



Original Article

Analysis of the Implementation of Therapeutic Drug Monitoring-guided Vancomycin Dosing in Pediatric Patients at Duc Giang General Hospital

Tran Duy Khanh¹, Nguyen Thu Huong¹, Dang Thi Thanh Huyen¹,
Nguyen Thi Hong Thanh¹, Hoang Van Ket¹, Vu Thi Thu Nga¹, Vu Dinh Hoa²,
Nguyen Hoang Anh², Hoang Hai Linh², Do Ngoc Tuan³, Nguyen Thi Cuc^{2,*}

¹Duc Giang General Hospital, Long Bien, Hanoi, Vietnam

²The National DI & ADR Centre, Hanoi University of Pharmacy, Cua Nam, Hanoi, Vietnam

³N2TP Technology Solutions JSC, Lang, Hanoi, Vietnam

Received 21st April 2026

Revised 14th May 2026; Accepted 25th May 2026

Abstract: Objectives: i) To describe vancomycin use and dose adjustments based on AUC estimated using a Bayesian approach in pediatric patients at Duc Giang General Hospital; and ii) To identify factors associated with the risk of AUC target non-attainment at the first TDM of vancomycin. Methods: A prospective study was conducted from March 2025 to September 2025. Neonatal and pediatric patients receiving intravenous vancomycin underwent TDM, and doses were adjusted to achieve the target AUC of 400–600 mg·h/L. AUC values were estimated using a Bayesian approach with SmartDoseAI® software. Multivariable logistic regression analysis was performed to identify factors associated with the risk of AUC target non-attainment. Results: A total of 70 pediatric patients were included. Target AUC attainment increased significantly from 41.4% to 84.3% after the first dosing adjustment. Overall, 92.9% of patients achieved the target AUC at least once during treatment. Multivariable logistic regression analysis showed that estimated glomerular filtration rate (eGFR/10 mL/min) was independently associated with both subtherapeutic exposure (AUC < 400 mg·h/L, OR = 1.45, p = 0.004) and supratherapeutic exposure (AUC > 600 mg·h/L, OR = 0.48, p < 0.001). Conclusion: AUC-guided vancomycin dosing using a Bayesian approach improved target attainment in pediatric patients. Baseline renal function and the initial maintenance dose should be considered to enhance the probability of early AUC target attainment.

Keywords: Vancomycin, TDM, AUC, Bayesian, Pediatrics.

* Corresponding author.

E-mail address: cucnt@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4968>

Phân tích kết quả triển khai quy trình hiệu chỉnh liều vancomycin thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu trên bệnh nhân nhi tại Bệnh viện Đa khoa Đức Giang

Trần Duy Khanh¹, Nguyễn Thu Hương¹, Đặng Thị Thanh Huyền¹,
Nguyễn Thị Hồng Thanh¹, Hoàng Văn Kết¹, Vũ Thị Thu Nga¹, Vũ Đình Hòa²,
Nguyễn Hoàng Anh², Hoàng Hải Linh², Đỗ Ngọc Tuấn³, Nguyễn Thị Cúc^{2,*}

¹Bệnh viện Đa khoa Đức Giang, Long Biên, Hà Nội, Việt Nam

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

³Công ty Cổ phần Giải pháp Công nghệ N2TP, Láng, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 21 tháng 4 năm 2026

Chỉnh sửa ngày 14 tháng 5 năm 2025; Chấp nhận đăng ngày 25 tháng 5 năm 2026

Tóm tắt: Mục tiêu: Mô tả đặc điểm sử dụng và hiệu chỉnh liều vancomycin thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu (TDM) dựa trên AUC theo ước đoán Bayes ở bệnh nhân nhi tại Bệnh viện Đa khoa Đức Giang, và phân tích các yếu tố liên quan đến nguy cơ không đạt đích AUC tại lần định lượng đầu tiên. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu trong khoảng thời gian từ tháng 03/2025 đến hết tháng 09/2025. Bệnh nhân được chỉ định vancomycin, TDM và hiệu chỉnh liều thông qua ước đoán Bayes bằng phần mềm SmartDoseAI® với mục tiêu AUC 400-600 mg·h/L. Phân tích các yếu tố liên quan đến nguy cơ không đạt đích AUC được thực hiện bằng hồi quy logistic đa biến. Kết quả: Nghiên cứu ghi nhận tổng số 70 bệnh nhân bao gồm cả trẻ sơ sinh và trẻ em. Tỷ lệ đạt đích AUC ở lần TDM đầu tiên là 41,4% và tăng lên mức 84,3% sau khi hiệu chỉnh liều lần 1. Tỷ lệ bệnh nhân có ít nhất một lần định lượng đạt đích trong toàn bộ quá trình điều trị là 92,9%. Mức lọc cầu thận nền (eGFR/10 mL/phút) là yếu tố liên quan chặt chẽ đến nguy cơ AUC dưới ngưỡng (< 400 mg·h/L) với OR = 1,45; p = 0,004 và AUC vượt ngưỡng (> 600 mg·h/L) với OR = 0,48; p < 0,001. Kết luận: TDM vancomycin theo AUC với ước đoán Bayes giúp tối ưu hóa khả năng đạt đích hiệu quả và an toàn trên bệnh nhi. Cần chú ý các yếu tố về chức năng thận nền và liều duy trì ban đầu để tối ưu khả năng đạt đích sớm trên bệnh nhân.

Từ khóa: Vancomycin, TDM, AUC, Bayes, Nhi khoa.

1. Đặt vấn đề

Vancomycin là kháng sinh glycopeptid đóng vai trò chủ lực trong điều trị nhiễm trùng nặng gây ra bởi vi khuẩn Gram dương kháng thuốc, đặc biệt là *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA) [1]. Thuốc có phạm vi điều

trị hẹp, tỷ số diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian trên nồng độ ức chế tối thiểu của vi khuẩn (AUC/MIC) < 400 được ghi nhận làm tăng nguy cơ thất bại và phát sinh đề kháng thuốc, trong khi AUC/MIC > 600 làm tăng nguy cơ độc tính thận [2, 3]. Bên cạnh đó, trên các đối tượng đặc biệt như trẻ em và trẻ sơ sinh, những

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: cucnt@hup.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4968>

thay đổi sinh lý bệnh, khác biệt về sự trưởng thành của các cơ quan và các can thiệp trong quá trình điều trị có thể dẫn đến biến thiên lớn về dược động học giữa các cá thể [4]. Điều này đặt ra rất nhiều thách thức trong việc lựa chọn chế độ liều tối ưu trên thực hành lâm sàng [5].

Năm 2020, hướng dẫn đồng thuận cập nhật của các hiệp hội chuyên môn Hoa Kỳ đã khuyến cáo giám sát nồng độ (TDM) vancomycin thông qua chỉ số AUC/MIC, với AUC ước đoán bằng phương pháp Bayes do ưu điểm mang lại tính chính xác và hạn chế các can thiệp xâm lấn ở bệnh nhân nhi [2, 5, 6]. Tại Việt Nam, việc áp dụng TDM vancomycin theo AUC ở nhóm bệnh nhi, bao gồm trẻ sơ sinh đã từng bước được triển khai tại một số bệnh viện. Tại bệnh viện Đa khoa Đức Giang, quy trình TDM và hiệu chỉnh liều thuốc cũng được phê duyệt và áp dụng thường quy cho các khoa Sơ sinh, Hồi sức tích cực Nhi, Nhi Hô hấp và Nhi Tổng hợp từ năm 2025. Nghiên cứu này được tiến hành với mục tiêu đánh giá hiệu quả bước đầu của việc triển khai quy trình, góp phần cung cấp bằng chứng thực tiễn và kinh nghiệm cho việc tối ưu hóa hiệu quả và đảm bảo an toàn khi điều trị vancomycin trên các đối tượng này tại bệnh viện.

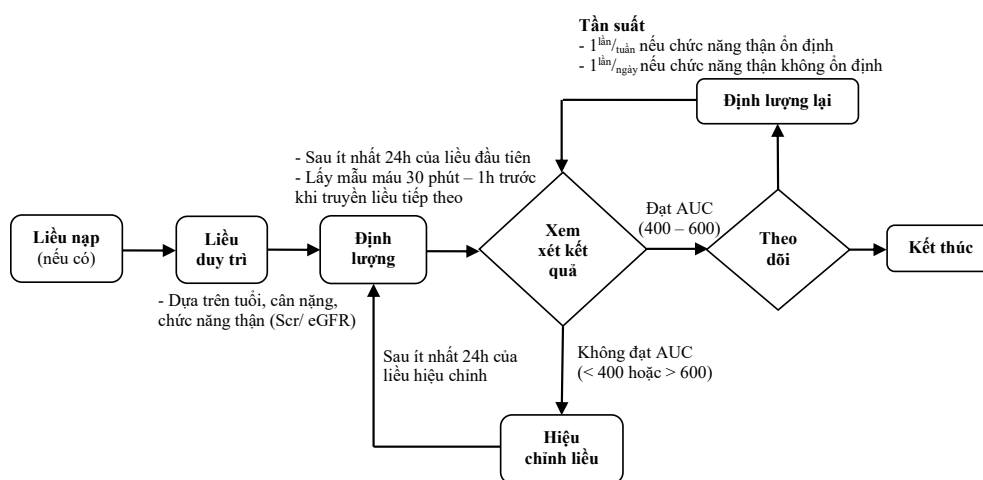
2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu tiến cứu, triển khai quy trình thông qua hoạt động chuyên môn phối hợp giữa Dược sĩ lâm sàng, Bác sĩ điều trị và Điều dưỡng tại các khoa khối Nhi từ tháng 03/2025 đến tháng 09/2025. Nội dung khoa học và đạo đức của nghiên cứu đã được thông qua trong khuôn khổ đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở của bệnh viện năm 2025.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân ≤ 16 tuổi điều trị tối thiểu 03 liều vancomycin đường tĩnh mạch và có ít nhất 01 kết quả định lượng nồng độ vancomycin trong máu tại khoa Sơ sinh, Hồi sức tích cực Nhi, Nhi Hô hấp và Nhi Tổng hợp tại bệnh viện Đa khoa Đức Giang. Loại trừ các bệnh nhân sử dụng vancomycin cho chỉ định dự phòng phẫu thuật, hoặc có can thiệp lọc máu, thay huyết tương, liệu pháp oxy hóa màng ngoài cơ thể trong quá trình điều trị vancomycin.



Hình 1. Tóm tắt quy trình giám sát nồng độ và hiệu chỉnh liều vancomycin.

2.3. Phương pháp thu thập số liệu

Thu thập dữ liệu thông qua khai thác hồ sơ bệnh án, phiếu chỉ định liều dùng và giám sát

nồng độ vancomycin của bệnh nhân. Bệnh nhân được chỉ định sử dụng vancomycin và lấy mẫu định lượng theo quy trình bệnh viện ban hành, tóm tắt ở Hình 1.

Liều duy trì ban đầu được tính theo cân nặng, tuổi và chức năng thận, xét theo creatinin huyết thanh đối với trẻ sơ sinh hoặc theo mức lọc cầu thận (eGFR) ước tính bởi công thức Schwartz đối với trẻ em với hệ số k riêng biệt hiệu chỉnh theo từng độ tuổi [7]. Mức liều tối đa ở trẻ sơ sinh và trẻ em có chức năng thận bình thường hoặc tăng thanh thải ($\geq 130 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$) lần lượt không vượt quá 45 và 60-80 mg/kg/ngày. Mức liều tối đa ở nhóm sơ sinh và trẻ em có chức năng thận suy giảm ($< 50 \text{ mL/phút/1,73m}^2$) đều không vượt quá 30 mg/kg/ngày [8]. Mẫu máu đầu tiên được lấy sau ít nhất 24 giờ kể từ thời điểm bắt đầu dùng thuốc, ngay trước khi truyền liều tiếp theo. Giá trị AUC trong 24h ở trạng thái ổn định được ước tính bằng phương pháp Bayes thông qua phần mềm SmartDoseAI® (<https://smartdose.ai>) có tích hợp mô hình dược động học quần thể phù hợp cho từng đối tượng [9, 10]. Các bệnh nhân được hiệu chỉnh liều phù hợp để đạt mục tiêu AUC từ 400-600 mg·h/L (với giá định MIC vancomycin $\leq 1 \text{ mg/L}$) [2].

2.4. Biến số nghiên cứu

Mô tả đặc điểm bệnh nhân, đặc điểm sử dụng, kết quả TDM và tỷ lệ đạt đích AUC 400-600 mg·h/L sau các lần hiệu chỉnh liều. Phân tích mối liên quan giữa các yếu tố bao gồm tuổi, giới tính, cân nặng, chức năng thận, liều duy trì ban đầu, tình trạng sepsis và việc sử dụng đồng thời thuốc có nguy cơ độc tính thận đến khả năng đạt đích AUC tại lần định lượng đầu tiên. Các phân tích được thực hiện lần lượt đối với nhóm có AUC > 600 so với AUC $\leq 600 \text{ mg·h/L}$ và nhóm có AUC < 400 so với AUC $\geq 400 \text{ mg·h/L}$.

2.5. Phân tích thống kê

Số liệu được thu thập và làm sạch trên phần mềm Microsoft Excel 365, xử lý thống kê và trình bày kết quả thông qua ngôn ngữ lập trình R 4.5.0. Phân tích Kaplan-Meier được sử dụng để đánh giá tỷ lệ đạt đích tích lũy theo các lần hiệu chỉnh liều và theo thời gian theo dõi. Phân tích hồi quy logistic được sử dụng để xác định các yếu tố liên quan độc lập đến khả năng đạt đích

AUC. Trước tiên, phân tích đơn biến được tiến hành nhằm xác định sơ bộ các yếu tố có ý nghĩa ($p < 0,05$). Các yếu tố sau đó tiếp tục được phân tích theo phương pháp BMA để lựa chọn biến đưa vào phân tích đa biến. Kết quả cuối cùng được biểu diễn dưới dạng tỷ số chênh (OR), khoảng tin cậy 95% (95%CI) và giá trị p.

3. Kết quả

Trong giai đoạn nghiên cứu, có tổng số 76 bệnh nhân được chỉ định sử dụng vancomycin, trong đó 70 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn và 6 bệnh nhân bị loại trừ do không thực hiện TDM hoặc có can thiệp lọc máu liên tục.

3.1. Đặc điểm quần thể bệnh nhân

Bệnh nhân trong nghiên cứu chủ yếu là nam giới (60%). Nhóm từ 1 đến 16 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (52,9%), theo sau đó là trẻ sơ sinh ≤ 3 tháng tuổi (34,3%). Bệnh nhân chủ yếu điều trị tại khoa Hồi sức tích cực Nhi và Sơ sinh với tình trạng phổ biến là nhiễm khuẩn hô hấp (64,3%). Đáng chú ý, có 50% trong số đó được chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết kèm theo. Tỷ lệ bệnh nhân có phân lập ra vi khuẩn *S. aureus* là 38,6%, tất cả đều được xác định là MRSA (100%). Thời gian nằm viện có trung vị khoảng 12 ngày, phần lớn bệnh nhân ra viện với kết quả điều trị khỏi/đỡ/ổn định (90,0%) (Bảng 1).

3.2. Đặc điểm sử dụng, TDM và hiệu chỉnh liều vancomycin

Nghiên cứu ghi nhận mức liều duy trì ban đầu có trung bình là 55,4 mg/kg/ngày. Sau khi TDM và hiệu chỉnh liều lần 1, mức liều duy trì có xu hướng tăng và dao động hơn với trung bình là 59,3 mg/kg/ngày và độ lệch chuẩn là 16,2 mg/kg/ngày. Thời gian sử dụng vancomycin có trung bình là 9 ngày. Trong toàn bộ thời gian theo dõi, nghiên cứu ghi nhận tổng cộng có 120 mẫu định lượng với trung bình khoảng 1,7 mẫu/bệnh nhân. Đáng chú ý, ở lần định lượng đầu tiên có 41,4% bệnh nhân đạt mục tiêu AUC 400-600 mg·h/L. Sau khi hiệu chỉnh liều lần 1, tỷ lệ này tăng lên đáng kể với 84,3%. Toàn bộ

quá trình điều trị ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân có ít nhất một lần định lượng đạt đích tương đối cao ở mức 92,9% (Bảng 2).

Phân tích Kaplan-Meier nhằm đánh giá khả năng đạt đích AUC tích lũy cho quần thể bệnh nhân dựa trên số lượng còn theo dõi tại mỗi thời điểm cho thấy phần lớn các bệnh nhân đều đạt đích điều trị sau lần định lượng thứ 2 và tối đa đến lần thứ 3. Xét theo thời gian thực tế, tỷ lệ đạt đích tích lũy đã lên tới 80% vào khoảng ngày thứ 5 điều trị với vancomycin (Hình 2).

3.3. Phân tích mối liên quan giữa các yếu tố đến khả năng đạt đích AUC tại lần TDM đầu tiên

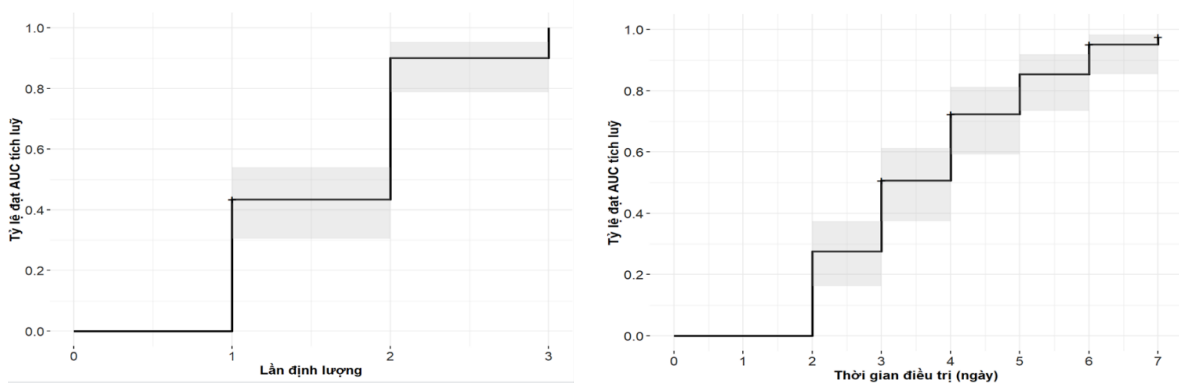
Phân tích cho thấy chức năng thận nền của bệnh nhân tăng 10 mL/phút thì làm tăng nguy cơ dưới ngưỡng điều trị ($AUC < 400 \text{ mg}\cdot\text{h/L}$) với tỷ số OR hiệu chỉnh sau phân tích đa biến là 1,45 (95%CI 1,15 – 1,92). Đồng thời, việc sử dụng liều duy trì ban đầu càng cao thì nguy cơ dưới ngưỡng càng giảm với tỷ số OR hiệu chỉnh là 0,90 (95%CI 0,80 – 0,99) (Bảng 3).

Bảng 1. Đặc điểm quần thể bệnh nhân nghiên cứu

Chỉ tiêu nghiên cứu, cách tính	Kết quả (N = 70)
Nhóm tuổi, n (%)	
Trẻ sơ sinh 0 - < 3 tháng	24 (34,3%)
Sinh non (< 38 tuần)	6
Đủ tháng (≥ 38 tuần)	18
Trẻ 3 tháng - < 1 tuổi	9 (12,9%)
Trẻ 1 tuổi - < 16 tuổi	37 (52,9%)
Giới tính nam, n (%)	42 (60,0%)
Cân nặng (kg), trung vị (tứ phân vị)	9 (4 – 13)
Phân bố bệnh nhân tại các khoa, n (%)	
Hồi sức tích cực Nhi	35 (50,0%)
Sơ sinh	24 (34,3%)
Nhi Tổng hợp	10 (14,3%)
Nhi Hô hấp	1 (1,4%)
Creatinin huyết thanh nền ($\mu\text{mol/L}$), trung vị (tứ phân vị)	39,5 (34,0 - 46,0)
Trẻ sơ sinh (n = 24)	38,0 (31,0 – 42,5)
Trẻ em không phải sơ sinh (n = 46)	54,3 (38,8 – 64,8)
eGFR nền ($\text{mL/phút}/1,73 \text{ m}^2$), trung bình $\pm$ SD	$84,8 \pm 33,4$
Trẻ sơ sinh (n = 24)	41,0 (36,0 – 47,5)
Trẻ em không phải sơ sinh (n = 46)	101,6 (83,4 – 117,4)
Bệnh nhi tăng thanh thải thận, n (%) ($\text{eGFR} \geq 130 \text{ mL/phút}/1,73\text{m}^2$)	7 (10,0%)
Bệnh nhi suy giảm chức năng thận, n (%) ($\text{eGFR} < 50 \text{ mL/phút}/1,73\text{m}^2$)	11 (15,7%)
Đặc điểm nhiễm khuẩn, n (%)	
Nhiễm khuẩn hô hấp	23 (32,9%)
Nhiễm khuẩn hô hấp + Nhiễm khuẩn huyết	22 (31,4%)
Nhiễm khuẩn da, mô mềm	13 (18,6%)
Nhiễm khuẩn da, mô mềm + Nhiễm khuẩn huyết	8 (11,4%)
Nhiễm khuẩn xương khớp + Nhiễm khuẩn huyết	3 (4,3%)
Viêm não/màng não	1 (1,4%)
Bệnh nhân có kết quả nuôi cấy dương tính với <i>S. aureus</i> , n (%)	27 (38,6%)
Tỷ lệ MRSA trong các chủng <i>S. aureus</i> , n (%)	27 (100%)
Tỷ lệ các chủng có MIC vancomycin $\leq 1 \text{ mg/L}$, n (%)	26 (96,3%)
Thời gian nằm viện (ngày), trung vị (tứ phân vị)	12,0 (8,8 – 14,0)
Kết quả điều trị, n (%)	
Khỏi/Đỡ/Ổn định	63 (90,0%)
Không đỡ, chuyển viện	7 (10,0%)

Bảng 2. Đặc điểm sử dụng, TDM và hiệu chỉnh liều vancomycin

Chỉ tiêu nghiên cứu, cách tính	Kết quả
Liều duy trì vancomycin ban đầu (mg/kg/ngày), trung bình $\pm$ SD	55,4 $\pm$ 10,9
Liều duy trì so với khuyến cáo tại bệnh viện, n (%), N = 70	
Thấp hơn	6 (8,6 %)
Phù hợp	54 (77,1%)
Cao hơn	10 (14,3%)
Liều duy trì vancomycin sau hiệu chỉnh theo kết quả TDM lần 1 (mg/kg/ngày), trung bình $\pm$ SD	59,3 $\pm$ 16,2
Thời gian sử dụng vancomycin (ngày), trung bình $\pm$ SD	9,2 $\pm$ 3,0
Số lần định lượng trên mỗi bệnh nhân, trung bình $\pm$ SD	1,7 $\pm$ 0,7
<i>Kết quả TDM lần đầu tiên (N = 70)</i>	
Giá trị AUC (mg·h/L), trung vị (tứ phân vị)	411,4 (348,9 – 523,9)
Phân bố giá trị AUC, n (%)	
< 400 mg·h/L	31 (44,3%)
400 – 600 mg·h/L	29 (41,4%)
> 600 mg·h/L	10 (14,3%)
<i>Kết quả TDM sau hiệu chỉnh liều lần 1 (N = 38)</i>	
Giá trị AUC (mg·h/L), trung vị (tứ phân vị)	460,9 (406,3 – 559,8)
Phân bố giá trị AUC, n (%)	
< 400 mg·h/L	3 (7,9%)
400 – 600 mg·h/L	30 (78,9%)
> 600 mg·h/L	5 (13,2%)
Bệnh nhân đạt đích AUC tích lũy sau hiệu chỉnh liều lần 1, n (%)	59 (84,3%)
Bệnh nhân có ít nhất 1 lần TDM đạt đích AUC, n (%)	65 (92,9%)
Trẻ sơ sinh 0 - < 3 tháng tuổi, N = 24	23 (95,8%)
Trẻ 3 tháng - < 1 tuổi, N = 9	7 (77,8%)
Trẻ 1 tuổi - < 16 tuổi, N = 37	35 (94,6%)



Hình 2. Tỷ lệ đạt đích AUC tích lũy theo các lần định lượng và theo thời gian điều trị (đường: giá trị trung vị, vùng: khoảng tin cậy 95%).

Bảng 3. Yếu tố liên quan đến nguy cơ AUC < 400 so với AUC ≥ 400 mg·h/L

Yếu tố	Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
	OR thô (95%CI)	p	OR hiệu chỉnh (95%CI)	p
Tuổi (tháng)	1,00 (0,99 – 1,02)	0,4		
Giới tính (nam)	1,40 (0,54 – 3,77)	0,5		
Cân nặng (kg)	1,02 (0,97 – 1,07)	0,4		
Creatinin nền (μmol/L)	0,97 (0,93 – 1,01)	0,2		
eGFR nền/10 (mL/phút)	1,23 (1,05 – 1,45)	0,012	1,45 (1,15 – 1,92)	0,004
eGFR ≥ 130 mL/phút	4,44 (0,94 – 32,0)	0,082		
Liều duy trì ban đầu (mg/kg/ngày)	0,98 (0,93 – 1,03)	0,5	0,90 (0,80 – 0,99)	0,046
Liều duy trì thấp hơn so với khuyến cáo bệnh viện	3,56 (0,71 – 26,2)	0,15		
Tình trạng sepsis	1,75 (0,68 – 4,59)	0,3		

Bảng 4. Yếu tố liên quan đến nguy cơ AUC > 600 so với AUC ≤ 600 mg·h/L

Yếu tố	Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
	OR thô (95%CI)	p	OR hiệu chỉnh (95%CI)	p
Tuổi (tháng)	0,99 (0,96 – 1,01)	0,3		
Giới tính (nam)	1,00 (0,26 – 4,26)	> 0,9		
Cân nặng (kg)	0,84 (0,67 – 0,97)	0,058		
Creatinin nền (μmol/L)	1,06 (1,02 – 1,13)	0,024		
eGFR nền/10 (mL/phút)	0,48 (0,28 – 0,69)	< 0,001	0,48 (0,28 – 0,69)	< 0,001
eGFR < 50 mL/phút	16,5 (3,63 – 87,2)	< 0,001		
Liều duy trì ban đầu (mg/kg/ngày)	0,92 (0,85 – 0,99)	0,032		
Liều duy trì cao hơn so với khuyến cáo bệnh viện	19,0 (3,67 – 119,0)	< 0,001		
Tình trạng sepsis	0,23 (0,03 – 1,03)	0,081		
Sử dụng đồng thời aminosid	1,83 (0,42 – 7,29)	0,4		

Ngược lại, đối với nguy cơ vượt ngưỡng điều trị (AUC > 600 mg·h/L), các yếu tố liên quan đến suy giảm chức năng thận như tăng creatinin nền, giảm eGFR đều làm tăng nguy cơ trong phân tích đơn biến. Việc sử dụng liều duy trì ban đầu cao hơn khuyến cáo tại bệnh viện cũng làm tăng nguy cơ vượt ngưỡng điều trị. Tuy nhiên sau khi hiệu chỉnh các yếu tố trong phân tích đa biến, chỉ có eGFR được xác định mối liên quan khi tăng 10 mL/phút với tỷ số OR hiệu chỉnh là 0,48 (95%CI 0,28 – 0,69).

4. Bàn luận

Trong những năm gần đây, các nghiên cứu về ứng dụng mô hình được động học quần thể kết hợp với tối ưu hóa thuật toán ước tính Bayes trong hiệu chỉnh liều vancomycin ngày càng

được triển khai rộng rãi do mang lại nhiều kết quả khả quan về hiệu quả và độ an toàn [10-13]. Đặc biệt, trên đối tượng bệnh nhân nhi, sự khác biệt về đặc điểm dược động học ở nhóm trẻ sơ sinh khiến việc tối ưu hóa liều càng trở nên phức tạp, đòi hỏi các công cụ ước tính AUC chính xác và thuận tiện hơn trong thực hành lâm sàng. Theo tiếp cận này, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ bệnh nhi đạt đích AUC 400 – 600 mg·h/L đã tăng đáng kể từ 41,4% lên 84,3% sau khi hiệu chỉnh liều lần đầu. Xét toàn bộ quá trình theo dõi, có 65 bệnh nhân (92,9%) đạt đích AUC ít nhất 1 lần định lượng. Nghiên cứu không ghi nhận trường hợp nào có tăng creatinin huyết thanh hoặc suy giảm chức năng thận đáng kể sau khi sử dụng thuốc và gặp độc tính trên thận. Kết quả này càng củng cố việc ứng dụng tính toán AUC theo phương pháp Bayes với 1 điểm nồng

độ mang lại hiệu quả cao trong cá thể hóa liệu điều trị vancomycin trên nhóm đối tượng này. Xu hướng kết quả này cũng được ghi nhận tương tự ở một số nghiên cứu ứng dụng phương pháp Bayes trong hiệu chỉnh liều vancomycin cho bệnh nhân nhi tại Việt Nam như bệnh viện Bạch Mai, bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn và bệnh viện Sản Nhi Nghệ An [11-13].

Mặc dù vậy, tỷ lệ đạt mục tiêu ngay lần đầu tiên định lượng với liệu duy trì ban đầu vẫn còn hạn chế, đặt ra yêu cầu cần thiết phải đánh giá các yếu tố có liên quan để thận trọng hơn trong thực hành lâm sàng hoặc phát triển các công cụ dự đoán liều ban đầu chính xác, rút ngắn thời gian đạt đích được động học/dược lực học và cải thiện kết quả điều trị nhiễm khuẩn. Kết quả phân tích trong nghiên cứu cũng ghi nhận chức năng thận có ảnh hưởng đáng kể đến khả năng đạt đích AUC, khi chức năng thận tăng thì nguy cơ dưới ngưỡng điều trị tăng và ngược lại, khi chức năng thận giảm thì tăng nguy cơ vượt ngưỡng điều trị. Điều này phù hợp với đặc điểm dược động học của thuốc là thải trừ qua thận. Yếu tố về sử dụng liệu duy trì ban đầu tăng được ghi nhận làm giảm nguy cơ dưới ngưỡng điều trị. Tuy nhiên cũng cần lưu ý rằng khi liệu duy trì ban đầu cao hơn khuyến cáo tại bệnh viện cũng làm tăng nguy cơ AUC vượt ngưỡng an toàn ($> 600 \text{ mg} \cdot \text{h/L}$). Mặc dù kết quả chỉ được ghi nhận trong phân tích đơn biến, tuy nhiên đây cũng là yếu tố cần lưu ý khi chỉ định điều trị cho bệnh nhân. Cần đặc biệt giám sát chức năng thận trong cả quá trình điều trị cho người bệnh để có biện pháp hiệu chỉnh liều sớm, kịp thời giúp nhằm giảm thiểu nguy cơ độc tính của thuốc. Các yếu tố còn lại bao gồm như tuổi, giới tính, cân nặng, tình trạng sepsis và sử dụng đồng thời aminoglycosid không cho thấy mối liên quan có ý nghĩa, có thể cần các phân tích với cỡ mẫu lớn hơn.

Mặc dù hạn chế với cỡ mẫu nhỏ, tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi cũng tiến hành trên một nhóm bệnh nhân đa dạng độ tuổi, trong đó trẻ sơ sinh chiếm tỷ lệ đáng kể. Các kết quả nghiên cứu phần nào cũng khẳng định tiếp cận hiệu chỉnh liều dựa trên AUC theo ước đoán Bayes có thể ứng dụng hiệu quả ở cả những bệnh nhân có sự biến thiên được động học lớn và thay đổi nhanh

theo sự phát triển của cơ thể [8, 13]. Bên cạnh đó, sự phối hợp giữa bác sĩ điều trị, dược sĩ lâm sàng và điều dưỡng là yếu tố quan trọng giúp quy trình TDM được triển khai hiệu quả. Việc lấy mẫu đúng thời điểm, hiệu chỉnh kịp thời và theo dõi sát nồng độ thuốc đóng vai trò thiết yếu trong đảm bảo chất lượng điều trị và an toàn người bệnh. Nghiên cứu vẫn tồn tại một số hạn chế. Thứ nhất, nghiên cứu chưa có nhóm đối chứng không thực hiện TDM để so sánh hiệu quả và an toàn đối với nhóm TDM. Thứ hai, do cỡ mẫu hạn chế, việc phân tích ảnh hưởng có ý nghĩa của các yếu tố đến khả năng đạt đích còn hạn hẹp. Thứ ba, do đa phần chỉ định điều trị vancomycin theo kinh nghiệm, nghiên cứu không đánh giá khả năng đạt đích AUC/MIC thực tế của vi khuẩn phân lập cũng như đáp ứng lâm sàng ở từng người bệnh. Giá trị MIC giả định 1 mg/L được sử dụng dựa trên phần lớn xét nghiệm MIC của *S. aureus* tại bệnh viện đều $\leq 1 \text{ mg/L}$. Cuối cùng, nghiên cứu chưa tiến hành phân tích sâu hơn về mối liên quan giữa nồng độ thuốc, khả năng đạt đích điều trị cũng như các yếu tố ảnh hưởng khác đến đáp ứng vi sinh và lâm sàng.

5. Kết luận

Nghiên cứu phân tích trên 70 bệnh nhân nhi cho thấy tỷ lệ đạt đích AUC đã tăng đáng kể từ 41,4% lên 84,3% sau lần hiệu chỉnh liều đầu tiên, và có 92,9% bệnh nhân có ít nhất 1 lần định lượng đạt đích. Cần chú ý chức năng thận nền và liệu duy trì ban đầu theo khuyến cáo để nâng cao khả năng đạt đích và góp phần đảm bảo cải thiện hiệu quả điều trị nhiễm khuẩn sớm trên bệnh nhân.

Tài liệu tham khảo

- [1] Ministry of Health, Vancomycin Monograph: Vietnamese National Drug Formulary Science and Technics Publishing House, 2022 (in Vietnamese).
- [2] M. J. Rybak, J. Le, T. P. Lodise, D. P. Levine, J. S. Bradley, C. Liu, B. A. Mueller, M. P. Pai, A. W. Beringer, J. C. Rotschafer 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, Vol. 71 No. 6, 2020, pp. 1361-1364, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa303>.
- [3] E. J. Zasowski, K. P. Murray, T. D. Trinh, N. A. Finch, J. M. Pogue, R. P. Mynatt, M. J. Rybak, Identification of Vancomycin Exposure-Toxicity Thresholds in Hospitalized Patients Receiving Intravenous Vancomycin: Antimicrob Agents Chemother, Vol. 62 No. 1, 2018, <https://doi.org/10.1128/AAC.01684-17>.
- [4] M. A. Fernandez, M. R. Reyes, C. Bastida, D. Soy, A Review of Vancomycin, Gentamicin, and Amikacin Population Pharmacokinetic Models in Neonates and Infants: Clin Pharmacokinet, Vol. 64 No. 1, 2025, pp. 1-25, <https://doi.org/10.1007/s40262-024-01459-z>.
- [5] A. Frymoyer, A. L. Hersh, L. Z. Benet, B. J. Guglielmo, Current Recommended Dosing of Vancomycin for Children with Invasive Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Infections Is Inadequate: Pediatr Infect Dis J, Vol. 28 No. 5, 2009, pp. 398-402, <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181906e40>.
- [6] L. B. Sheiner, S. L. Beal, Bayesian Individualization of Pharmacokinetics: Simple Implementation and Comparison with Non-Bayesian Methods: J Pharm Sci, Vol. 71 No. 12, 1982, pp. 1344-1348, <https://doi.org/10.1002/jps.2600711209>.
- [7] G. J. Schwartz, L. P. Brion, A. Spitzer, The Use of Plasma Creatinine Concentration for Estimating Glomerular Filtration Rate in Infants, Children, and Adolescents: Pediatr Clin North Am, Vol. 34, No. 3, 1987, pp. 571-590, [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(16\)36251-4](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)36251-4).
- [8] Vietnam National Children's Hospital, Technical Procedure for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin, 2022 (in Vietnamese).
- [9] A. Frymoyer, A. L. Hersh, M. H. El-Komy, S. Gaskari, F. Su, D. R. Drover, K. Van Meurs, Association between Vancomycin Trough Concentration and Area Under The Concentration-Time Curve in Neonates: Antimicrob Agents Chemother, Vol. 58 No. 11, 2014, pp. 6454-6461, <https://doi.org/10.1128/AAC.03620-14>.
- [10] J. Le, B. Ngu, J. S. Bradley, W. Murray, A. Nguyen, L. Nguyen, G. L. Romanowski, T. Vo, E. V. Capparelli, Vancomycin Monitoring in Children Using Bayesian Estimation: Ther Drug Monit, Vol. 36 No. 4, 2014, pp. 510-518, <https://doi.org/10.1097/FTD.000000000000039>.
- [11] N. T. Cuc, N. T. P. Thuy, V. D. Hoa, N. H. Anh, N. Q. Cuong, N. V. Hung, C. T. N. Giao, H. H. Linh, Tuan. DN, Individualized Vancomycin Dosing with AUC-based Therapeutic Drug Monitoring (TDM) by The Bayesian Approach in Pediatric Patients at Nghe An Obstetrics and Pediatrics Hospital: Journal of 108 - Clinical Medicine and Pharmacy, Hospital Pharmacy Conference, Vol. 19, Special. Issue, 2024, pp. 146-153, <https://doi.org/10.52389/ydls.v0i0.2292> (in Vietnamese).
- [12] N. T. Dua, L. B. Hai, V. B. Hanh, T. T. T. Thuy, T. T. Long, N. T. H. Thu, B. T. M. Suong, P. T. Linh, P. C. Kien, J. Le et al., Analysis of The Results of Implementing The Monitoring of Vancomycin Concentration in Pediatric Patients Using A Bayesian Approach at Saint Paul General Hospital: Journal of 108 - Clinical Medicine and Pharmacy, Vol. 18-Special issue Oct 2023: Hospital Pharmacy Conference 2023, 2023, pp. 313-319, <https://doi.org/10.52389/ydls.v18idbv.1996> (in Vietnamese).
- [13] T. T. V. Anh, B. T. N. Thuc, N. H. Anh (B), L. T. L. Anh, N. T. Nam, N. T. Minh, N. Q. Hoa, N. H. Anh, D. N. Tuan, V. D. Hoa, Individualized Vancomycin Dosing with AUC-based Therapeutic Drug Monitoring by the Bayesian Approach at Pediatric Center, Bach Mai Hospital: Journal of Pharmaceutical Research & Drug Information, Vol. 13, No. 1, 2022, pp. 8-14 (in Vietnamese).