Journal of Pharmaceutical Research and Drug Information 2023, 14(4): 1–7

Journal homepage: jprdi.vn/JP

Journal of Pharmaceutical Research and Drug Information

An official journal of Hanoi University of Pharmacy

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Research article

Selection vancomycin population pharmacokinetic model for individualized dosing precision based on Bayes approach in adult patients at the Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh City

Nguyen Thi Cuc[a], Truong Thuy Quynh[b], Le Dinh Van[a], Nguyen Hoang Anh[(1),]*, Tang Quoc An[a], Le Dang Tu Nguyen[b], Nguyen Tran Nam Tien[a], Ha Mai Phuong[b], Do Ngoc Tuan[c], Nguyen Hoang Anh[a], Huynh Phuong Thao[b], Vu Dinh Hoa[a,]*

[a]National DI & ADR Centre, Hanoi University of Pharmacy, 13-15 Le Thanh Tong, Hanoi, Vietnam
[b]Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh City, 764 Vo Van Kiet, Ho Chi Minh, Vietnam
[c]N2TP Technology Solutions joint stock company, 243 Giap Bat, Hanoi, Vietnam

A R T I C L E I N F O

Article history
Received 10 August 2023
Revised 10 Oct 2023
Accepted 20 Oct 2023

Keywords
Priori prediction;
Bayesian forecasting;
Flattened Bayesian;
PopPK;
Predictive performance
Vancomycin;
The hospital for Tropical Diseases Ho Chi Minh city.

A B S T R A C T

The population pharmacokinetic (popPK) model is a crucial element of the model-informed precision dosing (MIPD) platform to optimize population- and individual-based dosage regimens. This study aimed to identify a suitable popPK model serving for the MIPD-based vancomycin therapeutic drug monitoring in adult patients at the Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh City. Retrospective data from 1206 general hospitalized patients with 2179 blood vancomycin concentrations were used to evaluate two vancomycin popPK models, including those reported by Goti (2018) and Buelga (2005). The validity and predictive performance of the investigated popPK models were evaluated by a priori prediction, conventional Bayesian forecasting, and flattened Bayesian forecasting approaches using relative bias (rbias) and relative root mean squared error (rRMSE) as indicative metrics. The model published by Goti predicted our patients' data better than Buelga's model in terms of a priori (rBias 18,5% vs. -31,7%), conventional Bayesian forecasting (rBias 15,5% vs. -30,6%) and flattened Bayesian forecasting (rBias -1,6% vs. -17,3%). The flattened Bayesian estimation demonstrated superior predictability accuracy and precision rather than the conventional Bayesian approach, especially with the Goti's model (rBias -1,6% vs. 15,5% and rRMSE 45,3% vs. 56,5%). In conclusion, the Goti's model integrated in MIPD is more appropriate for precision dosing of vancomycin at the bedside.

**Corresponding author: Vu Dinh Hoa; e-mail address: hoavd@hup.edu.vn*
https://doi.org/10.59882/1859-364X/125

Journal homepage: jprdi.vn/JP

Journal of Pharmaceutical Research and Drug Information

An official journal of Hanoi University of Pharmacy

Bài Nghiên cứu

Lựa chọn mô hình dược động học quần thể của vancomycin ứng dụng trong hiệu chỉnh liều theo phương pháp Bayes trên bệnh nhân người lớn tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới TP Hồ Chí Minh

Nguyễn Thị Cúc[a], Trương Thúy Quỳnh[b], Lê Đình Văn[a], Nguyễn Hoàng Anh[(1)a], Tăng Quốc An[a], Lê Đặng Tú Nguyên[b], Nguyễn Trần Nam Tiến[a], Hà Mai Phương[b], Đỗ Ngọc Tuấn[c], Nguyễn Hoàng Anh[a], Huỳnh Phương Thảo[b], Vũ Đình Hòa[a,*]

[a]Trung tâm DI & ADR Quốc gia, Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Hà Nội, Việt Nam
[b]Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Thành phố Hồ Chí Minh, 764 Võ Văn Kiệt, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam
[c]Công ty cổ phần giải pháp công nghệ N2TP, 243 Giáp Bát, Hà Nội, Việt Nam

THÔNG TIN CHUNG

Ngày nhận bài: 10/08/2023
Ngày nhận bản sửa: 10/10/2023
Ngày duyệt đăng: 20/10/2023

Từ khóa
Dự đoán quần thể;
Dự đoán Bayes;
Bayes phẳng;
PopPK;
Thẩm định mô hình Vancomycin;
Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới TP Hồ Chí Minh.

TÓM TẮT

Mô hình dược động học quần thể (popPK) là một trong những cấu phần quan trọng nhất của ứng dụng cho liều chính xác dựa trên mô hình (MIPD) để từng bước tối ưu hóa chế độ liều dựa trên tiếp cận quần thể và tiếp cận cá thể. Xác định mô hình popPK vancomycin phù hợp cho ứng dụng TDM và hiệu chỉnh liều thuốc trên bệnh nhân người lớn tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới TP Hồ Chí Minh. Dữ liệu hồi cứu từ 1206 bệnh nhân với tổng cộng 2179 mẫu nồng độ vancomycin trong máu được sử dụng để đánh giá tính phù hợp của hai mô hình popPK vancomycin, bao gồm mô hình của Goti (2018) và Buelga (2005). Khả năng dự đoán của các mô hình được đánh giá dựa trên tiếp cận dự đoán từ mô hình popPK tiên nghiệm, dự đoán Bayes thông thường và dự đoán Bayes phẳng thông qua chỉ số độ lệch tương đối (rBias) và độ chính xác tương đối (rRMSE). Mô hình của Goti (2018) cho khả năng dự đoán tốt và phù hợp với quần thể bệnh nhân trong nghiên cứu hơn so với mô hình của Buelga (2005) trong cả tiếp cận dự đoán dựa trên mô hình tiền định (rBias 18,5% so với -31,7%, n = 973), dự đoán Bayes thông thường (rBias 15,5% so với -30,6%, n = 973) và dự đoán Bayes phẳng (rBias -1,6% so với -17,3%, n = 973). Đặc biệt, khả năng dự đoán Bayes phẳng dựa trên mô hình này có sự cải thiện đáng kể so với dự đoán Bayes thông thường (rBias -1,6% so với 15,5%). Mô hình của Goti (2018) là mô hình thích hợp cho ứng dụng TDM và hiệu chỉnh liều vancomycin tại bệnh viện.

**Tác giả liên hệ: Vũ đình Hòa; địa chỉ e-mail: hoavd@hup.edu.vn*
https://doi.org/10.59882/1859-364X/125

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Đặt vấn đề

Tiến bộ phát triển của dược lý lâm sàng từ nghiên cứu đến triển khai ứng dụng đã và đang thúc đẩy việc sử dụng thuốc hợp lý, hiệu quả và an toàn, đặc biệt đối với thuốc có khoảng điều trị hẹp, biến thiên dược động học lớn trên cùng cá thể và giữa các cá thể người bệnh. Vancomycin không phải là một ngoại lệ, sau hơn 60 năm được sử dụng trên lâm sàng, kháng sinh này đã và đang giữ vai trò xương sống trong điều trị nhiễm khuẩn gây ra bởi các chủng vi khuẩn Gram (+) đặc biệt là các chủng kháng thuốc [1]. Để đạt được điều này, đóng góp của các kĩ thuật và công cụ hiệu chỉnh liều thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu (TDM) có giá trị rất lớn [2], [3]. Hiện tại, TDM vancomycin được khuyến cáo trực tiếp dựa trên đích AUC thay cho quy trình hiệu chỉnh liều gián tiếp theo nồng độ đáy (Ctrough) trước đó, nhờ sự ra đời và trợ giúp đắc lực của công cụ hiệu chỉnh liều chính xác theo mô hình (MIPD) [1, 3]. Thành phần không thể thiếu và ảnh hưởng đến việc đưa ra quyết định trong phần mềm MIPD là mô hình dược động học quần thể (popPK) và phương pháp ước đoán Bayes giúp tính toán các thông số PK của cá thể người bệnh thông qua kết hợp dữ liệu nồng độ thuốc thực tế từ hoạt động TDM [3]. Do đó việc lựa chọn mô hình cần được tiếp cận từ góc độ dược lý lâm sàng, nhằm đảm bảo mô hình phù hợp với quần thể định hướng áp dụng cũng như ứng dụng phương pháp ước đoán Bayes tối ưu là thực sự cần thiết.

Tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới TP Hồ Chí Minh, quy trình giám sát điều trị và TDM vancomycin theo AUC đã được phê duyệt và triển khai từ năm 2021 sử dụng phần mềm ClinCalc được tích hợp sẵn mô hình của Buelga và cộng sự (2005) [4]. Bên cạnh mô hình này, mô hình popPK của Goti và cộng sự đã được thẩm định và ứng dụng trong các phần mềm hiệu chỉnh liều vancomycin trên thế giới như InsightRx, TDMx, DoseMeRx cũng như phần mềm SmartDoseAI tại một số bệnh viện ở Việt Nam [5-8]. Do đó tính phù hợp của hai mô hình nêu trên với quần thể nghiên cứu cần được đánh giá, trên cơ sở đó nhằm đưa ra quyết định điều chỉnh phù hợp trong thực hành lâm sàng. Ngoài ra, phương pháp ước đoán Bayes "phẳng" đã chứng minh được khả năng ước đoán chính xác hơn ước đoán Bayes thông thường, một trong những phương pháp hiện đang được sử dụng trong phần mềm ClinCalc [5, 9]. Chính vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện với mục đích thẩm định, đánh giá mô hình popPK và khả năng dự đoán của các phương pháp Bayes trên dữ liệu bệnh nhân người lớn tại Bệnh viện nhằm từng bước xây dựng căn cứ tối ưu hóa quy trình thực hiện TDM và hiệu chỉnh liều vancomycin.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Dữ liệu được hồi cứu từ bệnh nhân người lớn (≥ 18 tuổi) điều trị tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới TP Hồ Chí Minh từ tháng 01/2019 đến 31/12/2021 được chỉ định vancomycin truyền tĩnh mạch và có ít nhất một kết quả định lượng nồng độ vancomycin theo quy trình giám sát nồng độ thuốc trong máu đã được phê duyệt tại Bệnh viện. Tiêu chí loại trừ bao gồm các trường hợp bệnh nhân có can thiệp lọc máu, thẩm phân phúc mạc trước hoặc trong quá trình sử dụng vancomycin và phụ nữ có thai.

Phương pháp nghiên cứu

Lựa chọn mô hình popPK

Hai mô hình popPK của vancomycin được lựa chọn để tiến hành thẩm định bao gồm: mô hình của Goti và cộng sự (2018) và mô hình của Buelga và cộng sự (2005) [4, 8]. Thông tin về nghiên cứu liên quan đến hai mô hình này được trình bày ở Bảng 1.

Thẩm định mô hình popPK và khả năng dự đoán của các phương pháp Bayes

Khả năng dự đoán nồng độ vancomycin của mô hình được đánh giá theo dự đoán dựa trên mô hình popPK tiên nghiệm (priori prediction - chỉ sử dụng d thông tin lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân), khả năng dự đoán Bayes trong đó kết hợp thông tin lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân với kết quả nồng độ thuốc lần thứ i để dự đoán cho kết quả TDM lần thứ i + 1 và khả năng dự đoán Bayes "phẳng" được đề xuất theo nghiên cứu của Hughes và cộng sự [9]. Các khả năng dự đoán kể trên được đánh giá dựa trên độ lệch tương đối (rBias) (a) và độ chính xác tương đối (rRMSE) (b) tại mỗi giá trị nồng độ tương ứng (i, i ≥ 1), với n là tổng số điểm nồng độ TDM vancomycin [6, 10]. Giá trị rBias trong khoảng ± 20% được xem là chấp nhận về mặt lâm sàng [6, 7, 10], không có tiêu chí cụ thể cho giá trị rRMSE, tuy nhiên nhìn chung mô hình cho giá trị độ chính xác tương đối càng thấp thì sẽ càng "tối ưu" [7]. Khoảng tin cậy 95% cho mỗi chỉ số kể trên được tính toán thông qua phương pháp bootstrap 100 lần.

$$\text{rBias} = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\frac{C_{\text{dự đoán (i)}} - C_{\text{thực đo (i)}}}{(C_{\text{dự đoán (i)}} + C_{\text{thực đo (i)}})/2} * 100\ (\%) \quad (a)$$

$$\text{rRMSE} = \sqrt{\frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}\left(\frac{C_{\text{dự đoán (i)}} - C_{\text{thực đo (i)}}}{(C_{\text{dự đoán (i)}} + C_{\text{thực đo (i)}})/2}\right)^2} * 100\ (\%) \quad (b)$$

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Bảng 1. Đặc điểm quần thể bệnh nhân và đặc điểm sơ bộ về tổng số mẫu định lượng và số ngăn mô hình popPK vancomycin được đưa vào nghiên cứu thẩm định, [4, 8].

Nghiên cứu	Quốc gia	Quần thể	Tuổi	Cân nặng	CLcr [d]	Số BN (nam)	Số mẫu TDM	Số ngăn mô hình
Goti (2018)	Hoa Kỳ	BN nhập viện chung có tỷ lệ lọc máu cao	57 [17–101][c]	79 [33–255][c]	62 [4–150][c]	1812 (969)	2765	2 ngăn
Buelga (2005)	Tây Ban Nha	BN người lớn nhập viện với bệnh máu ác tính	51.5 ± 15.9	64.7 ± 11.3	89.4 ± 39.2	215 (119)	1004	1 ngăn

NA: không có thông tin; BN: Bệnh nhân, b: biểu diễn dưới dạng trung vị (khoảng tứ phân vị); c: biểu diễn dưới dạng trung vị [giá trị nhỏ nhất - giá trị lớn nhất]; d: thanh thải creatinin

Xử lý và phân tích số liệu

Dữ liệu của bệnh nhân được trích xuất, tổng kết và lưu trữ trên Microsoft Excel 365. Phần mềm R phiên bản 4.1.1 được lựa chọn để làm sạch dữ liệu, thẩm định các mô hình popPK, đánh giá khả năng dự đoán của các phương pháp Bayes thông qua thư viện *nlmixr* [11] và trực quan hóa dữ liệu.

Kết quả nghiên cứu và bàn luận

Đặc điểm chung của bệnh nhân và đặc điểm TDM vancomycin

Nghiên cứu thu thập số liệu trên 1206 bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ, với tổng số 2179 mẫu nồng độ vancomycin trong máu. Trong đó có 599 bệnh nhân có từ hai kết quả định lượng nồng độ trở lên được lựa chọn để đánh giá khả năng dự đoán Bayes và Bayes "phẳng". Đặc điểm chung của quần thể bệnh nhân và đặc điểm TDM vancomycin trong mẫu nghiên cứu được trình bày tại Bảng 2 và Hình 1.

Bảng 2. Đặc điểm chung của bệnh nhân và đặc điểm TDM vancomycin

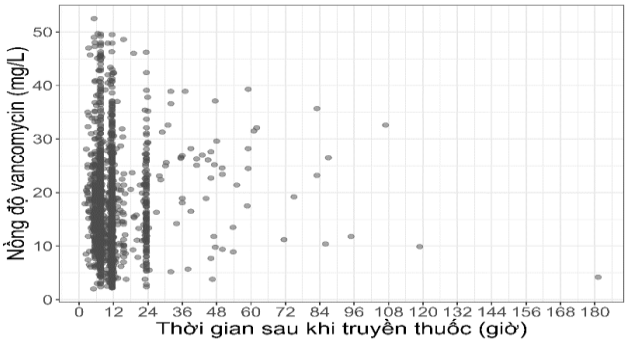
Chỉ tiêu nghiên cứu, cách tính	Kết quả (n = 1206)
Tuổi (năm)	49.3 ±16.3
Giới tính (nam)	760 (63.0)
Cân nặng (kg)	59.4 ±12.0
Độ thanh thải creatinin nền (Clcr) (mL/phút)	88.3 (64.8 - 114.7)
Tổng số mẫu định lượng	2179
• Số mẫu định lượng lần đầu tiên	1206
• Số mẫu định lượng từ lần thứ hai trở đi	973
Số mẫu định lượng trên 1 bệnh nhân	4.5 [1 – 8]
Số bệnh nhân có ít nhất 2 mẫu định lượng nồng độ	599

**: Độ thanh thải creatinin tính theo công thức Cockcroft-Gault. Kết quả trình bày ở dạng số bệnh nhân (tỉ lệ %), trung bình ± SD hoặc trung vị (khoảng tứ phân vị), [giá trị nhỏ nhất – giá trị lớn nhất]*

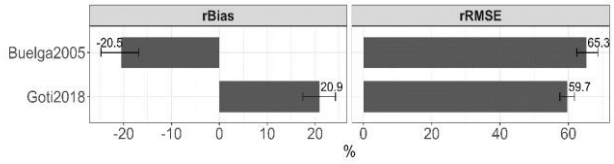
Thẩm định các mô hình popPK

Kết quả thẩm định khả năng dự đoán dựa trên mô hình popPK tiên nghiệm trên toàn bộ mẫu định lượng (n = 2179) thể hiện thông qua giá trị rBias và rRMSE được trình bày tại Hình 2. Các giá trị rBias của hai mô hình đều nằm trong ngưỡng ± 20%.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC



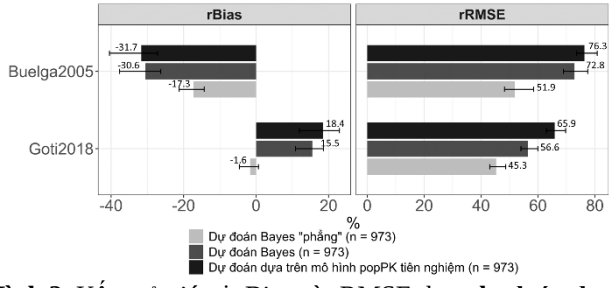
Hình 1. Đặc điểm nồng độ vancomycin theo thời gian



Hình 2. Kết quả giá trị rBias và rRMSE theo dự đoán dựa trên mô hình popPK tiên nghiệm trên toàn bộ mẫu định lượng (n=2179)

Khả năng dự đoán Bayes được thể hiện tại Hình 3. Cụ thể giá trị rBias theo tiếp cận dự đoán dựa trên mô hình popPK tiên nghiệm (khi chưa đo nồng độ thứ i và dự đoán cho nồng độ thứ i+1, i ≥ 1, n = 973) đã giảm xuống sau khi sử dụng kết hợp với nồng độ thứ i từ 18,5% xuống 15,5% đối với mô hình của Goti và từ -31,7% xuống -30,6% đối với mô hình của Buelga.

Mặc dù giá trị rBias sau khi áp dụng phương pháp ước đoán Bayes đã giảm xuống so với dự đoán chỉ dựa trên thông tin từ mô hình tiền định, tuy nhiên chưa thực sự "tối ưu". Sau khi áp dụng ước đoán Bayes "phẳng", khả năng dự đoán tiếp tục được cải thiện đáng kể (Hình 3), đặc biệt trên mô hình của Goti và cộng sự (rBias giảm từ 15,5% xuống -1,6%, kết quả rRMSE cũng giảm còn 45,3%). Trái lại, mô hình của Buelga không thể hiện kết quả "tối ưu" thông qua các thẩm định so với mô hình của Goti (giá trị rBias cuối cùng sau khi áp dụng ước đoán Bayes phẳng còn ở mức -17,3%).



Hình 3. Kết quả giá trị rBias và rRMSE theo **dự đoán dựa trên mô hình popPK tiên nghiệm** (khi chưa đo nồng độ thứ i và dự đoán cho nồng độ i + 1), **dự đoán Bayes và dự đoán Bayes "phẳng"** (khi đã đo và dùng nồng độ i để dự đoán cho nồng độ i + 1), i ≥ 1, n = 973

Bàn luận

Các mô hình dược động học quần thể tích hợp trong phần mềm hiệu chỉnh liều vancomycin đóng vai trò quan trọng, trên cơ sở đó giúp cá thể hóa bước đầu chế độ liều khởi trị cho bệnh nhân nhằm tối ưu hóa khả năng và thời gian đạt đích điều trị [3]. Khi có kết quả TDM, phương pháp ước đoán Bayes sẽ giúp ước tính chính xác hơn các thông số cá thể của người bệnh [3,9]. Đồng thời khả năng ước đoán Bayes sẽ càng trở nên chính xác nếu mô hình popPK được sử dụng càng phù hợp với quần thể bệnh nhân điều trị [3,9]. Do đó, nghiên cứu đã tiến hành thẩm định mô hình của Goti (2018) là mô hình áp dụng phổ biến trên các phần mềm hiện nay được xây dựng từ quần thể bệnh nhân rất lớn và đa dạng cùng với mô hình của Buelga (2005) là mô hình được tích hợp trong phần mềm ClinCalc. Chúng tôi áp dụng 3 phương pháp tiếp cận trong ước đoán bao gồm dự đoán dựa trên mô hình popPK tiên nghiệm, dự đoán Bayes và dự đoán Bayes "phẳng". Bên cạnh đó, quần thể bệnh nhân trong nghiên cứu là đối tượng người lớn nhập viện nói chung, gần tương tự với quần thể trong mô hình của Goti, trong khi đó quần thể trong mô hình của Buelga là bệnh nhân có bệnh lý huyết học đặc thù. Sự khác biệt này đặt ra câu hỏi về tính phù hợp và chính xác khi áp dụng mô hình cho việc ra quyết định liều trên lâm sàng, do đó việc tiến hành thẩm định là hết sức cần thiết.

Với dự đoán dựa trên mô hình popPK tiên nghiệm, thông tin lâm sàng và cận lâm sàng của người bệnh được sử dụng kết hợp với mô hình nhằm đưa ra nồng độ ước đoán và so sánh với các nồng độ đo được. Kết quả dự đoán trên toàn bộ mẫu nồng độ (N = 2179) cho thấy cả hai mô hình đều có chỉ số rBias nằm trong phạm vi chấp nhận được về mặt lâm sàng (Hình 2). Mô hình Buelga xây dựng dựa trên đối tượng bệnh nhân có bệnh lý huyết học ác tính có sự thay đổi dược động học phức tạp trong quá trình điều trị đi kèm với tình trạng tăng thanh thải thận dẫn đến ước đoán nồng độ trên bệnh nhân của chúng tôi thấp và lệch hơn so với thực tế [4]. Trong khi đó mô hình của Goti được xây dựng dựa trên đối tượng bệnh nhân người lớn nhập viện nói chung với cỡ mẫu lớn (N = 1812) có thể đã bao quát tốt hơn trên quần thể bệnh nhân trong nghiên cứu [8]. Khác biệt này càng thể hiện rõ rệt khi đánh giá khả năng ước đoán dựa trên mô hình popPK tiên nghiệm với các mẫu định lượng lần thứ hai trở đi (n = 973), giá trị rBias của mô hình Buelga đã tăng lên (từ -20,5% đến -31,7%), trong khi đó mô hình Goti ghi nhận sự chênh lệch là không đáng kể (từ 20,9% xuống 18,5%) (Hình 2 và Hình 3). Nguyên nhân có thể do trong quá trình điều trị, bệnh nhân có thể có những biến thiên về dược động học do những thay đổi về đặc điểm

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

sinh lý bệnh cũng như các can thiệp điều trị khác, đặc biệt là nguy cơ suy giảm chức năng thận do độc tính của vancomycin [1]. Đặc điểm bệnh nhân khi đó có thể càng khác biệt so với quần thể bệnh nhân ban đầu được sử dụng để xây dựng mô hình của Buelga, dẫn đến nồng độ dự đoán đối với các lần định lượng thứ hai trở đi có thể "trôi xa" hơn so với nồng độ quan sát thực tế. Nhìn chung đối với dự đoán quần thể trên toàn bộ mẫu nồng độ, kết quả ghi nhận có sự nhất quán với một số nghiên cứu thẩm định đã được công bố trên thế giới gần đây khi mô hình của Goti thể hiện hiệu suất dự đoán ban đầu tốt hơn so với mô hình của Buelga [6,7]. Ngoài ra, mô hình cấu trúc trong nghiên cứu của Buelga và cộng sự là mô hình một ngăn, trong khi các bằng chứng hiện nay đều đồng thuận với giả thuyết vancomycin tuân theo dược động học hai ngăn [4,9]. Kết quả trong thẩm định các mô hình của Broeker (2019) cũng ghi nhận các mô hình có hiệu suất dự đoán tốt (rBias và rRMSE ở mức thấp) là các mô hình hai ngăn [6]. Sự khác biệt về cấu trúc giữa 2 mô hình kể trên có thể bắt nguồn từ thiết kế lấy mẫu dược động học cũng như phương pháp và giới hạn định lượng vancomycin trong từng nghiên cứu. Nghiên cứu của Goti không thu thập các mẫu nồng độ lấy sau hơn 120 giờ kể từ khi truyền thuốc và phạm vi mức nồng độ có sự biến thiên rộng từ 5,1 – 120 mg/L [8]. Nghiên cứu Buelga thực hiện lấy mẫu theo yêu cầu lâm sàng, có thể sau ngày đầu tiên cho đến thời điểm đạt trạng thái cân bằng và giới hạn định lượng ghi nhận trong khoảng 7 – 75 mg/L [4].

Khi so sánh dự đoán dựa trên mô hình popPK tiên nghiệm (chỉ sử dụng các thông tin lâm sàng, cận lâm sàng) và dự đoán Bayes thông thường (sử dụng thêm kết quả đo nồng độ), nhìn chung dự đoán Bayes cho thấy khả năng dự đoán "tốt hơn" đối với cả hai mô hình với giá trị rBias và rRMSE đã giảm xuống (Hình 3). Tuy nhiên giá trị này vẫn chưa thực sự "tối ưu" khi rBias đối với mô hình của Goti và Buelga vẫn còn ở mức tương đối cao (lần lượt là 15,5% và -30,6%). Sau khi áp dụng phương pháp ước đoán Bayes "phẳng", khả năng dự đoán nồng độ vancomycin đã cải thiện đáng kể, đặc biệt đối với mô hình của Goti (giá trị rBias và rRMSE lần lượt giảm từ mức 15,5% xuống mức -
ClinCalc (mô hình của Buelga và áp dụng ước đoán Bayes thông thường) như hiện nay.

Nghiên cứu của chúng tôi còn tồn tại một số hạn chế phải kể đến như dữ liệu được thu thập thông qua quá trình hồi cứu bệnh án, một số thông số khác có thể là yếu tố ảnh hưởng đến dược động học của vancomycin không được ghi nhận đầy đủ. Do đó, nghiên cứu chỉ tiến hành thẩm định hai mô hình chính có liên quan đến quy trình thực hành đang áp dụng tại 1,6% và từ 56,5% xuống 45,3%) (Hình 3). Kết quả này có sự tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Trần Nam Tiến và cộng sự (2022) trên bệnh nhân người lớn điều trị tại bệnh viện Bạch Mai (rBias -0,1% và rRMSE 37,2% khi sử dụng Bayes "phẳng"), tuy nhiên nghiên cứu này chỉ sử dụng kết quả TDM lần 1 để dự đoán cho kết quả TDM lần 2 [5]. Kết quả này cũng phù hợp với đề xuất của Hughes và cộng sự (2021), theo đó phương pháp ước đoán Bayes "phẳng" giúp điều chỉnh nồng độ dự đoán chính xác hơn so với ước đoán Bayes thông thường [9]. Một trong những nhược điểm chính của phương pháp Bayes thông thường là cần mô hình popPK tiên nghiệm phải tương đối phù hợp với bệnh nhân để tăng khả năng dự đoán chính xác [9]. Trong khi đó việc áp dụng phương pháp Bayes "phẳng" giúp giảm đi sự phụ thuộc vào mô hình này và dựa nhiều hơn vào dữ liệu định lượng thực tế của từng bệnh nhân [9]. Tuy nhiên trong trường hợp mô hình quá khác biệt so với bệnh nhân, khả năng "kéo" các điểm dự đoán về gần với các điểm quan sát có thể sẽ khó khăn hơn so với một mô hình phù hợp. Do đó mô hình của Buelga cho giá trị rBias giảm từ -30,6% xuống -17,3% và rRMSE giảm từ 72,8% xuống 51,9% sau khi áp dụng ước đoán Bayes "phẳng", tuy nhiên còn ở mức tương đối cao (Hình 3).

Kết quả này cho thấy mô hình của Buelga vẫn còn tồn tại những điểm chưa phù hợp với quần thể bệnh nhân tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới TP. Hồ Chí Minh dẫn đến khả năng ước đoán chưa thực sự "tối ưu" thông qua các chỉ số thẩm định. Mô hình Buelga có xu hướng dự đoán nồng độ thấp hơn so với thực tế dẫn đến có thể ước tính mức liều tương đối cao so với bệnh nhân để đảm bảo khả năng đạt đích theo ước đoán từ mô hình này. Việc sử dụng mức liều cao không phù hợp có khả năng làm gia tăng nguy cơ xuất hiện độc tính trên thận của bệnh nhân và không thực sự tối ưu trong điều trị nói chung. Mô hình Goti (2018) mặc dù ban đầu sai số tương đối lớn, tuy nhiên với ước đoán Bayes "phẳng" sai số giảm về mức không đáng kể (-1,6%). Trên cơ sở đó đề xuất điều chỉnh việc áp dụng phần mềm hiệu chỉnh liều vancomycin trên quần thể bệnh nhân tại bệnh viện với mô hình của Goti và phương pháp ước đoán Bayes "phẳng" thay vì
bệnh viện và mô hình được sử dụng phổ biến trên thế giới dự kiến áp dụng trong tương lai. Để đánh giá tính hợp lý trong thực hành lâm sàng khi áp dụng hiệu chỉnh liều dựa trên một mô hình dược động học mới phù hợp, cần thiết phải có thêm dữ liệu tiến cứu.

Kết luận

Kết quả nghiên cứu cho thấy mô hình Goti được tích hợp trên các phần mềm hiệu chỉnh liều theo

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

phương pháp Bayes hiện nay phù hợp hơn so với mô hình của Buelga trong việc ra quyết định chế độ liều dựa trên ước đoán và gợi ý từ phần mềm cho đối tượng bệnh nhân điều trị nói chung tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới TP Hồ Chí Minh. Việc áp dụng phương pháp ước đoán Bayes "phẳng" giúp cải thiện đáng kể khả năng ước đoán "chính xác" nồng độ thuốc so với phương pháp ước đoán Bayes thông thường giúp nâng cao hiệu quả của hoạt động TDM và hiệu chỉnh liều vancomycin trong thực hành lâm sàng.

Tài liệu tham khảo

1. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, 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. Clin Infect Dis. 2020, 71(6): 1361-4.
2. Trinh AVT, Nguyen AH et al. Cập nhật về tối ưu chế độ liều vancomycin thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu. Nghiên cứu dược & Thông tin thuốc. 2022, 13: 1-7.
3. Wicha SG, Martson AG, Nielsen EI, Koch BCP, Friberg LE, Alffenaar JW, et al. From Therapeutic Drug Monitoring to Model-Informed Precision Dosing for Antibiotics. Clin Pharmacol Ther. 2021, 109(4): 928-41.
4. Buelga DS, del Mar Fernandez de Gatta M, Herrera EV, Dominguez-Gil A, Garcia MJ. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with hematological malignancies. Antimicrob Agents Chemother. 2005, 49(12): 4934-41.
5. Nguyen TNT, et al. Thẩm định các 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 Nghiên cứu dược & Thông tin thuốc. 2022, 4(13): 1-7.
6. Broeker A, Nardecchia M, Klinker KP, Derendorf H, Day RO, Marriott DJ, et al. Towards precision dosing of vancomycin: a systematic evaluation of pharmacometric models for Bayesian forecasting. Clin Microbiol Infect. 2019, 25(10): 1286 e1- e7.
7. Cunio CB, Uster DW, Carland JE, Buscher H, Liu Z, Brett J, et al. Towards precision dosing of vancomycin in critically ill patients: an evaluation of the predictive performance of pharmacometric models in ICU patients. Clinical Microbiology and Infection, 27(5), 783-e7.
8. Goti V, Chaturvedula A, Fossler MJ, Mok S, Jacob JT. Hospitalized Patients With and Without Hemodialysis Have Markedly Different Vancomycin Pharmacokinetics: A Population Pharmacokinetic Model-Based Analysis. Ther Drug Monit. 2018, 40(2): 212-21.
9. Hughes JH, Keizer RJ. A hybrid machine learning/pharmacokinetic approach outperforms maximum a posteriori Bayesian estimation by selectively flattening model priors. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2021, 10(10): 1150-60.
10. Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. J Pharmacokinet Biopharm. 1981, 9(4): 503-12.
11. Fidler M, Wilkins JJ, Hooijmaijers R, Post TM, Schoemaker R, Trame MN, et al. Nonlinear Mixed-Effects Model Development and Simulation Using nlmixr and Related R Open-Source Packages. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol. 2019, 8(9): 621-33.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC