy trình này, từ đó đề xuất giải pháp nâng cao chất lượng hoạt động giám sát nồng độ vancomycin trong máu trên bệnh nhi hồi sức tích cực tại bệnh viện.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhi 1 tháng tuổi đến 16 tuổi được điều trị tại Khoa Điều trị tích cực Nội, Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 7/2020 đến tháng 12/2020, có thời gian sử dụng vancomycin từ 48 giờ trở lên.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Hồi cứu, mô tả cắt ngang. Các dữ liệu về sử dụng vancomycin và theo dõi nồng độ thuốc trong máu được đối chiếu với thông tin “Quy trình kỹ thuật theo dõi nồng độ vancomycin trong máu”. Quy trình này được xây dựng dựa trên nguyên tắc giám sát nồng độ đáy của vancomycin, căn cứ trên các khuyến cáo về ngưỡng nồng độ đáy của Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ năm 2020 [7]. Các thông tin của quy trình được tóm tắt trong bảng 1. Do các bệnh nhi ở khoa PICU đều là những bệnh nhân nặng nên đích nồng độ đáy được xác định là 10-15 mg/L.

Trong nghiên cứu, eGFR được xác định dựa

trên công thức ước tính mức lọc cầu thận Schwartz-Bedside dành cho trẻ 1 tháng đến 16 tuổi. Mức độ nặng của bệnh nhân được mô tả dựa trên thang đánh giá nguy cơ tử vong cho bệnh nhi hồi sức tích cực PIM3. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của *S. aureus* với vancomycin được xác định bằng phương pháp kháng sinh đồ tự động theo tiêu chuẩn CLSI 2019. Nồng độ đáy của vancomycin được xác định bằng phương pháp miễn dịch đồng nhất cạnh tranh enzym (EMIT) trên hệ thống Cobas.

Các yếu tố được đưa vào phân tích ảnh hưởng lên khả năng đạt đích lần đầu bao gồm tuổi (các nhóm < 1 tuổi, 1 - 2 tuổi, > 2 tuổi), giới, cân nặng (kg), eGFR (ml/kg/1,73 m²) trước khi sử dụng vancomycin, can thiệp lọc máu liên tục (tại bất kỳ thời điểm nào trong quá trình điều trị), điểm PIM3 (%), liều (mg/kg/ngày), thời gian lấy mẫu (giờ, tính từ khi kết thúc truyền liều vancomycin gần nhất đến khi lấy mẫu lần đầu) và dùng kèm ≥ 3 thuốc trong số các thuốc có khả năng gia tăng độc tính trên thận của vancomycin (bao gồm: aminosid (gentamicin/ amikacin/ tobramycin), acyclovir, amphotericin B, ciclosporin, piperacilin/ tazobactam, tacrolimus, tenofovir, các thuốc vận mạch (adrenalin/ noradrenalin/ dopamin/ milrinon) và thuốc lợi tiểu quai furosemid [2, 3, 5, 9, 10].

Bảng 1. Tóm tắt quy trình giám sát nồng độ đáy vancomycin trên bệnh nhân nhi

eGFR (mL/phút/1,73m ²)	Liều khởi đầu	Khoảng đưa liều	Thời điểm lấy mẫu lần đầu
≥ 90	Liều nạp 25 – 30 mg/kg có thể được cân nhắc trên đối tượng bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng; sau đó dùng liều 45 – 60 mg/kg/ngày, tối đa 750 mg/lần	Mỗi 6 giờ (q6h) hoặc mỗi 8 giờ (q8h)	≤ 30 phút ngay trước liều thứ 5 (q6h) hoặc liều thứ 4 (q8h)
70 - 89	15 mg/kg	Mỗi 8 giờ	≤ 30 phút trước liều thứ 2
30 - 69	15 mg/kg	Mỗi 12 giờ	
15 - 29	15 mg/kg	Mỗi 24 giờ	
< 15	15 mg/kg	Dựa vào nồng độ thuốc trong huyết tương	
HD/CRRT	15 mg/kg	Dựa vào nồng độ thuốc trong huyết tương (thường mỗi 12-24 giờ)	24 giờ sau liều đầu tiên
Loại nhiễm khuẩn		Nồng độ đáy mục tiêu	
Nhiễm khuẩn thông thường		7-10 mg/L	
Nhiễm khuẩn nặng, phức tạp		10-15 mg/L	

eGFR: mức lọc cầu thận ước tính; HD: lọc máu chu kỳ; CRRT: liệu pháp thay thế thận liên tục.

Thu thập, xử lý dữ liệu

Số liệu được thu thập và quản lý trên phần mềm Microsoft Excel và xử lý thống kê bằng phần mềm R, Microsoft Azure Machine Learning

Studio, Microsoft Visual Studio Code. Phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến được thực hiện với mục đích tìm hiểu các yếu tố có liên quan đến khả năng đạt nồng độ đáy mục

tiêu của bệnh nhân. Phân tích đa biến được thực hiện trên các yếu tố có $p < 0,05$ trong phân tích đơn biến hoặc được đánh giá là có ý nghĩa quan trọng trong lâm sàng, sử dụng phương pháp stepwise backward, lần lượt loại các biến có $p > 0,05$.

Kết quả nghiên cứu

Đặc điểm chung của bệnh nhân

166 bệnh nhân được thu nhận vào nghiên cứu. Các đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. Đặc điểm chung của các bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm nhân khẩu học (n = 166)	
Tuổi (tháng), trung vị (tứ phân vị)	13,3 (3,8 - 56,9)
Giới (nam), n (%)	99 (60,8)
Cân nặng (kg), trung vị (tứ phân vị)	9,0 (5,8 - 14,8)
Đặc điểm về mức độ nặng (n = 166)	
Thời gian điều trị tại khoa (ngày), trung vị (tứ phân vị)	14 (9 - 19)
Bệnh nhân có thở máy, n (%)	145 (87,3)
Nguy cơ tử vong $\leq 50\%$ theo thang PIM3, n (%)	163 (98,2)
Đặc điểm chức năng thận (n = 98)	
eGFR trước khi sử dụng vancomycin ($\text{mL}/\text{phút}/1,73 \text{ m}^2$), trung bình \pm SD	69,7 \pm 27,3
Đặc điểm vi sinh (n = 166)	
Số bệnh nhân có chỉ định xét nghiệm tìm vi khuẩn, n (%)	158 (95,4)
Số bệnh nhân xác định được các loại vi khuẩn, n (%)	58 (34,9)
- Staphylococcus aureus	24 (14,5)
+ MIC $\leq 0,5$	18 (10,8)
+ MIC = 1	6 (4,8)
- Staphylococcus sp.	10 (6,0)
- Streptococcus pneumoniae	9 (5,4)
- Khác	23 (13,9)

Nhóm nghiên cứu có độ tuổi nhỏ (trung vị 13,3 tháng), trẻ nam chiếm ưu thế (60,8%), cân nặng dao động (tứ phân vị 5,8 - 14,8 kg). 98 trẻ được xác định eGFR trước khi sử dụng vancomycin, nhóm này có eGFR khá cao (trung bình 69,7 \pm 27,3 mL/phút/1,73 m²). Hầu hết

các bệnh nhân đều được chỉ định thực hiện xét nghiệm vi sinh, trong đó có 24 bệnh nhân có kết quả dương tính với tụ cầu vàng, trong đó tất cả các kết quả kháng sinh đồ đều cho MIC ≤ 1 .

Đặc điểm sử dụng vancomycin

Bảng 3. Đặc điểm sử dụng vancomycin

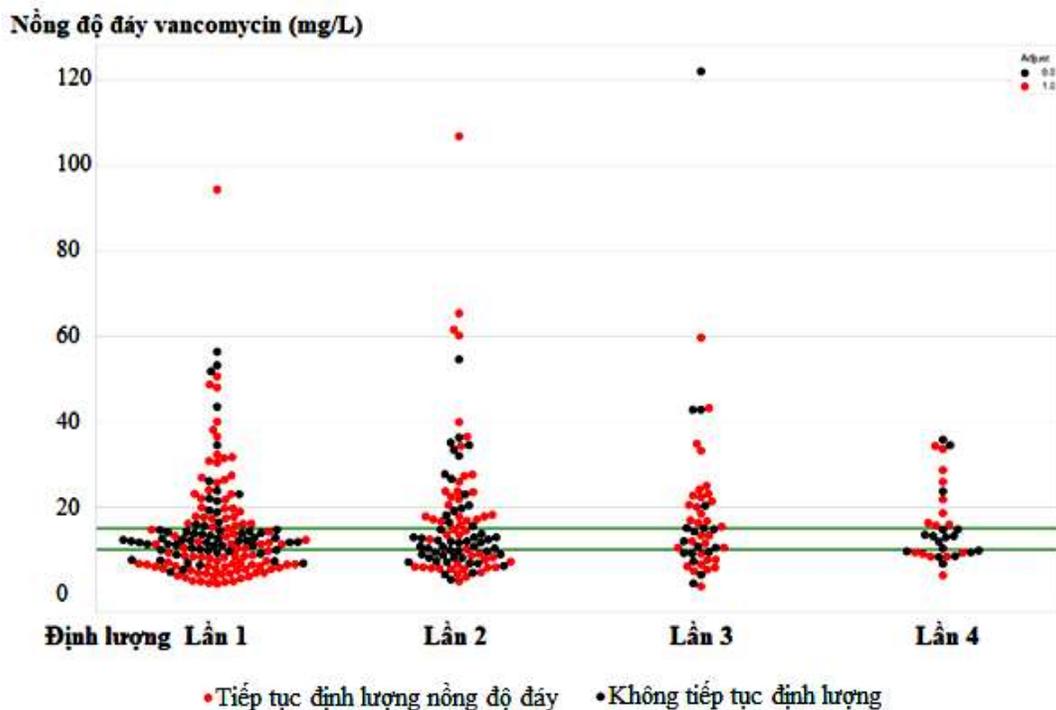
Chỉ tiêu nghiên cứu	Kết quả (n = 166)
Số bệnh nhân được chỉ định liều nạp, n (%)	0 (0)
Liều ban đầu (mg/kg/ngày), trung vị (tứ phân vị)	60,0 (58,8 - 61,0)
- q6h, n (%)	126 (75,9)
- q8h, n (%)	35 (21,1)
- q12h, n (%)	5 (3,0)
Thời gian dùng vancomycin (ngày), trung vị (tứ phân vị)	8 (2 - 39)

Liều nạp vancomycin chưa được chỉ định trên bệnh nhi hồi sức trong nghiên cứu. Mặc dù nhóm bệnh nhân nghiên cứu có eGFR dao động trong khoảng rộng và có xu hướng cao, chế độ liều ban đầu của vancomycin chủ yếu vẫn tập trung ở mức liều khuyến cáo dành cho bệnh nhân nhi có chức năng thận bình thường

(60 mg/kg/ngày, chia làm 3 hoặc 4 lần dùng).

Đặc điểm theo dõi nồng độ vancomycin trong máu

163/166 bệnh nhân được chỉ định theo dõi nồng độ vancomycin trong máu (98,2%), với tổng số mẫu định lượng là 369 mẫu (trung bình 2,2 \pm 1,5 mẫu/bệnh nhân).



Hình 1. Phân bố nồng độ vancomycin ở các lần định lượng trong mẫu nghiên cứu

Kết quả định lượng nồng độ đáy ở các lần định lượng lần lượt là 11,7 (7,0 - 17,4) mg/L; 12,6 (8,1 - 20,4) mg/L; 14,3 (9,1 - 21,3) mg/L; 13,2 (9,4 - 19,4) mg/L. Chỉ có 49/163 bệnh nhân (30,1%) đạt đích nồng độ trong lần đầu định lượng. Trong các lần sau, tỷ lệ đạt đích còn thấp hơn, lần lượt là 23/100 (23,0%); 12/49 (24,5%); 8/32 (25,0%). Tính chung trong thời gian giám sát, tỷ lệ bệnh nhân ít nhất 1 lần đạt đích chỉ đạt 84/163 (51,5%). Trung vị thời gian để đạt

đích nồng độ đầu tiên là 1,5 (1,0 - 3,0) ngày.

Các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng đạt đích nồng độ đầu tiên

Trong số 163 bệnh nhân được đo nồng độ vancomycin lần đầu tiên, có 98 bệnh nhân có đủ các thông số liên quan. Kết quả phân tích hồi quy logistic đơn biến liên quan đến khả năng đạt đích nồng độ đáy lần đầu được trình bày trong bảng 4.

Bảng 4. Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan đến khả năng đạt đích nồng độ đáy

Yếu tố ảnh hưởng	Đạt đích (N = 29)	Không đạt (N = 69)	OR (95%CI)	p	
Tuổi, n (%)	< 1 tuổi	18 (62,1)	28 (40,6)	21,421 (2,598 - 2792)	0,001
	1 - 2 tuổi	0 (0,0)	16 (23,2)	1	-
	> 2 tuổi	11 (37,9)	25 (36,2)	14,882 (1,722 - 1958)	0,009
Giới tính, n (%)	Nam	17 (34,0%)	36 (75,0%)	1	-
	Nữ	33 (66,0%)	12 (25%)	1,285 (0,544 - 3,096)	0,569
Cân nặng (kg), trung vị (tứ phân vị)	7,0 (4,7 - 18,0)	9,2 (6,0 - 15,0)	0,997 (0,959 - 1,031)	0,848	
eGFR (ml/phút/m ²), trung bình ± SD	57,8 ± 22,4	74,8 ± 24,7	0,976 (0,957 - 0,993)	0,004	

Lọc máu liên tục, n (%)	Có	3 (10,3)	9 (13,0)	1	-
	Không	26 (89,7)	60 (87,0)	0,841 (0,197- 2,907)	0,793
Điểm PIM3 (%), trung vị (tứ phân vị)		2,4 (0,9 - 7,2)	1,3 (0,5 - 5,9)	1,013 (0,982 - 1,046)	0,377
Liều (mg/kg/ ngày), trung bình ± SD		58,4 ± 9,5	58,8 ± 8,3	0,994 (0,950 - 1,043)	0,804
Thời gian lấy mẫu (giờ), trung vị (tứ phân vị)		5,5 (5,5 - 5,5)	5,5 (5,5 - 6,0)	1,151 (0,854 - 1,557)	0,347
Dùng kèm ≥ 3 thuốc độc thận, n (%)	Có	2 (6,9)	6 (8,7)	1	-
	Không	27 (93,1)	63 (91,3)	0,888 (0,155 - 3,741)	0,878

OR: tỉ số odd; 95%CI: Khoảng tin cậy 95%

Kết quả phân tích đơn biến cho thấy có 2 yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến khả năng đạt đích C_{trough} , bao gồm tuổi và eGFR. Các yếu tố khác, bao gồm cả các yếu tố liên quan đến bệnh nhân (giới tính, cân nặng, được lọc máu liên tục, điểm PIM3, dùng kèm ≥ 3 thuốc độc thận) và liên quan đến thuốc (liều, thời gian lấy mẫu) không có ảnh hưởng có ý nghĩa đến khả năng đạt đích.

Phân tích đa biến được thực hiện trên tuổi, cân nặng, eGFR, PIM3, liều, thời gian lấy mẫu và dùng kèm ≥ 3 thuốc độc thận. Kết quả cũng cho thấy chỉ có 2 yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến khả năng đạt đích là tuổi và eGFR. Cả nhóm bệnh nhân > 1 tuổi và > 2 tuổi đều có khả năng đạt đích cao hơn nhóm 1 - 2 tuổi (với giá trị OR (95%CI) lần lượt là 15,842 (1,854 - 2078) và 11,226 (1,241 - 1489). Bệnh nhân có eGFR càng cao khả năng đạt đích càng thấp với OR = 0,979 (0,959 - 0,998).

Bàn luận

Bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu có phân bố rộng về tuổi và chức năng thận, tỷ lệ bệnh nhân được thực hiện các can thiệp xâm lấn nhiều. Đây cũng là đặc điểm chung của các bệnh nhi hồi sức tích cực, gây nên các biến đổi các thông số dược động học của vancomycin trên đối tượng bệnh nhân này [2, 5]. Thêm vào đó, đa số bệnh nhân được chỉ định vancomycin theo kinh nghiệm với liệu trình dài, đặt ra thách thức lớn trong việc căn chỉnh liều thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu để nhanh chóng đạt mục tiêu dược động học/ dược lực học, đảm bảo hiệu quả điều trị và giảm thiểu độc tính của thuốc ngay từ những ngày đầu tiên và trong suốt thời gian sử dụng vancomycin.

Kết quả cho thấy không có bệnh nhân nào được chỉ định liều nạp vancomycin. Hiện tại, mặc dù việc sử dụng liều nạp 25 - 30 mg trên bệnh nhân hồi sức tích cực người lớn đã cho thấy có thể giúp đạt nồng độ ở trạng thái bão hòa nhanh hơn, trên trẻ em, các dữ liệu hiện còn rất hạn chế. Một thử nghiệm gần đây trên 117 bệnh nhân nhi cho thấy liều nạp không làm tăng tỷ lệ đạt đích sớm [1]. Bên cạnh đó, liều duy trì chưa được chỉ định dựa trên mức lọc cầu thận ước tính của bệnh nhân. Thực hành này có thể gây ảnh hưởng lớn đến khả năng đạt đích nồng độ của kháng sinh thải trừ chủ yếu qua thận như vancomycin.

Thực vậy, kết quả định lượng cho thấy tỷ lệ đạt đích lần đầu rất thấp, chỉ đạt 30,1%, thấp hơn so với tỷ lệ đạt đích của một số nghiên cứu khác trên bệnh nhi không nằm hồi sức (37 - 68%) [3, 6, 8] và tương tự như các nghiên cứu trên bệnh nhi hồi sức tích cực (25 - 26%) [5, 9]. Yêu cầu về đích nồng độ cao với các nhiễm trùng nặng để đảm bảo hiệu quả điều trị và sự khác biệt lớn về chức năng thận ở các bệnh nhi hồi sức tích cực là hai nguyên nhân quan trọng có thể giải thích cho kết quả này. Bên cạnh đó, các thay đổi về sinh lý bệnh của đối tượng bệnh nhi hồi sức tích cực dẫn đến thay đổi các thông số dược động học cũng là một trong các nguyên nhân dẫn đến tỷ lệ đạt đích lần đầu thấp. Điều này cũng có thể giải thích tại sao ở các lần định lượng sau, mặc dù đã hiệu chỉnh liều dựa trên kết quả định lượng trước, tỷ lệ đạt đích vẫn rất thấp. Kết quả này cho thấy cần nhiều nỗ lực hơn nữa trong việc cá thể hóa liều điều trị vancomycin trên bệnh nhân hồi sức tích cực, trong đó việc triển khai các can thiệp chủ động

với sự tham gia tích cực của dược sỹ đã được chứng minh có thể giúp nâng cao tỷ lệ đạt đích dược động học/dược lực học trên bệnh nhi [6, 7].

Phân tích về các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng đạt đích nồng độ cho thấy tuổi và eGFR là các giá trị cần đặc biệt lưu tâm trong việc xác định liều phù hợp để đạt đích dược động học/dược lực học trên đối tượng bệnh nhi hồi sức tích cực. Kết quả cho thấy xu hướng các bệnh nhân có eGFR càng cao thì có tỷ lệ đạt đích càng giảm và hầu hết trường hợp không đạt đích là do nồng độ đáy nằm dưới ngưỡng khuyến cáo. Thực vậy, trong 22 bệnh nhân có mức eGFR cao (≥ 90 ml/phút/m²) có đến 20 bệnh nhân không đạt đích nồng độ, trong đó đa số (16/20 bệnh nhân, chiếm 80%) có nồng độ thấp hơn 10 mg/mL. Kết quả tương tự cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Zhang và CS. khi quan sát trên các trẻ có đặc điểm chức năng thận khác nhau dùng cùng một mức liều: Tỷ lệ đạt đích dược động học/dược lực học ở nhóm trẻ có suy giảm chức năng thận cao hơn nhiều lần so với nhóm trẻ chức năng thận bình thường (85,0% so với 36,4%), tuy nhiên nguy cơ gặp độc tính trên thận cũng cao hơn [10]. Vì vậy, trong thực hành lâm sàng, khi sử dụng vancomycin trên bệnh nhi hồi sức tích cực, bên cạnh việc theo dõi độc tính trên thận, cần lưu ý chỉ định đủ liều vancomycin trên nhóm trẻ có eGFR cao để đảm bảo đạt đích dược động học/dược lực học cũng như hiệu quả điều trị trên các bệnh nhân này. Bên cạnh đó, độ tuổi cũng là một yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến khả năng đạt đích với giá trị OR chênh lệch lớn giữa nhóm 1 - 2 tuổi với các nhóm tuổi khác. Có đến 12/16 (chiếm 75,0%) bệnh nhân nhóm 1 - 2 tuổi có nồng độ đáy thấp hơn ngưỡng nồng độ khuyến cáo, có thể được lý giải bởi độ thanh thải vancomycin theo cân nặng cao của nhóm trẻ 1-2 tuổi cao hơn so với các nhóm tuổi khác [4]. Trên nhóm trẻ này, cần xem xét một chế độ liều cao hơn để đảm bảo hiệu quả điều trị, ví dụ như liều trên 70 mg/kg/ngày [4]. Từ các kết quả này, có thể thấy chế độ liều hiện tại được xác định theo cân nặng, chưa tính đến yếu tố tuổi và chức năng thận có thể được xem là nguyên nhân chủ yếu dẫn đến tỷ lệ đạt đích nồng độ đáy thấp. Để thực hiện việc tích hợp giá trị của các biến này trong việc xác định liều dùng cho

bệnh nhân, hiện nay phương pháp được khuyến cáo là sử dụng các phần mềm dược động học ước tính các giá trị dược động học dựa trên phương pháp Bayesian, đặc biệt với các thông số dược động học xác định trên quần thể bệnh nhân nhi tại Việt Nam [7]. Các yếu tố như liều, thời gian lấy mẫu, lọc máu liên tục hay dùng kèm các thuốc có độc tính trên thận chưa cho thấy có ảnh hưởng lên khả năng đạt nồng độ đích ($p > 0,05$), có thể do biến thiên giữa các cá thể cũng như biến thiên trong cá thể của các bệnh nhân quá lớn. Điểm hạn chế của nghiên cứu là có 65/163 (40,1%) bệnh nhân có TDM không được đưa vào phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng đạt đích do không ghi nhận được giá trị eGFR trước khi sử dụng vancomycin. Trong 65 bệnh nhân này, tỷ lệ đạt đích C_{trough} là 20/65 (30,8%), tương đương với nhóm được đưa vào phân tích (29,6%), do đó nhóm nghiên cứu dự đoán rằng việc không phân tích trên các bệnh nhân này ít có ảnh hưởng đến kết quả của nghiên cứu.

Kết luận

Kết quả nghiên cứu ghi nhận khả năng đạt đích thấp trên nhóm bệnh nhân hồi sức tích cực và đã xác định được các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng đạt nồng độ đích bao gồm tuổi, chức năng thận của bệnh nhi. Cùng với mức biến thiên lớn giữa các cá thể về dược động học, các kết quả này cho thấy sự cần thiết điều chỉnh quy trình giám sát nồng độ vancomycin trong máu, tối ưu chế độ liều ban đầu và áp dụng các phương pháp ước tính các thông số dược động học mới trong dự đoán và hiệu chỉnh liều dựa trên kết quả định lượng để tối ưu sử dụng vancomycin trên quần thể bệnh nhi hồi sức tích cực.

Tài liệu tham khảo

1. Dolan E., Hellinga R. et al. (2020), "Effect of vancomycin loading doses on the attainment of Target trough concentrations in Hospitalized Children", *J. Pediatr. Pharmacol. Ther.*, 25 (5), pp. 423-430.
2. Hartman S. J. F., Bruggemann R. J. et al. (2020), "Pharmacokinetics and target attainment of antibiotics in Critically Ill Children: A systematic review of current literature", *Clin. Pharmacokinet*, 59 (2), pp. 173-205.

3. Hoang J., Dersch-Mills D. et al. (2014), "Achieving therapeutic vancomycin levels in pediatric patients", *Can. J. Hosp. Pharm.*, 67 (6), pp. 416-422.
4. Le J., Bradley J. S. et al. (2013), "Improved vancomycin dosing in children using area under the curve exposure", *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 32 (4), pp. 155-163.
5. Maloni T. M., Belucci T. R. et al. (2019), "Describing vancomycin serum levels in pediatric intensive care unit (ICU) patients: Are expected goals being met?", *BMC Pediatr.*, 19 (1), pp. 240.
6. Nguyễn Thị Thanh Nga và CS. (2021), "Phân tích tình hình sử dụng và giám sát nồng độ vancomycin trong máu trên bệnh nhân nhi tại Bệnh viện đa khoa Quốc tế Vinmec Times City", *Tạp chí Y Dược học*, Số 17, tr. 60-64.
7. 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.
8. Salem M., Khalil A. et al. (2020), "Evaluation of vancomycin initial trough levels in children: A 1-year retrospective study", *SAGE Open Med.*, 8, pp. 2050312120951058.
9. Sridharan Kannan, Al-Daylami Amal, et al. (2019), "Vancomycin use in a paediatric intensive care unit of a Tertiary Care Hospital", *Pediatric Drugs*, 21 (4), pp. 303-312.
10. Zhang H., Wang Y. et al. (2016), "Pharmacokinetic characteristics and clinical outcomes of vancomycin in young children with various degrees of renal function", *J. Clin. Pharmacol*, 56 (6), pp. 740-748.