

# Y HỌC LÂM SÀNG

BACH MAI HOSPITAL N° 101, April 2018

DIỄN ĐÀN CỦA NGƯỜI THẦY THUỐC



## JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE

### HỘI NGHỊ DƯỢC LÂM SÀNG BỆNH VIỆN BẠCH MAI LẦN THỨ NHẤT

BÁNH GIÁ HIỆU QUẢ HOẠT ĐỘNG BÁO CÁO ADR CÓ CHỦ ĐÍCH THÔNG QUA CAN THIỆP  
CỦA DƯỢC SĨ LÂM SÀNG TẠI TRUNG TÂM DỊCH ỨNG - MIỄN DỊCH LÂM SÀNG  
BỆNH VIỆN BẠCH MAI (Tr.32)



# Trong

# SỐ NÀY

## → Diễn đàn y học/ *Medical forum*

1. Sử dụng kháng sinh trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính 4  
Use of antibiotic in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease  
*Nguyễn Thu Minh, Trần Nhân Thắng, Cấn Tuyết Nga, Nguyễn Hoàng Anh, Ngô Quý Châu*
2. Ngộ độc Paracetamol (Acetaminophen) 10  
Paracetamol (Acetaminophen) overdose  
*Nguyễn Trung Nguyên*
3. Chia sẻ kinh nghiệm trong hoạt động quản lý và giảm sai sót thuốc tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City 20  
Experiences in medication error management at Vinmec Times City International Hospital  
*Phan Quỳnh Lan, Nguyễn Lê Trang, Nguyễn Thu Giang*
4. Chương trình can thiệp nâng cao chất lượng và hiệu quả công tác báo cáo phản ứng có hại của thuốc tại Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City 27  
Enhancing quality and effectiveness of adverse drug reaction report program in Vinmec Times City International Hospital  
*Đỗ Ngọc Trâm, Nguyễn Lê Trang, Dương Thanh Hải, Phan Quỳnh Lan*

## → Nghiên cứu khoa học/ *Scientific research*

1. Đánh giá hiệu quả hoạt động báo cáo ADR có chủ đích thông qua can thiệp của dược sĩ lâm sàng tại Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai 32  
Impact of targeted spontaneous adr reporting through clinical pharmacist intervention at the Centre of Allergy and Clinical immunology, Bach Mai Hospital  
*Trần Nhân Thắng, Cấn Tuyết Nga, Nguyễn Thu Minh, Nguyễn Thị Thu, Nguyễn Hoàng Anh, Nguyễn Văn Đoàn*
2. Phân tích tình hình đề kháng kháng sinh của *Klebsiella Pneumoniae*, *Pseudomonas Aeruginosa* và *Acinetobacter Baumannii* phân lập tại Khoa Hồi sức tích cực và Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2012-2016 43  
Analysis of antimicrobial resistance of *K. Pneumoniae*, *p.Aeruginosa* and *A. Baumannii* isolated to the Intensive care department and the respiratory Center of the Bach Mai Hospital from 2012 to 2016
3. *Phạm Hồng Nhung, Nguyễn Thị Tuyền, Nguyễn Thu Minh, Đỗ Thị Hồng Gấm, Cấn Tuyết Nga, Nguyễn Hoàng Anh, Nguyễn Gia Bình, Đào Xuân Cơ, Ngô Quý Châu*
4. Phản ứng có hại của thuốc an thần kinh ghi nhận thông qua can thiệp của dược sĩ lâm sàng 52  
Evaluation of antipsychotic-induced adverse reactions with active surveillance by clinical pharmacists  
*Trần Nhân Thắng, Cấn Tuyết Nga, Nguyễn Thu Minh, Trần Thị Hồng Anh, Nguyễn Tiến Phương, Nguyễn Doãn Phương, Dương Minh Tâm, Nguyễn Hoàng Anh*

5. Phân tích danh mục thuốc được sử dụng tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2016 60  
 Analysis of the list of drugs used at Bach Mai Hospital in 2016  
*Trần Nhân Thắng, Lê Thị Tuyết Mai, Đỗ Xuân Thắng*
6. Thực trạng hoạt động báo cáo phản ứng có hại của thuốc tại Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2013 - 2017 70  
 An analysis of the current situation of adverse drug reactions reporting in Bach Mai Hospital during the period 2013-2017  
*Trần Nhân Thắng, Cấn Tuyết Nga, Nguyễn Thu Minh, Bùi Thị Ngọc Thực, Trần Thị Hồng Anh, Trần Ngân Hà, Nguyễn Hoàng Anh*
7. Tăng thanh thải thận trên bệnh nhân điều trị tại Khoa Hồi sức tích cực 81  
 Augmented renal clearance in patients treated in the icu  
*Lê Ngọc Quỳnh, Nguyễn Gia Bình, Đào Xuân Cơ, Đặng Quốc Tuấn, Bùi Văn Cường, Đỗ Thị Hồng Gấm, Nguyễn Hoàng Anh, Vũ Đình Hòa*
8. Dược động học quần thể của Vancomycin truyền tĩnh mạch liên tục trên bệnh nhân hồi sức tích cực 90  
 Population pharmacokinetic of Vancomycin from continuous  
*Hồ Trọng Toàn, Trần Duy Anh, Đỗ Thị Hồng Gấm, Nguyễn Hoàng Anh, Vũ Đình Hòa, Đào Xuân Cơ*
9. Đặc điểm hiệu chỉnh liều kháng sinh cho bệnh nhân suy thận tại Bệnh viện Bạch Mai 97  
 Analyzing antitiotic dose adjusment in renal failure at Bach Mai Hospital  
*Lưu Quang Huy, Nguyễn Mai Hoa, Cấn Tuyết Nga, Nguyễn Hoàng Anh*
10. Giám sát nồng độ Vancomycin trong điều trị 105  
 Vancomycin therapeutic drug mornitoring  
*Dương Thanh Hải, Bùi Thanh Hà, Đỗ Thị Ngọc Trâm, Phan Quỳnh Lan*
11. Việc sử dụng thuốc kháng sinh cho trẻ dưới 5 tuổi của bà mẹ và một số yếu tố liên quan 112  
 Practice and related factors in antibiotics use for children under 5 years old  
*Nguyễn Thị Hoài Thu, Phạm Quỳnh Anh*
12. Tình hình kháng kháng sinh của tác nhân gây bệnh viêm tai giữa mạn tính không nguy hiểm ở người lớn 122  
 Antimicrobial resistance of pathogens in non-dangerous chronic otitis media in adults  
*Nguyễn Thị Hoài Thu, Nguyễn Văn Xuyên*
12. Nghiên cứu các thuận lợi và khó khăn khi làm dược lâm sàng của dược sĩ tại một số bệnh viện ở Việt Nam 129  
 Facilitators and barriers affect to hospital pharmacist in implementing clinical pharmacy  
*Nguyễn Thị Mai Loan, Lê Thị Thùy Linh, Nguyễn Thị Hạnh, Trần Vân Anh*
13. Giá trị của anti-ccp, procalcitonin, Interleukin-6 trong huyết tương ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp 135  
 Value of anti- ccp, procalcitonin, interleukin-6 in rheumatoid arthritis  
*Nguyễn Minh Hiền, Đào Quang Minh, Trần Thanh Tú*
14. Mối liên quan giữa đột biến gen EGFR và đặc điểm di căn ở bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến 142  
 Relation between egfr mutation and metastasis characteristics of adenocarcinoma lung cancer patients in Bach Mai Hospital  
*Nguyễn Thị Lan Anh, Nguyễn Huy Bình, Đồng Khắc Hưng, Mai Trọng Khoa*
15. Các biến cố bất lợi trên bệnh nhân ung thư điều trị ngoại trú ghi nhận thông qua hoạt động giám sát tích cực của dược sĩ lâm sàng 148  
 Adverse drug events analysis on outpatients cancer via clinical pharmacist's active surveillance  
*Trần Nhân Thắng, Cấn Tuyết Nga, Đỗ Thị Hồng Gấm, Phan Thúy Yến, Nguyễn Thị Thêm, Nguyễn Thu Minh, Nguyễn Hoàng Anh, Mai Trọng Khoa, Phạm Cẩm Phương*

## DƯỢC ĐỘNG HỌC QUẦN THỂ CỦA VANCOMYCIN TRUYỀN TĨNH MẠCH LIÊN TỤC TRÊN BỆNH NHÂN HỒI SỨC TÍCH CỰC

Hồ Trọng Toàn\*, Trần Duy Anh\*, Đỗ Thị Hồng Gấm\*\*, Nguyễn Hoàng Anh\*, Vũ Đình Hòa\*,  
Đào Xuân Cơ\*\*\*

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Xác định giá trị các thông số và khảo sát các yếu tố liên quan đến dược động học quần thể của vancomycin truyền tĩnh mạch liên tục trên bệnh ICU, đồng thời đánh giá ảnh hưởng của các chế độ liều nạp khác nhau đến khả năng đạt đích nồng độ của thuốc. **Đối tượng và phương pháp:** Dữ liệu áp dụng phác đồ vancomycin truyền tĩnh mạch liên tục của bệnh nhân được xử lý dựa trên mô hình ảnh hưởng hỗn hợp phi tuyến tính. Sử dụng phương pháp mô phỏng Monter Carlo để mô phỏng với các chế độ liều nạp khác nhau. **Kết quả và kết luận:** Mô hình dược động học 1 ngăn, thể tích phân bố 79,8L (1,60 L/kg) và độ thanh thải vancomycin là 3,14 L/h. Cân nặng và độ thanh thải creatinin tính theo Cockcroft và Gault giúp dự đoán cho các thông số dược động học của vancomycin. Thể tích phân bố của vancomycin ở bệnh nhân ICU lớn hơn so với bệnh nhân thông thường. Tăng liều nạp giúp tăng tỷ lệ bệnh nhân đạt đích nồng độ trong 24h giờ đầu.

**Từ khóa:** vancomycin; dược động học quần thể; truyền tĩnh mạch liên tục; hồi sức tích cực; liều nạp.

### SUMMARY

#### POPULATION PHARMACOKINETIC OF VANCOMYCIN FROM CONTINUOUS INFUSION ON PATIENT IN INTENSIVE CARE UNIT

**Objective:** This study aimed to estimate population pharmacokinetic parameter of vancomycin from continuous infusion on intensive care patients and the influencing factors. Additionally, the impact of loading doses on the targeted concentration was also explored. **Methods:** Data of vancomycin blood levels from continuous infusion obtained from therapeutic drug monitoring procedure was analysed using non-linear mixed effect model. Moter Carlo simulation was used with the population and different loading doses were applied to evaluate ability to reach the targeted drug level. **Results and conclusions:** Population pharmacokinetic parameters including Vd of 79.8L (or 1,60 L/kg) and clearance of 3.14 L/h

\* Trung tâm Thông tin thuốc và theo dõi ADR Quốc gia, Trường ĐH Dược Hà Nội

\*\* Khoa Dược, Bệnh viện Bạch Mai, \*\*\* Khoa ICU, Bệnh viện Bạch Mai.

Người liên hệ: Vũ Đình Hòa, Email: vudinhhoa@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/03/2018, Ngày phản biện: 19/03/2018, Ngày chấp nhận đăng: 22/03/2018

were estimated from one-compartment model with proportional error assumption. Weight and creatinine clearance were found to be factors significantly influencing those parameters. As the volume of distribution observed on intensive care patients in this study was about twice of that on normal individual, increasing the loading dose may improve the chance of reaching the target level.

**Key words:** vancomycin, population pharmacokinetic, continuous infusion, intensive care, loading dose.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sau gần 60 năm đưa vào sử dụng, vancomycin vẫn là lựa chọn hàng đầu trong điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn do tụ cầu kháng methicillin (MRSA) gây ra. Tuy nhiên, xu hướng gia tăng nồng độ ức chế tối thiểu của vi khuẩn dẫn đến phải tăng liều vancomycin đồng nghĩa với tăng nguy cơ bệnh nhân gặp các tác dụng không mong muốn của thuốc. Để cải thiện hiệu lực cũng như hạn chế nguy cơ độc tính của thuốc, chế độ liều dùng truyền tĩnh mạch kết hợp với giám sát nồng độ thuốc trong máu (Therapeutic drug monitoring – TDM) đã được đề xuất gần đây. Chế độ này được cho là có nhiều ưu điểm hơn so với chế độ truyền ngắt quãng bao gồm việc giảm chi phí điều trị, thuận tiện hơn trong quá trình TDM, đạt nồng độ điều trị sớm và nồng độ thuốc trong máu ổn định hơn [8], [9]. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu bước đầu về áp dụng chế độ liều truyền tĩnh mạch vancomycin trên bệnh nhân hồi sức cho thấy cần thời gian khá dài và sau nhiều lần điều chỉnh liều thì vancomycin mới đạt đích nồng độ trong máu [1]. Do đó, chúng tôi tiến hành phân tích dược động học quần thể của vancomycin với chế độ truyền tĩnh mạch liên tục ở bệnh nhân tại khoa Hồi sức tích cực (ICU), bệnh viện Bạch Mai với các mục tiêu (1) xác định giá trị các thông số và khảo sát các yếu tố liên quan đến dược động học quần thể của vancomycin truyền tĩnh mạch liên tục trên bệnh nhân ICU và (2) đánh giá ảnh hưởng của các chế độ liều nạp khác nhau đến khả năng đạt đích nồng độ của thuốc.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên các bệnh nhân được chỉ định vancomycin truyền tĩnh mạch liên tục và thực hiện giám sát nồng độ thuốc trong máu tại khoa Hồi sức tích cực bệnh viện Bạch Mai từ tháng 10/2016 đến tháng 3/2017. Các bệnh nhân không được thu nhận gồm có bệnh nhân dưới 18 tuổi; bệnh nhân dùng vancomycin ngắn hơn 24 giờ; bệnh nhân là phụ nữ có thai hoặc cho con bú; bệnh nhân lọc máu (ngắt quãng hoặc liên tục), tại thời điểm bắt đầu sử dụng phác đồ truyền vancomycin liên tục.

### Phương pháp nghiên cứu

#### Thu thập thông tin từ bệnh nhân điều trị

Các bệnh nhân được áp dụng phác đồ vancomycin truyền tĩnh mạch liên tục, trong đó: liều nạp được tính dựa trên cân nặng, liều duy trì được tính dựa trên chức năng thận và sau đó hiệu chỉnh liều theo kết quả định lượng nồng độ thuốc trong máu.

Bệnh nhân được ghi nhận các thông tin về bệnh nhân ở thời điểm khi bắt đầu điều trị bao gồm tuổi, giới, cân nặng, độ thanh thải creatinin, điểm APACHE II, điểm SOFA, điểm Charlson, tình trạng thở máy hoặc sốc nhiễm khuẩn. Bên cạnh đó, thông tin từ quá trình giám sát nồng độ vancomycin cũng được thu thập gồm đặc điểm dùng liều nạp, liều duy trì và kết quả định lượng thuốc trong máu (thời điểm lấy mẫu; nồng độ vancomycin).

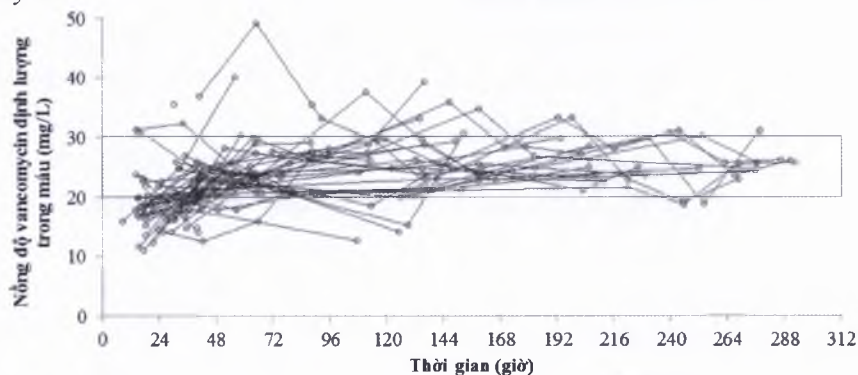
*Phân tích dược động học quần thể của vancomycin truyền tĩnh mạch liên tục*

Quá trình ước tính các thông số dược động học quần thể và xác định các yếu tố dự đoán (covariates) theo mô hình ảnh hưởng hỗn hợp phi tuyến (non-linear mixed effect model) với sự hỗ trợ của phần mềm Monolix 2016R1 được tiến hành qua 2 bước [2], [3]:

Bước 1: Xây dựng mô hình dược động học cơ bản: Mô hình hóa dữ liệu nồng độ thời gian dựa trên mô hình dược động học 1 ngăn thải trừ bậc 1 với các giả định phân bố của tham số là phân bố chuẩn hoặc log chuẩn và giả định cho mô hình sai số gồm sai số cộng, sai số tỉ lệ, sai số hỗn hợp cộng – tỉ lệ. Mô hình có giá trị BIC (Bayesian Information Criteria) thấp hơn sẽ được lựa chọn. Các thông số quần thể được ước đoán gồm thể tích phân bố Vd, độ thanh thải của vancomycin Cl<sub>van</sub> và mức độ biến thiên giữa các cá thể ( $\omega_V$  và  $\omega_{Cl}$ ) của các thông số này.

Bước 2: Xây dựng mô hình có yếu tố dự đoán: Các yếu tố dự đoán gồm lần lượt đưa vào mô hình nhằm đánh giá khả năng dự đoán ảnh hưởng lên các thông số dược động học quần thể. Một yếu tố được cho là có khả năng dự đoán khi làm giảm tối thiểu 3,84 đơn vị của trị số -2LL so với mô hình cơ bản đồng thời vẫn phải đảm bảo ước tính chính xác các thông số của mô hình..

*Mô phỏng Monte Carlo với các chế độ liều nạp của vancomycin*



**Biểu đồ 1. Kết quả định nồng độ vancomycin theo thời gian**

Kết quả định lượng cho thấy chỉ có 30% bệnh nhân đạt đích nồng độ trong 24h đầu.

Căn cứ trên mô hình dược động học cuối cùng đã xây dựng được, tiến hành mô phỏng bằng phần mềm Phoenix Winolin 8.0 với các chế độ liều nạp 20mg/kg; 25mg/kg; 30mg/kg và 35mg/kg. Thời gian truyền tuân theo phác đồ đã xây dựng:  $\leq 1g$  truyền trong 60 phút;  $1g - 1,5g$  truyền trong 90 phút;  $> 1,5g$  pha truyền trong 120 phút.

### III. KẾT QUẢ

#### Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Trong 51 bệnh nhân trong nghiên cứu, nam giới chiếm 67% với tuổi trung bình của các bệnh nhân là  $55 \pm 18$ , cân nặng trung bình là  $54,4 \pm 9,3$  kg và độ thanh thải creatinin trung bình là  $72 \pm 30,3$  mL/phút. Số bệnh nhân thở máy chiếm 58,8%, trong đó bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn chiếm 7,8%.

Thời gian dùng thuốc trung bình của bệnh nhân là 6 ngày trong đó liều nạp trung bình được sử dụng là  $19,7 \pm 2,3$  mg/kg và liều duy trì trung bình là  $41,7 \pm 20,2$  mg/kg/ngày. Có 259 mẫu máu đã được định lượng, trong đó có 33 mẫu bị loại bỏ do nghi ngờ định lượng sai hoặc liên quan đến ngừng truyền/truyền sai tốc độ. Số mẫu định lượng trung bình trên mỗi bệnh nhân là 4 mẫu trong đó ít nhất là 1 mẫu và nhiều nhất là 11 mẫu. Thời gian trung bình cần cần thiết để bệnh nhân đạt nồng độ đích là 40 giờ.

Kết quả định lượng nồng độ thuốc theo thời gian được biểu diễn trong Biểu đồ.

**Kết quả xây dựng mô hình dược động học cơ bản**

Kiểm tra cùng trên mô hình dược động học 1 với sai số ngẫu nhiên cộng cho thấy: mô hình với giả định tham số tuân theo phân phối log chuẩn cho kết quả khớp với dữ liệu tốt hơn so với mô hình giả định phân phối chuẩn (BIC = 1506,39 so với 1633,81). Từ đó, phân phối log chuẩn được áp dụng cho các thông số ở các bước tiếp theo của quá trình mô hình hóa.

Kết quả khảo sát mô hình 1 ngăn với các mô hình sai số cho thấy: mô hình kết hợp với sai số tỷ lệ có giá trị BIC nhỏ nhất (1486,41). Vì vậy, mô hình 1 ngăn, phân phối log chuẩn kết hợp với sai số ngẫu nhiên tỷ lệ được lựa chọn làm mô hình dược động học cơ bản để tiếp tục khảo sát các yếu tố dự đoán.

**Mô hình có yếu tố dự đoán**

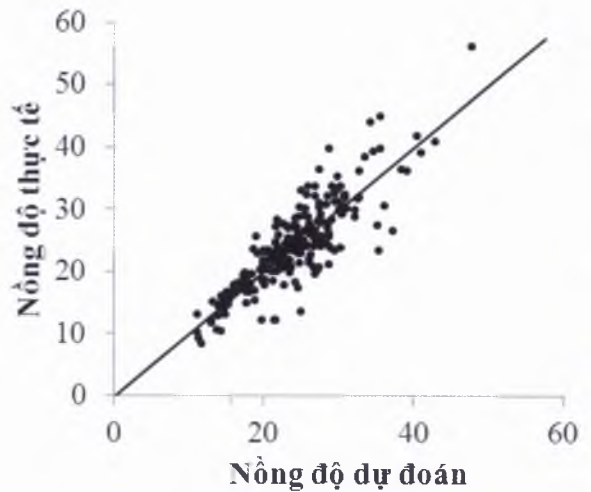
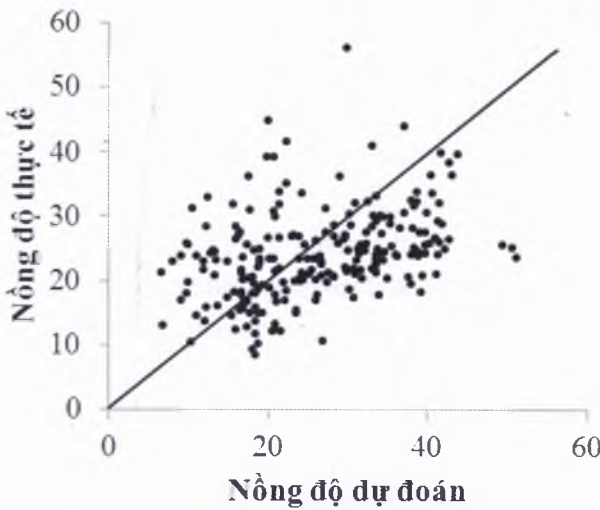
Các yếu tố dự đoán lần lượt được đưa vào mô hình cơ bản nhằm đánh giá khả năng dự đoán cho thông số Vd và Clvan. Yếu tố Clcr dự đoán cho Clvan được đưa vào mô hình có một yếu tố dự đoán do làm giảm trị số -2LL nhiều nhất (34,95). Mô hình kết hợp các yếu tố dự đoán cũng được kiểm tra. Kết quả khảo sát mô hình kết hợp 2 yếu tố dự đoán cho thấy mô hình Clcr dự đoán Clvan và cân nặng dự đoán Vd cải thiện độ khớp mô hình một cách có ý nghĩa so với mô hình một yếu tố dự đoán (giảm -2LL 4.8 đơn vị). Không có mô hình kết hợp 03 yếu tố dự đoán nào có ý nghĩa. Vì vậy, chúng tôi lựa chọn mô hình mà ở đó cân nặng dự đoán cho Vd, Clcr dự đoán cho Clvan là mô hình dược động học cuối cùng. Kết quả ước lượng thông số của mô hình dược động học cơ bản và mô hình dược động học có yếu tố dự đoán được thể hiện ở Bảng 1.

**Bảng 1. Kết quả ước lượng thông số dược động học quần thể**

	Thông số quần thể		Biến thiên cá thể		
Mô hình dược động học cơ bản					
Thông số	Giá trị ước lượng	SE; RSE(%)	$\omega$ (%)	SE; RSE (%)	P-value
Vd (L)	79,2	7,9; 10	55,0	8,3; 15	
Clvan( L/h)	3,17	0,28; 9	58,9	6,5; 11	
b	0,163	0,0098; 6			
Mô hình dược động học có yếu tố dự đoán					
Vd (L)	79,8	6,4; 8	38,7	7,2; 18	
$\beta_{Vd\_WG}$	0,0267	0,0079;30			0,00073
Clvan( L/h)	3,26	0,2;6	39,3	4,6;12	
$\beta_{Cl\_Clcr}$	0,0116	0,0017;15			<10 <sup>-10</sup>
b	0,169	0,01;6			

Trong đó:  $\beta_{Vd\_WG}$ : hệ số hồi quy của Vd theo cân nặng,  $\beta_{Cl\_Clcr}$ : Hệ số hồi quy của Clvan theo Clcr,  $\omega$ : hệ số biến thiên cá thể, SE: sai số chuẩn, RSE: sai số chuẩn tương đối, b: sai số ngẫu nhiên

Khả năng ước đoán của mô hình dược động học cuối cùng dựa trên thông số quần thể và cá thể được thể hiện ở Biểu đồ 2.



**Biểu đồ 2. Đồ thị biểu diễn khả năng dự đoán nồng độ thuốc từ mô hình quần thể (trái) và cá thể (phải).**

Kết quả gợi ý khả năng dự đoán của mô hình quần thể là khá thấp trong khi khả năng dự đoán của mô hình với biến thiên cá thể tốt hơn.

**Kết quả mô phỏng:**

Mô phỏng với các chế độ liều nạp 20mg/kg; 25/kg; 30mg/kg; 35mg/kg với giả định độ thanh thải creatinin của bệnh nhân 85ml/phút. Phân bố xác suất nồng độ thuốc trong máu của bệnh nhân ở thời điểm sau 12h truyền liên tục với thể hiện ở Bảng 2.

**Bảng 2. Kết quả mô phỏng các chế độ liều nạp**

Liều nạp	<20mg/L	20mg/L -30mg/L	>30mg/L
20mg/kg	84,18 %	14,7 %	1,12 %
25mg/kg	74,63 %	23,13 %	2,24 %
30mg/kg	65,2 %	30,56 %	4,24 %
35mg/kg	54,96 %	35,98 %	9,06 %

**IV. BÀN LUẬN**

**Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy** mô hình dược động học 1 ngăn kết hợp sai số ngẫu nhiên dạng sai số tỷ lệ là mô hình phù hợp mô tả với dữ liệu nồng độ thuốc – thời gian ghi nhận được từ quy trình TDM. Giá trị Vd quần thể ước lượng được là 79,8 L. Nếu giả thiết cân nặng trung bình của bệnh nhân trong quần thể là 50 kg thì Vd khoảng 1,6 L/kg trong khi thể tích phân bố của vancomycin ở người bình thường là từ 0,39

– 0,97 L/kg cho thấy có hiện tượng gia tăng đáng kể thể tích phân bố của vancomycin ở những bệnh nhân ICU [6]. Biến thiên cá thể của Vd và Cl lần lượt là 55% và 58,9% cho thấy có sự biến thiên rất lớn thể về tích phân bố cũng như độ thanh thải vancomycin giữa các bệnh nhân hồi sức.

Trong mô hình khảo sát yếu tố dự đoán, độ thanh thải creatinin tính qua Cockcroft and Gault là yếu tố đưa vào dự đoán cho Clvan. Kết quả khảo sát cho thấy Clcr có mối tương quan chặt với



Clvan ( $p < 10^{-10}$ ). Điều phù hợp với kết quả của nhiều nghiên cứu trước đây [4], [5]. Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng kết quả dược động học quần thể của vancomycin trên bệnh nhân ICU với mô hình phù hợp là mô hình một ngăn, sai số kết hợp cộng tỷ lệ, cân nặng dự đoán cho Vd và Clcr 24h dự đoán cho Clvan [7]. Khả năng dự đoán của mô hình khi sử dụng thông số cá thể vượt trội hơn so với khi dự đoán bằng thông số quần thể. Điều này có thể giải thích là do có sự biến thiên lớn thông số dược động học của vancomycin giữa các bệnh nhân ICU bệnh nhân dẫn đến khả năng dự đoán của thông số quần thể rất hạn chế. Từ đây cũng gợi ý vai trò không thể thiếu của TDM trong cá thể hóa điều trị nhằm đảm bảo nồng độ thuốc phù hợp trên từng bệnh nhân.

Ước lượng biến thiên của các thông số Vd, Clvan giữa các cá thể giảm đi đáng kể ở mô hình có yếu tố dự đoán tương ứng với 38,7% và 39,3% so với mô hình cơ bản. Điều này chứng tỏ cân nặng và Clcr đã giúp giải thích được một phần sự biến thiên của thể tích phân bố cũng như độ thanh thải của vancomycin giữa các bệnh nhân trong nghiên cứu.

Kết quả mô phỏng cho thấy, với liều nạp đang dùng trong nghiên cứu khoảng 20mg/kg thì tỷ lệ bệnh nhân không đạt nồng độ điều trị trong ngày đầu tiên lên đến trên 80%, kết quả này phù

hợp với kết quả định lượng thực tế. Việc tăng liều nạp lên 35mg/kg làm tăng gấp đôi tỷ lệ bệnh nhân đạt đích nồng độ tại ngày đầu vào khoảng 36% nhưng đồng thời cũng nâng tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ thuốc trong máu vượt ngưỡng lên xấp xỉ 10%. Điều này cho thấy sự biến thiên lớn thể tích phân bố cũng như độ thanh thải của thuốc trên quần thể bệnh nhân ảnh hưởng rất lớn đến khả năng đạt đích điều trị trong ngày đầu tiên và vai trò của giám sát chặt nồng độ và hiệu chỉnh liều sau đó là khó tránh khỏi.

## V. KẾT LUẬN

Dược động học của vancomycin truyền tĩnh mạch liên tục ở bệnh nhân ICU phù hợp với mô hình 1 ngăn. Thể tích phân bố của vancomycin là 79,8L (1,60 L/kg) và độ thanh thải là 3,14 L/h. Thể tích phân bố của vancomycin ở bệnh nhân hồi sức có xu hướng tăng cao hơn so với ở bệnh nhân thông thường. Độ thanh thải creatinin tính theo Cockcroft và Gault dự đoán tốt cho độ thanh thải và cân nặng giúp dự đoán cho thể tích phân bố của vancomycin. Việc tăng liều nạp giúp làm tăng tỷ lệ bệnh nhân đạt đích điều trị nhưng đồng thời làm tăng tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ thuốc trong máu vượt ngưỡng. Sự biến thiên cá thể lớn về dược động học của thuốc trên bệnh nhân hồi sức đặt ra yêu cầu phải TDM để cá thể hóa điều trị.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Gia Bình, Đào Xuân Cơ, Bùi Tuấn Anh, Phạm Hồng Nhung, Trần Nhân Thắng, Đỗ Thị Hồng Gấm, Lê Văn Anh, et al. (2017), “Phân tích khả năng đạt nồng độ thuốc đích trên bệnh nhân hồi sức tích cực sử dụng phác đồ vancomycin truyền tĩnh mạch liên tục, hiệu chỉnh liều dựa trên giám sát nồng độ thuốc”, *Tạp chí Y học Việt Nam*, Tập 461(Số 2), pp.34-38.
2. Bonate Peter L. (2011), “The Art of Modeling”, *Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation*, Bonate Peter L., Springer US, Boston, MA, pp. 1-60.
3. Bonate Peter L. (2011), “Nonlinear Mixed Effects Models: Theory”, *Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modeling and Simulation*, Bonate Peter L., Springer US, Boston, MA, pp. 233-301.

4. Jeurissen A., Sluyts I., et al. (2011), "A higher dose of vancomycin in continuous infusion is needed in critically ill patients", *International Journal of Antimicrobial Agents*, 37(1), pp. 75-77.
5. Pea Federico, Furlanut Mario, et al. (2009), "Prospectively Validated Dosing Nomograms for Maximizing the Pharmacodynamics of Vancomycin Administered by Continuous Infusion in Critically Ill Patients", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(5), pp. 1863-1867.
6. Roberts Jason A., Lipman Jeffrey (2006), "Antibacterial Dosing in Intensive Care", *Clinical Pharmacokinetics*, 45(8), pp. 755-773.
7. Roberts Jason A., Taccone Fabio Silvio, et al. (2011), "Vancomycin Dosing in Critically Ill Patients: Robust Methods for Improved Continuous-Infusion Regimens", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(6), pp. 2704-2709.
8. van Maarseveen Erik M., Gipmans Suzan, et al. (2016), "Switching From Intermittent to Continuous Infusion of Vancomycin in Critically Ill Patients: Toward a More Robust Exposure", *Therapeutic Drug Monitoring*, 38(3), pp. 398-401.
9. Wysocki Marc, Delatour Frederique, et al. (2001), "Continuous versus Intermittent Infusion of Vancomycin in Severe Staphylococcal Infections: Prospective Multicenter Randomized Study", *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(9), pp. 2460-2467.