THEO DÕI NỒNG ĐỘ VÀ HIỆU CHỈNH LIỀU VANCOMYCIN DỰA TRÊN DƯỢC ĐỘNG HỌC QUẦN THỂ

Cập nhật kết quả tại một số bệnh viện

Vũ Đình Hoà

Trung tâm DI&ADR Quốc gia

Trường Đại học Dược Hà Nội.

Hạ Long, 2023

VAN đóng vai trò quan trọng trong điều trị MRSA

Treatment guidelines for severe meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections[a,b].

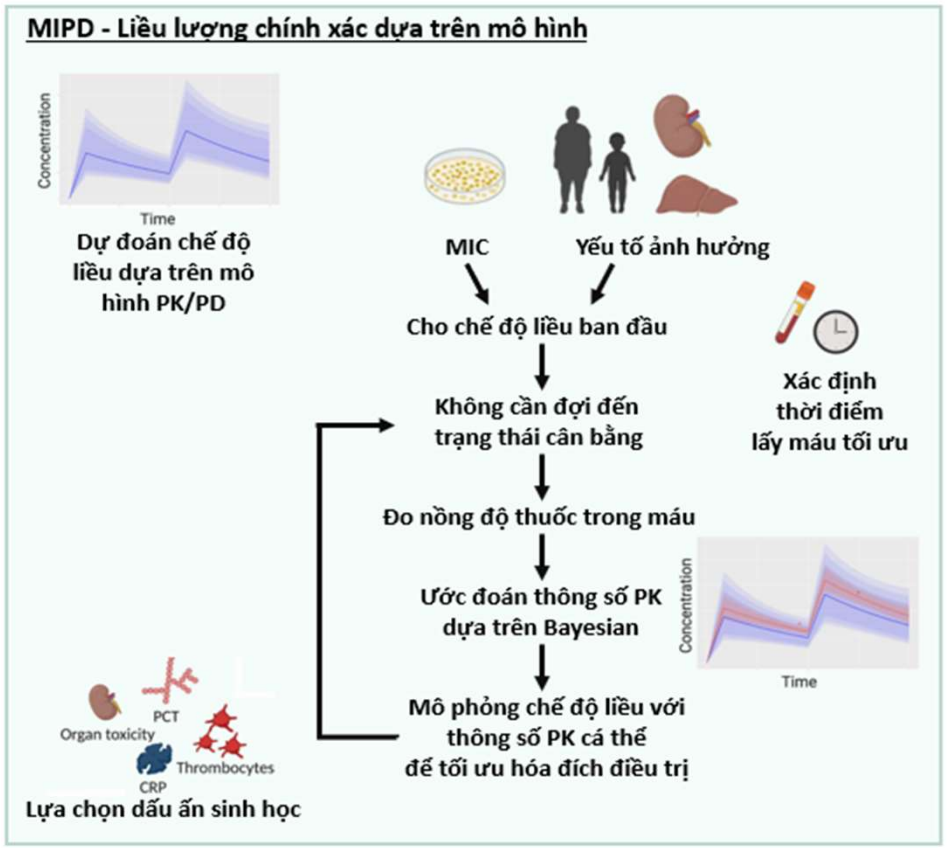
MRSA infection	First-line therapy	Second-line/alternative therapy
Bacteraemia/endocarditis	EMPIRICAL THERAPY Vancomycin: standard option for initial treatment, in particular when: • sepsis is not life-threatening[c] • MIC ≤1 mg/L or unknown Add semisynthetic penicillin to cover MSSA in severe sepsis Daptomycin preferred for first-line initial therapy when: • sepsis is life-threatening • renal impairment • glycopeptide MIC > 1.0 mg/L • previous optimally conducted glycopeptide therapy (check daptomycin MIC)	Change to daptomycin[d] if: • slow response • complicated bacteraemia, relapse or breakthrough MRSA bacteraemia • MIC > 1.0 mg/L Check daptomycin MIC if patient has had previous glycopeptide exposure
VAP/HAP	Linezolid preferred to vancomycin, especially when: • recent vancomycin exposure • vancomycin MIC > 1 mg/L or elevated MIC considered likely • in renal failure	Vancomycin

Int. J. Antimicrob. Agents 2011; 37: 202-209

TDM vs. MIPD (Model-informed precision dosing)

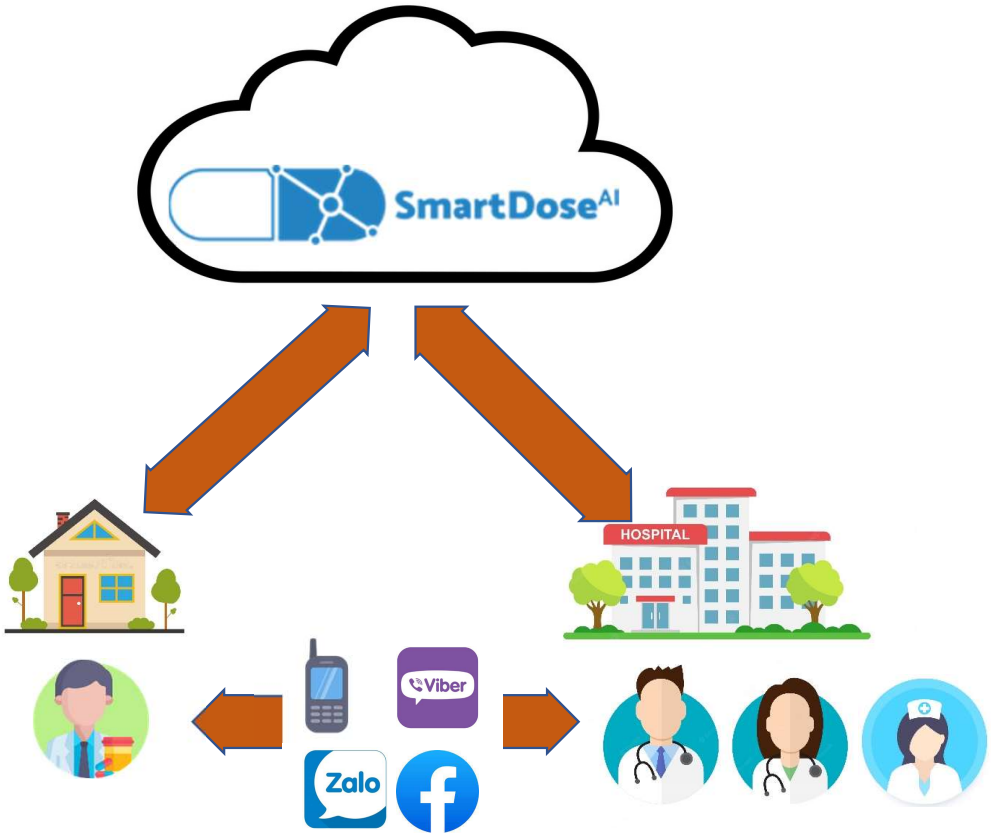
TDM theo nồng độ đáy

TDM theo AUC ước đoán Bayes

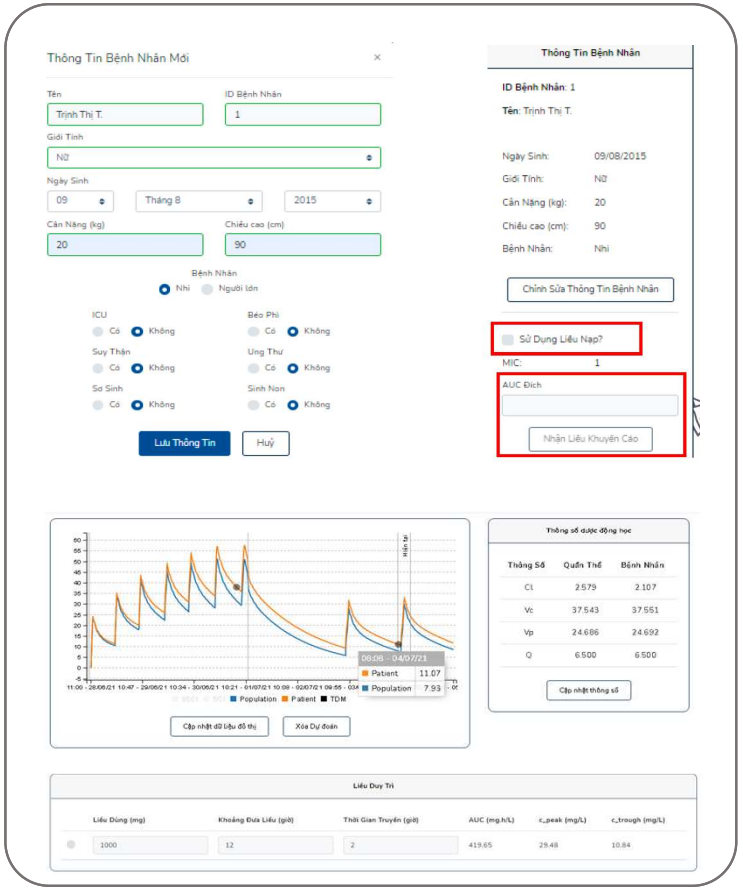


Clin Pharmacol Ther 2021 Apr;109(4):928-941.

MIPD – Phối hợp trong triển khai TDM vancomycin

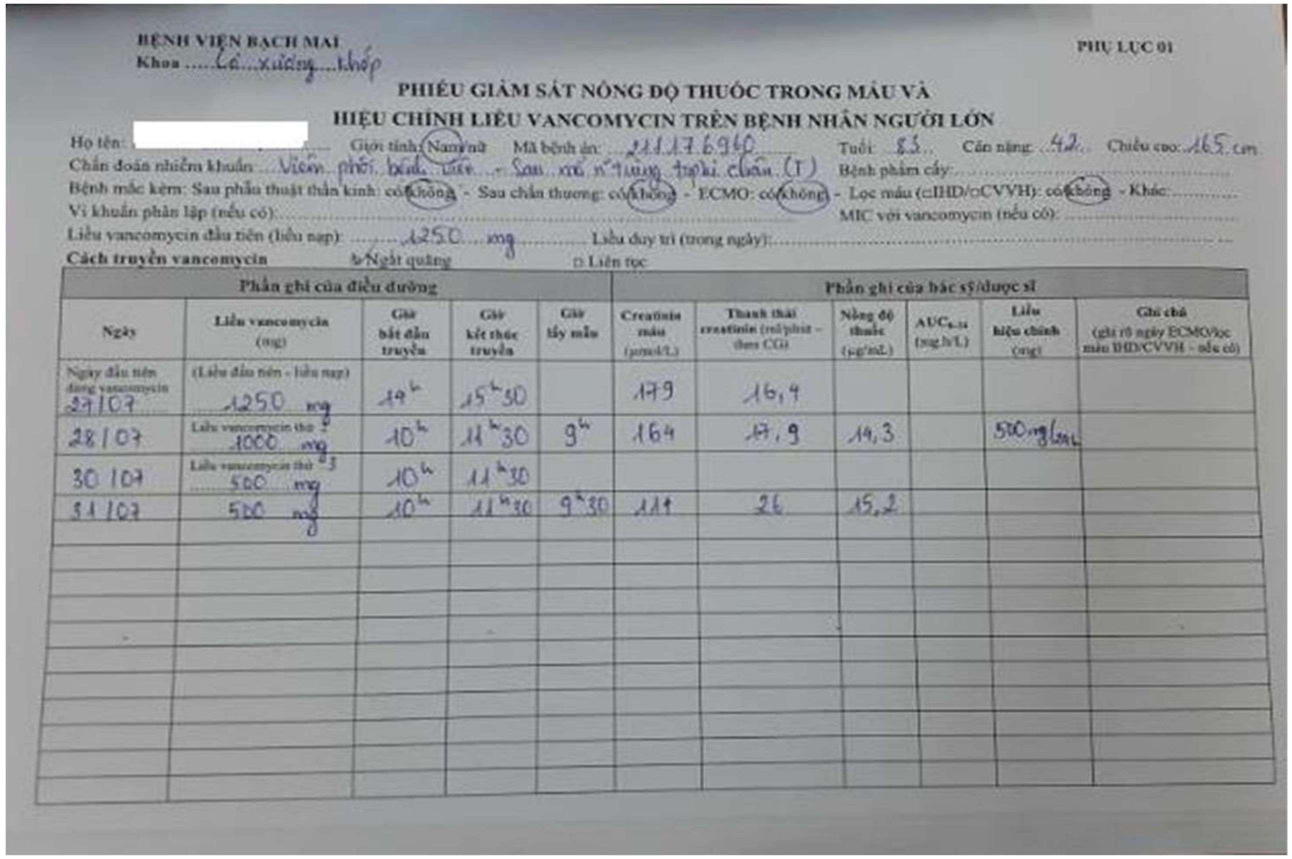


SmartDose.AI



Thực hành TDM VAN theo MIPD

Phối hợp đa ngành: Bác sĩ lập phiếu yêu cầu TDM, Điều dưỡng lấy mẫu máu.



BỆNH VIỆN BẠCH MAI
Khoa: Cơ xương khớp

PHỤ LỤC 01

PHIẾU GIÁM SÁT NỒNG ĐỘ THUỐC TRONG MÁU VÀ
HIỆU CHỈNH LIỀU VANCOMYCIN TRÊN BỆNH NHÂN NGƯỜI LỚN

Họ tên: Giới tính: Nam/nữ Mã bệnh án: 2111176960 Tuổi: 83 Cân nặng: 42 Chiều cao: 165 cm
Chẩn đoán nhiễm khuẩn: Viêm phổi bệnh viện - Sau mổ vết thương trợt chân (T) Bệnh phẩm cấy:
Bệnh mắc kèm: Sau phẫu thuật thần kinh: có/không - Sau chấn thương: có/không - ECMO: có/không - Lọc máu (□IHD/□CVVH): có/không - Khác:
Vi khuẩn phân lập (nếu có): MIC với vancomycin (nếu có):
Liều vancomycin đầu tiên (liều nạp): 1250 mg Liều duy trì (trong ngày):
Cách truyền vancomycin ☑ Ngắt quãng □ Liên tục

Phần ghi của điều dưỡng					Phần ghi của bác sỹ/dược sĩ					
Ngày	Liều vancomycin (mg)	Giờ bắt đầu truyền	Giờ kết thúc truyền	Giờ lấy mẫu	Creatinin máu (µmol/L)	Thanh thải creatinin (ml/phút - theo CG)	Nồng độ thuốc (µg/mL)	AUC_{0-24} (mg.h/L)	Liều hiệu chỉnh (mg)	Ghi chú (ghi rõ ngày ECMO/lọc máu IHD/CVVH - nếu có)
Ngày đầu tiên dùng vancomycin 27/07	(Liều đầu tiên - liều nạp) 1250 mg	14h	15h30		179	16,4				
28/07	Liều vancomycin thứ 2 1000 mg	10h	11h30	9h	164	17,9	14,3		500mg/lần	
30/07	Liều vancomycin thứ 3 500 mg	10h	11h30							
31/07	500 mg	10h	11h30	9h30	111	26	15,2			

Thực hành TDM VAN theo MIPD

Phối hợp đa ngành: Xét nghiệm trả kết qủa, Dược sĩ tính liều và tư vấn.

Thu thập thông tin (thông tin BN, thông tin Vancomycin)

↓

Nhập thông tin vào phần mềm, xác định AUC mục tiêu

↓

Tư vấn cho bác sĩ về liều dùng và theo dõi

↓

Theo dõi tình trạng BN

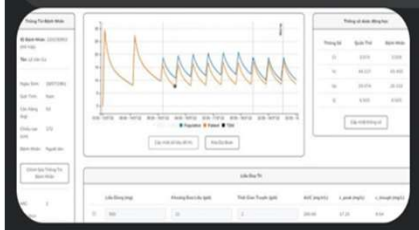
l6:31 15/07/22

Nồng độ Vancomycin 4.4; Creatinin 29
Tăng liều 250mg q8h (8h-16h-23h) (AUC 353)
Theo dõi đáp ứng LS.
Lấy máu ĐL Vancomycin và Creatinin lúc 14h ngày 17/7 (Loan).

15:31 17/07/22

Nồng độ Vancomycin 8.2
BN cắt sốt từ trưa ngày 14/7 đến nay. Nhọt vẫn to, chưa có đầu mủ.
Giữ nguyên liều (AUC 410)
Theo dõi đáp ứng LS.
Note: BN dùng thuốc tự túc nên XN ĐL Vancomycin BS tư vấn thu phí (Loan).

Kính gửi BS Ng[redacted]eo thông tin BS đã xác nhận, bệ[redacted]i chẩn ngày 19/07, bệnh nhân hiện đang duy trì vancomycin liều 500mg mỗi 12h, kết quả định lượng ngày 15/07 là 7,7 ug/mL, cho AUC 285 mg.h/L (thấp hơn so với khoảng mục tiêu 400 - 600). Do vậy đề nghị bác sĩ chỉnh liều cho bệnh nhân lên 1500mg mỗi 24h (AUC ước tính 432), (truyền 1 lần mỗi ngày, liều 1500 truyền trong 2 giờ).
Nếu sáng nay bệnh nhân đã dùng liều 500mg thì tối nay bác sĩ cho bệnh nhân truyền 1000mg lúc 20h. Bắt đầu từ sáng mai duy trì liều 1500mg mỗi 24 giờ.
Kính nhờ bác sĩ định lượng lại vancomycin kèm theo creatinin sau ít nhất 24 giờ chuyển chế độ liều mới (20 - 21/7), có kết quả xin hội chẩn lại DLS. Em xin cảm ơn ạ.



Like Reply 3d 2

MIPD - Áp dụng thực tế

Bệnh viện áp dụng

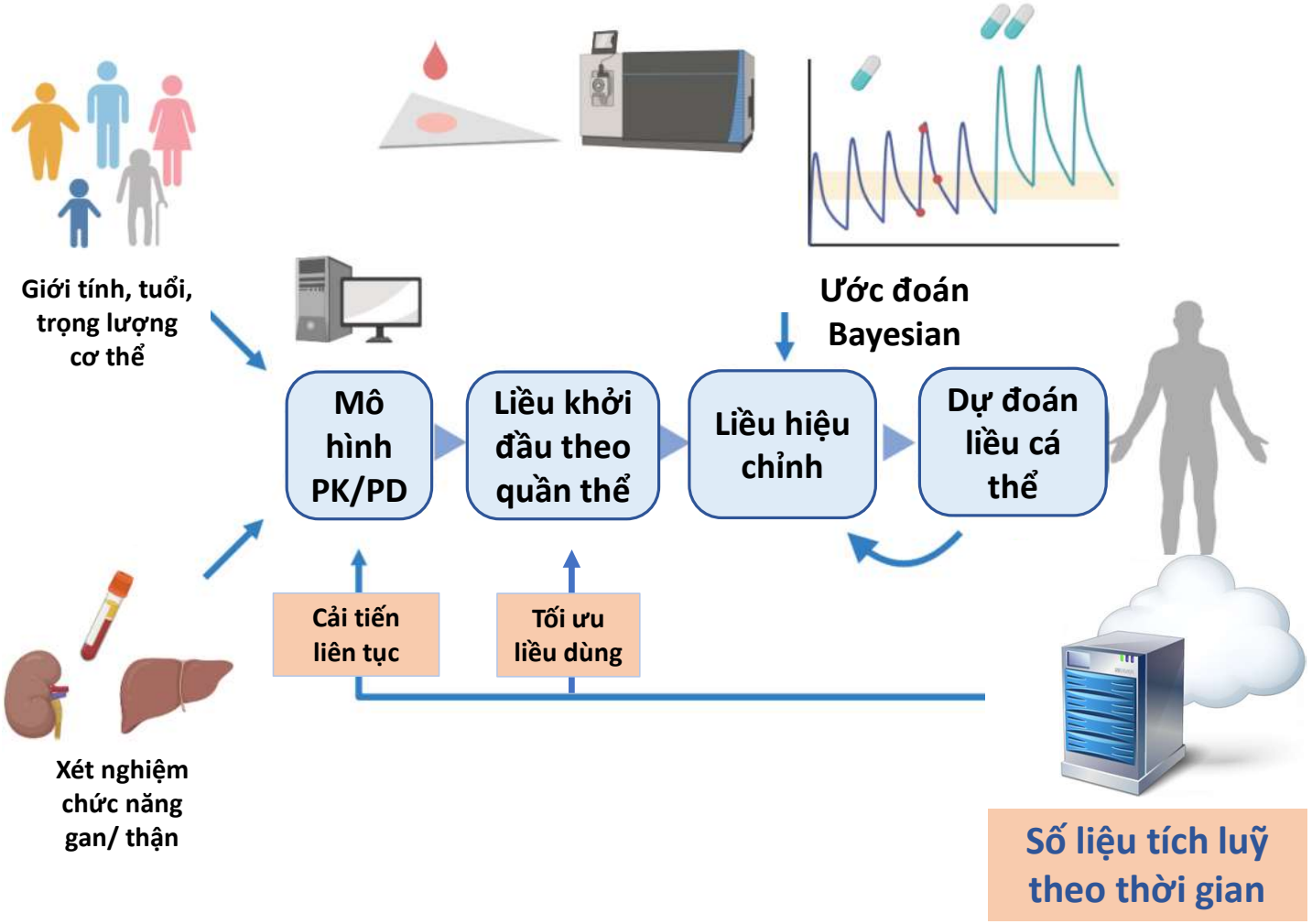
Bệnh viện Bạch Mai
Bệnh viện Sản nhi Nghệ An
Bệnh viện Quốc tế Đồng Nai
Bệnh viện Phụ sản – Nhi Đà Nẵng
Bệnh viện Nhi đồng Thành phố Hồ Chí Minh
Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng
Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới TP Hồ Chí Minh
Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức
Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh
Bệnh viện Nhân dân Gia Định
Bệnh viện Đa khoa quốc tế Vinmec Times City
Bệnh viện Nhi trung Ương
Bệnh viện Đa khoa quốc tế Hải Phòng
Bệnh viện Đa khoa Đức Giang
Bệnh viện Thanh Nhàn
Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch

Đến tháng 6/2023

6000 bệnh nhân

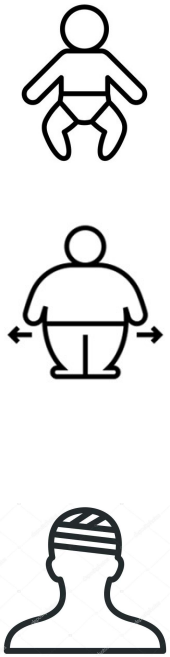
14000 lượt TDM

MIPD – Tối ưu hoá thuật toán tính toán



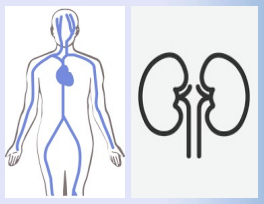
CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol. (2018) 7, 785–787

Tối ưu liều dùng trên quần thể bệnh nhân đặc biệt



Thay đổi Dược động học của vancomycin

Vd CL



Tối ưu hoá liều cho từng nhóm bệnh nhân

DOSE

Cá thể hoá liều trên từng bệnh nhân

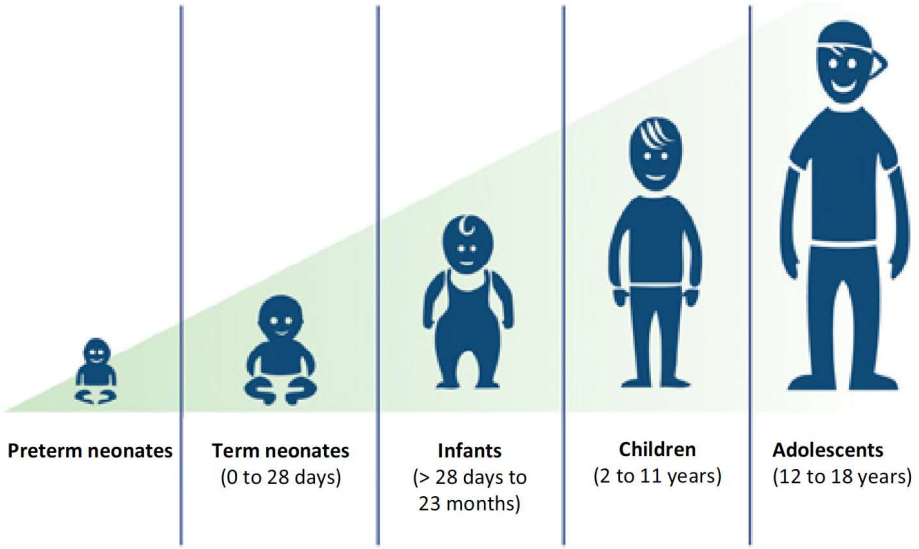
TDM

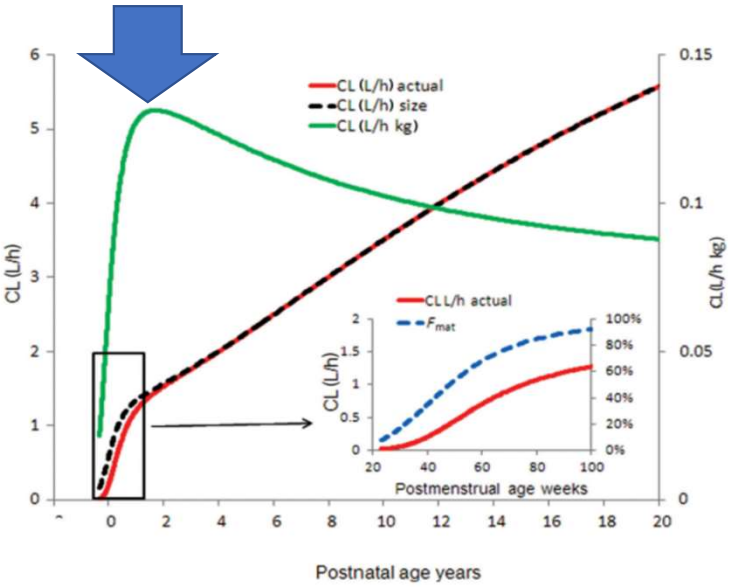
Hiệu quả
An toàn

Thay đổi PK/PD và chế độ liều trên bệnh nhân nhi hồi sức PICU

Vancomycin trên trẻ em

Dược động học





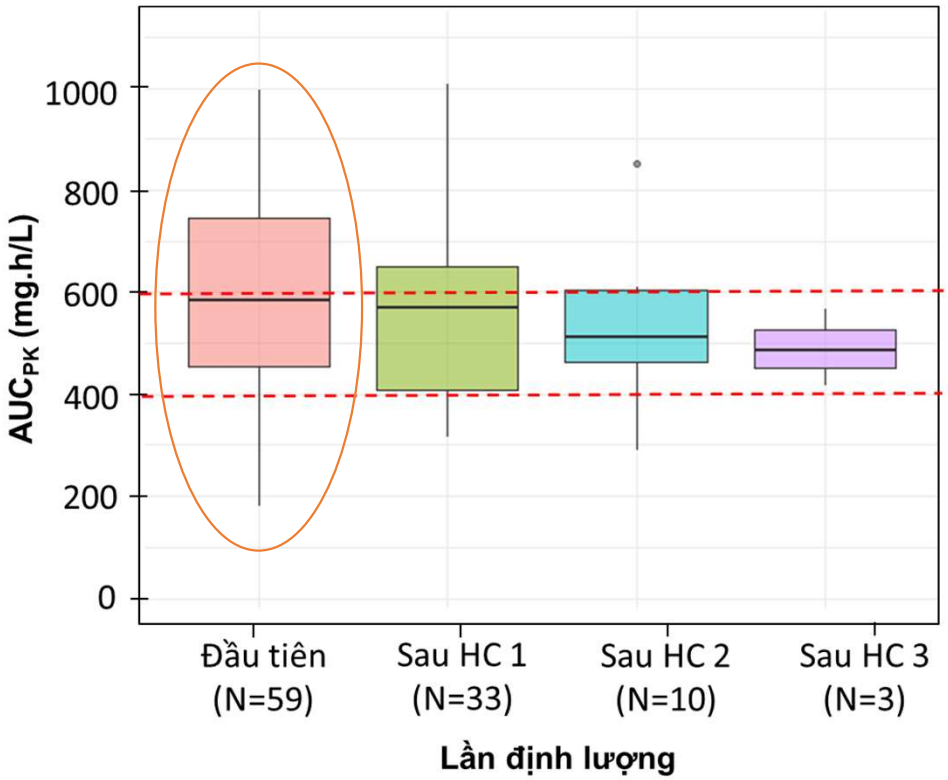
Sự trưởng thành về chức năng thận:

- Trẻ sơ sinh/sinh non: Chức năng thận còn hạn chế
- Khả năng thải trừ (theo thể trọng) cao nhất ở khoảng 1-2 tuổi.

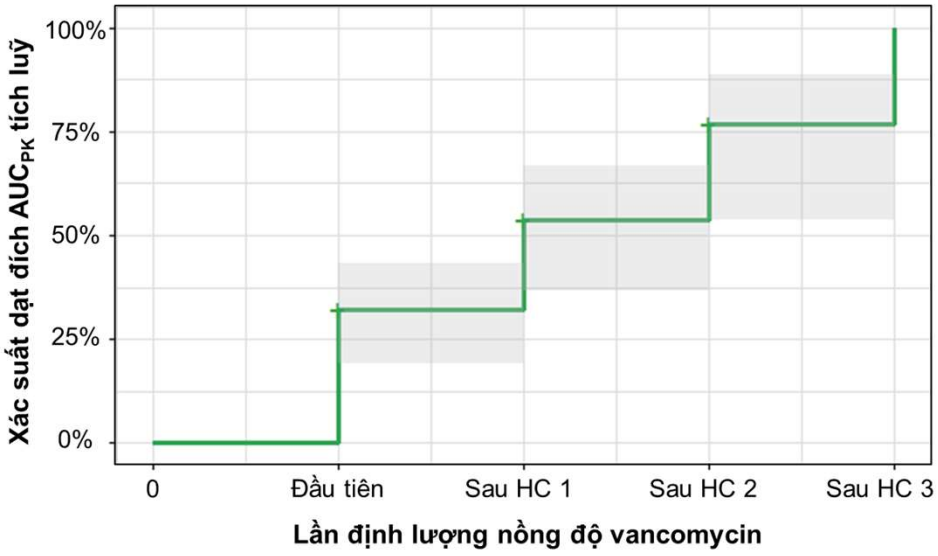
J Pharm Sci. (2013) 102(9):2941-52
Clin Pharmacokinet (2015) 54:1183–1204

Tối ưu liều dùng VAN trên trẻ em

Kết quả nghiên cứu trên bệnh nhân nhi ICU, Bệnh viện Nhi TW



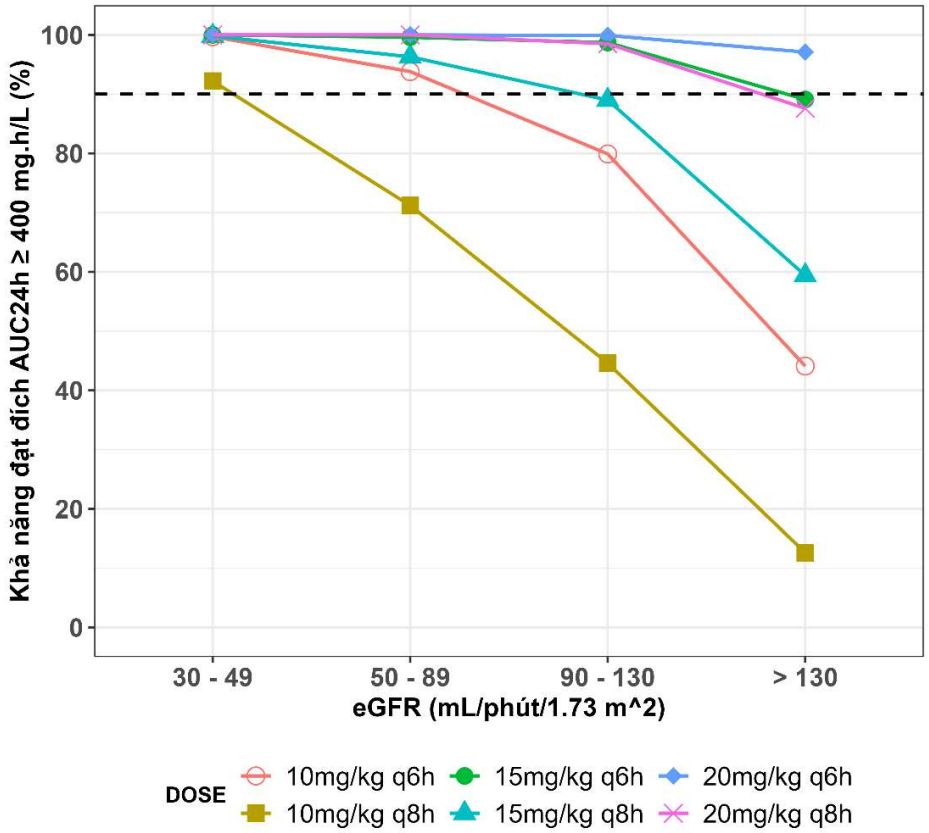
Số BN đạt đích ở lần định lượng đầu tiên	19 (32,2)



Dữ liệu Bệnh viện Nhi Trung ương cung cấp.

Tối ưu liều dùng VAN trên trẻ em

Kết quả nghiên cứu trên bệnh nhân nhi pICU, Bệnh viện Nhi TW



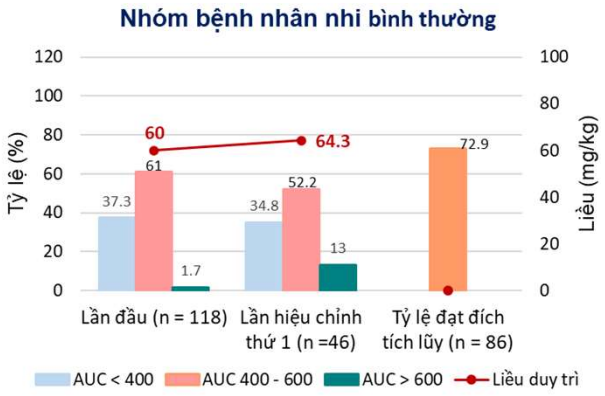
Khả năng đạt đích AUC_{24h} ≥ 400 mg.h/L với các mức liều khác nhau

Liều \ eGFR	30-49	50-89	90-130	>130
10mg/kg q8h	92,2	71,2	44,6	12,6
10mg/kg q6h	99,7	93,8	79,9	44,1
15mg/kg q8h	99,8	96,3	89,0	59,4
15mg/kg q6h	100	99,6	98,7	89,1
20mg/kg q8h	100	100	98,5	87,6
20mg/kg q6h	100	100	99,9	97,1

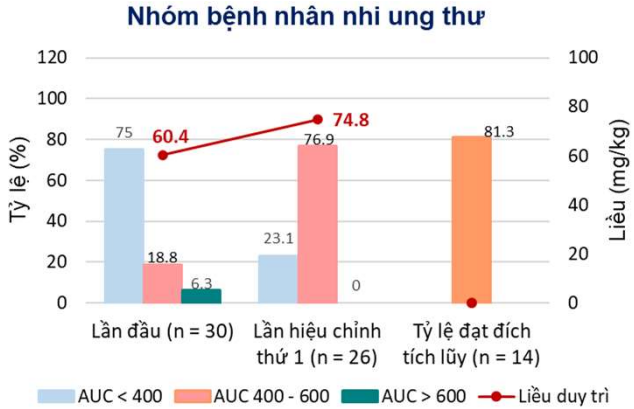
Dữ liệu Bệnh viện Nhi Trung ương cung cấp.

Tối ưu liều dùng VAN trên trẻ em

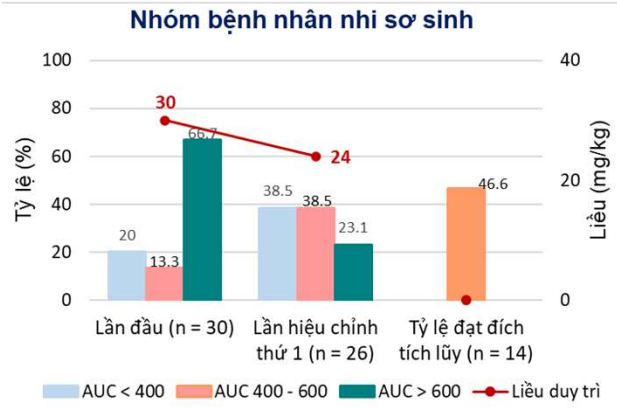
Hiệu chỉnh liều trên bệnh nhi tại Bệnh viện Phụ sản Nhi Đà Nẵng



Liều dùng 60mg/kg/ngày
Đạt đích >60%



Liều dùng 60mg/kg/ngày
Quá thấp
Liều cần tăng 70 – 80 mg/kg/ngày



Liều dùng 30 mg/kg/ngày
Quá cao
Liều tối ưu 24 mg/kg/ngày

Dữ liệu Bệnh viện Phụ sản Nhi Đà nẵng cung cấp.

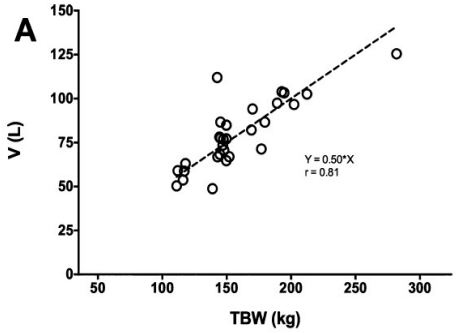
Thay đổi PK/PD và chế độ liều trên bệnh nhân thừa cân

Vancomycin trên bệnh nhân thừa cân

Dược động học

Vd tỷ lệ với thể trọng (TBW):

- Liều nạp khuyến cáo: 20-25mg/kg
- Cần lưu ý dùng đủ liều nạp

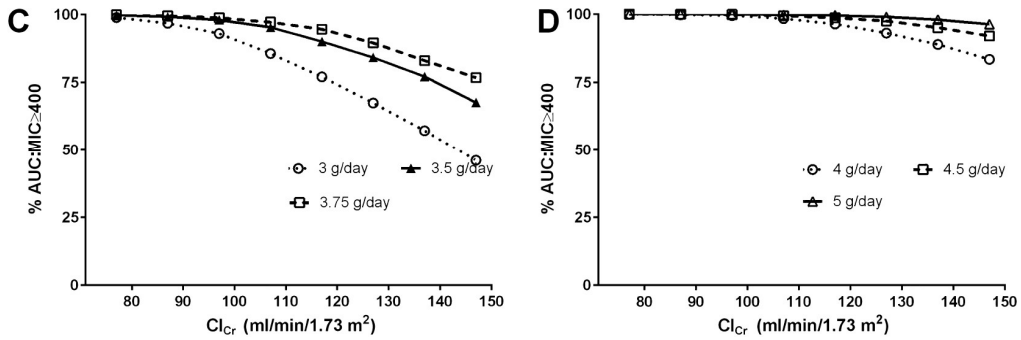


CL tỉ lệ với chức năng thận.

- Liều duy trì theo chức năng thận.
- Liều duy trì khuyến cáo:

Bình thường và ARC: 3000 – 4500g/ngày

Giảm liều tương ứng với bệnh nhân suy thận



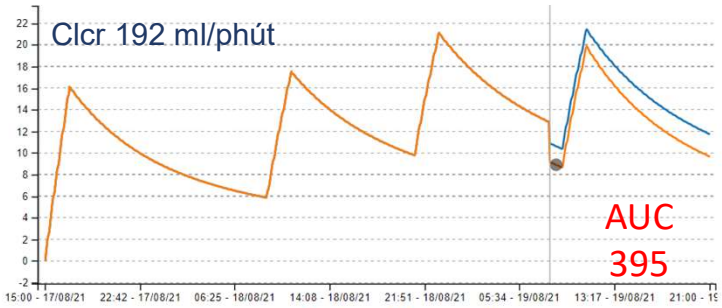
Pharmacotherapy 2015;35(2):127–139

Vancomycin trên bệnh nhân thừa cân

Ca lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai

Bệnh nhân nam 32 tuổi, cân nặng 135 kg, cao180 cm;
BMI 41,7 kg/m2
CLcr: 192 ml/phút (có ARC)
Chẩn đoán: Viêm mô tế bào và phỏng da cẳng chân (P)
Liều VAN:

- Liều nạp 2g (~15mg/kg)
- Duy trì 1500 mg q12h (3 g/ngày)



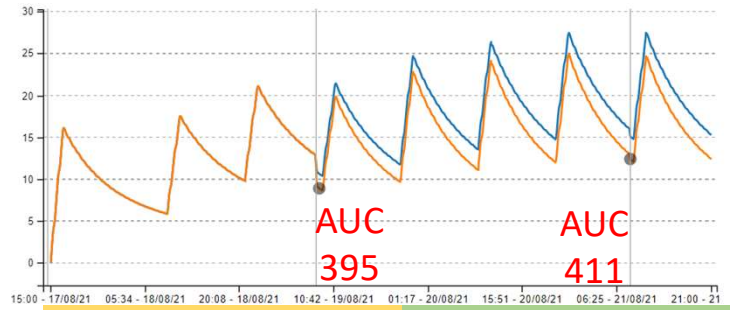
Nạp 2000mg. Duy trì 1500mg q12h

TDM trước liều thứ 4:

- Ctrough 8,9 mg/L; ước tính AUC 395 (hơi thấp)
- Khuyến cáo: tăng liều 1750mg q12h (3,5g/ngày)

TDM trước liều thứ 8:

- Ctrough 12,4 mg/L, ước tính AUC 441 (đạt đích).
- Duy trì liều và điều trị đến khi ra viện



1500mg q12h | 1750mg q12h

Nhận xét: Liều nạp hơi thấp; liều duy trì theo chức năng thận và TDM.

Thông tin Bệnh viện Bạch Mai cung cấp.

Thay đổi PK/PD và chế độ liều trên bệnh nhân chấn thương thần kinh

Vancomycin trên bệnh nhân chấn thương thần kinh

Lưu ý dược động học

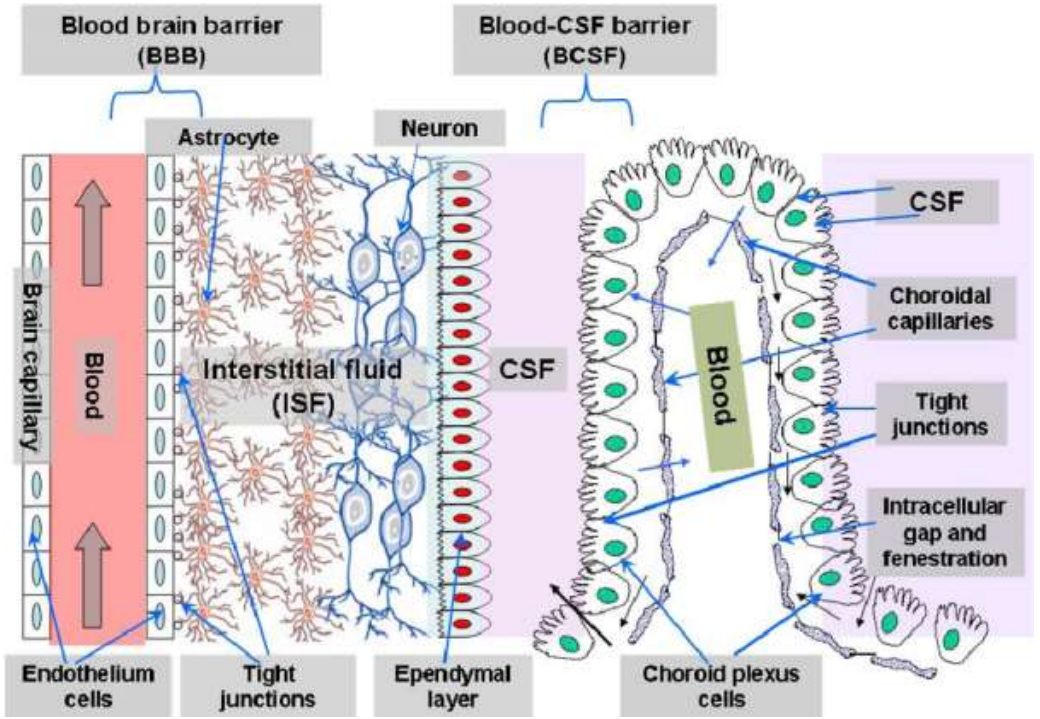
Thường có tăng thanh thải (ARC):

- Thải trừ VAN tăng gấp đôi
- Nồng độ vancomycin trong máu thấp, thường phải tăng liều dùng.

Khả năng thấm của vancomycin vào CFS

- Khi không có viêm: kém (tỉ lệ CFS/máu: <0,13).
- Khi có viêm: tăng (tỉ lệ CFS/máu: 20% - 30%)

=> Cân nhắc liều cao tối đa, **TDM** giám sát nồng độ thuốc.



Clinical Pharmacokinetics volume 56, pages1479–1490 (2017)
Front Pharmacol. 2022 Sep 26;13:1005791

Vancomycin trên bệnh nhân chấn thương thần kinh

Ca lâm sàng, Bệnh viện Việt Đức

BN nam 34 tuổi, 65kg, Hôn mê sau tai nạn giao thông

Chẩn đoán máu tụ dưới màng cứng, dập não 2 bán cầu, chảy máu dưới nhện, viêm phổi. **Điểm ARCTIC:** 6 điểm

16/8 nhập viện, phẫu thuật lấy máu tụ dưới màng cứng, thở máy

Kháng sinh moxifloxacin + vancomycin

20/8 nội khí quản nhiều đờm => 24/8: NKQ nhiều đờm đặc, cấy đờm không có vi khuẩn. TDM Vancomycin, tăng liều.

8/9 BN tự thở, hết sốt

12/9 Dừng thuốc

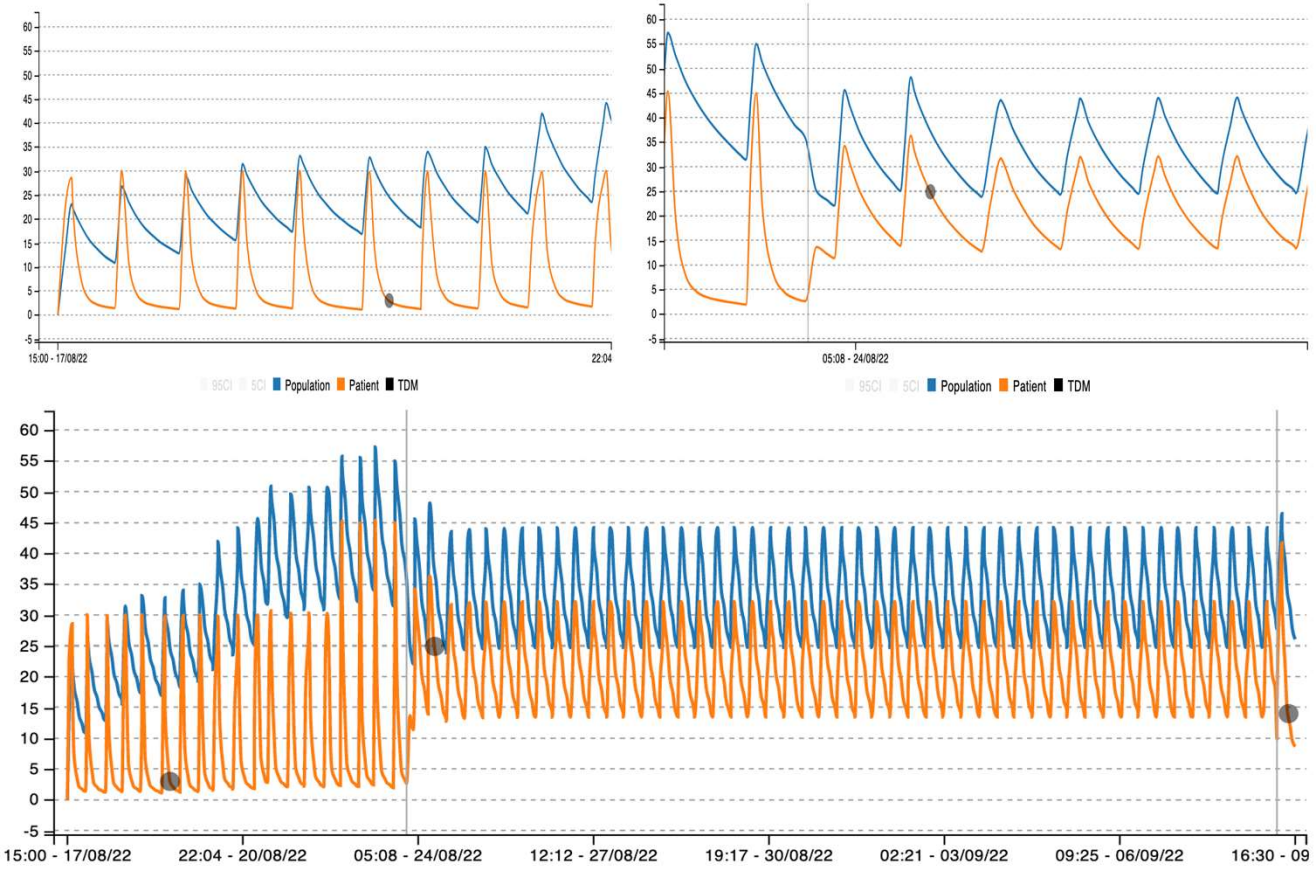
Ngày	Liều VAN	SCr	eGFR	TDM (mg/L)	AUC
16/8		65.57	128.93		
17/8	Nạp 1.5g; 3g/ngày				
19/8	3g/ngày			3	168.3
20/8	4.5g/ngày				
24/8	4.5g/ngày	49.02	172.46	24.9	511.73
9/9	4.5g/ngày	38.86	217.55	14	401.55
11/9	4.5g/ngày	45.93	184.06		
12/9	Dừng thuốc				

Thông tin Bệnh viện Việt Đức cung cấp.

Vancomycin trên bệnh nhân chấn thương thần kinh

Ca lâm sàng, Bệnh viện Việt Đức

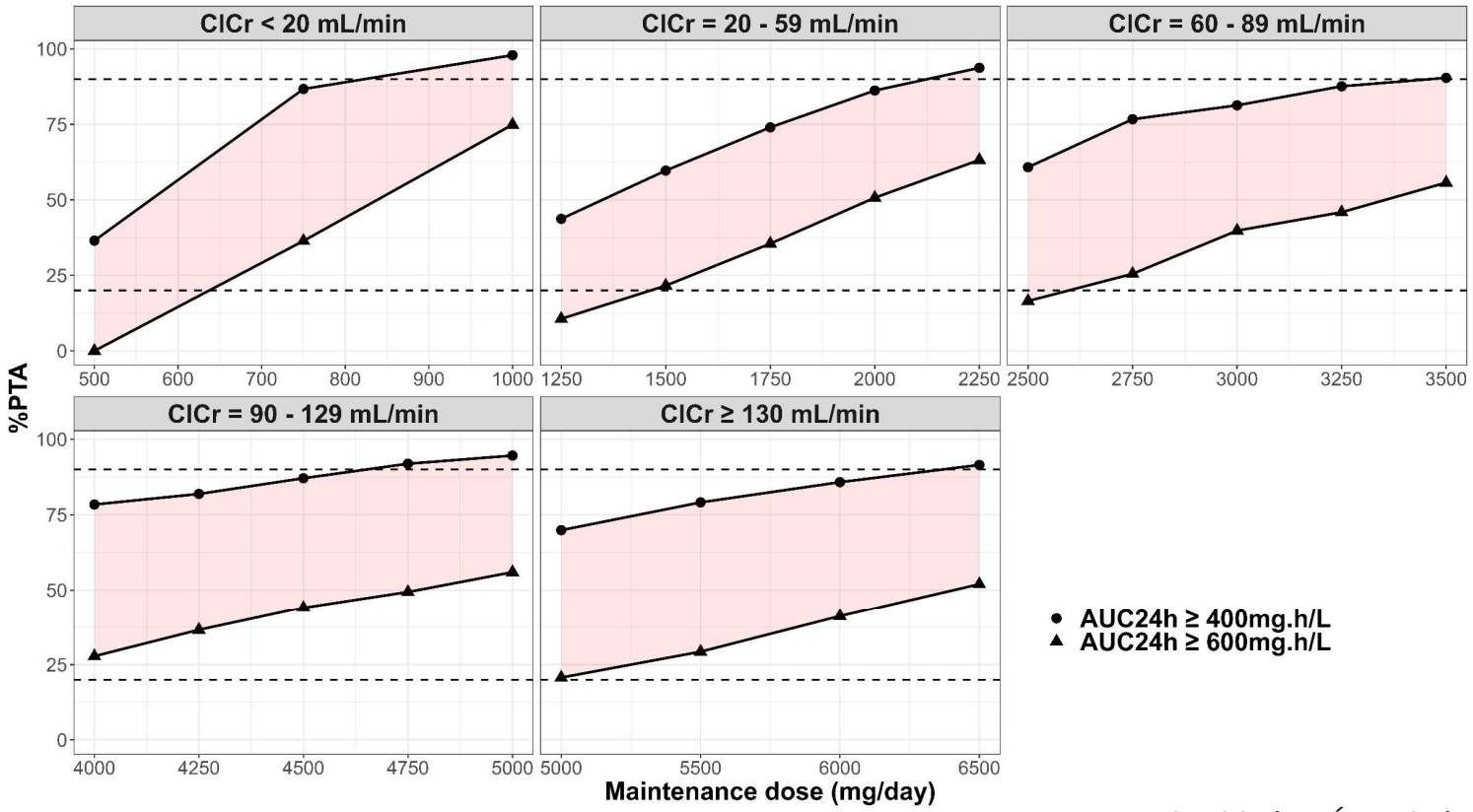
- Nồng độ thuốc rất thấp so với dự đoán theo chức năng thận.
- Liều dùng tăng lên 4,5 g/ngày và điều trị dài ngày.
- Tình trạng tăng thanh thải thận kéo dài suốt quá trình điều trị.



Thông tin từ Bệnh viện Việt Đức.

Tối ưu liều dùng VAN trên bệnh nhân chấn thương thần kinh

Liều dùng tối ưu trên bệnh nhân ngoại thần kinh, Bệnh viện Việt Đức



Khoá luận tốt nghiệp sinh viên Hoàng Hải Linh, 2023.

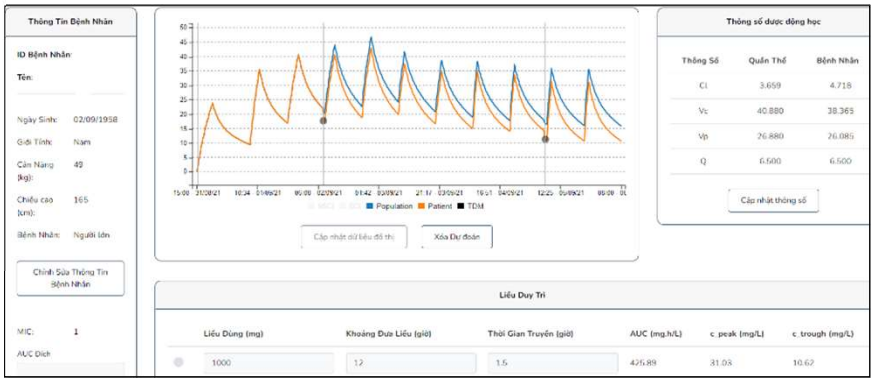
TDM vancomycin vs. độc tính trên thận

TDM Vancomycin Tại Bệnh viện Bạch Mai

Đạt đích nồng độ điều trị*

Giám sát an toàn

Độc tính trên thận?



Trịnh Thị Vân Anh (2020), "Phân tích kết quả hiệu chỉnh liều vancomycin thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu bằng phương pháp ước đoán AUC theo Bayes tại Trung tâm Nhi khoa, Bệnh viện Bạch Mai", Tạp chí Nghiên cứu Dược và Thông tin thuốc, 2, pp 7

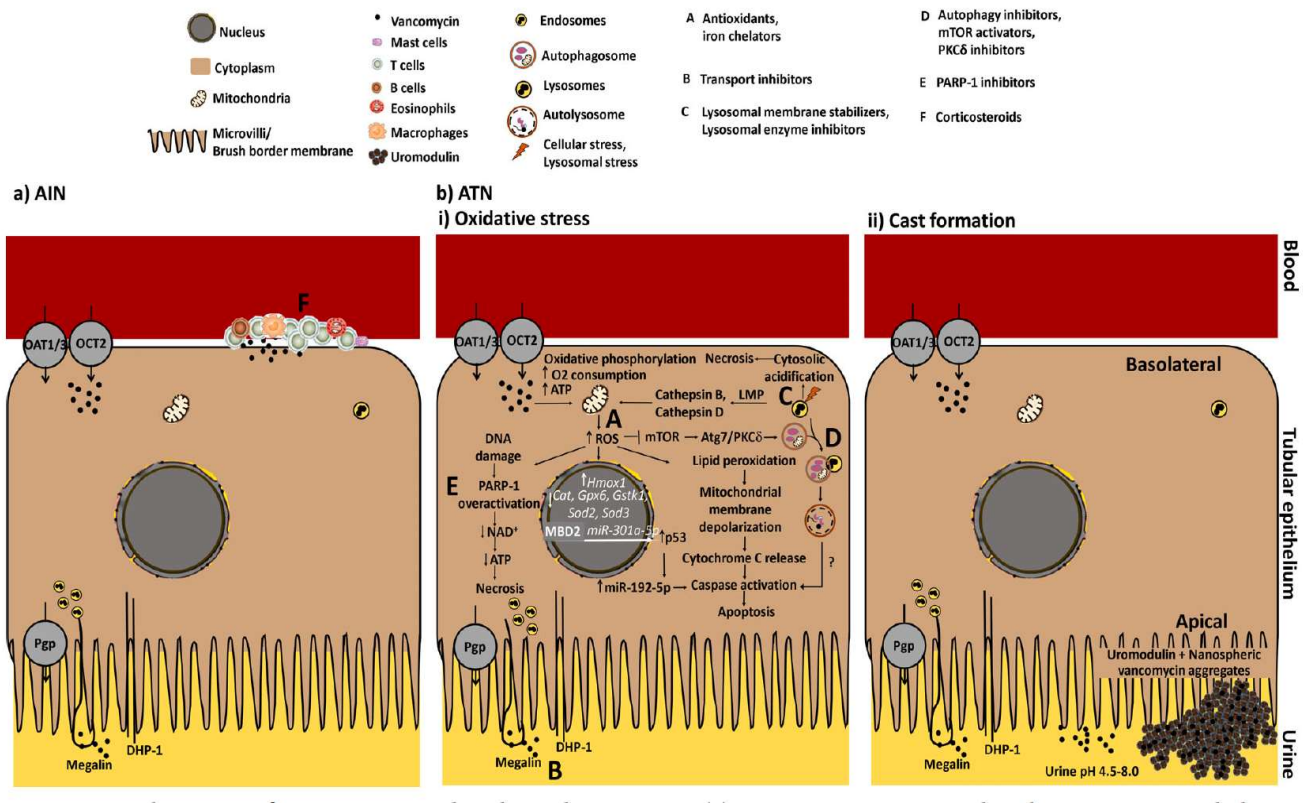
Nguyễn Thị Cúc (2022), "Phân tích kết quả hiệu chỉnh liều vancomycin thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu bằng phương pháp ước đoán AUC theo Bayes trên bệnh nhân người lớp tại Bệnh viện Bạch Mai", Tạp chí Nghiên cứu Dược và Thông tin thuốc,13 (5), pp 1-8

TDM VAN vs. AKI

Lưu ý độc tính của vancomycin

Độc tính trên thận:

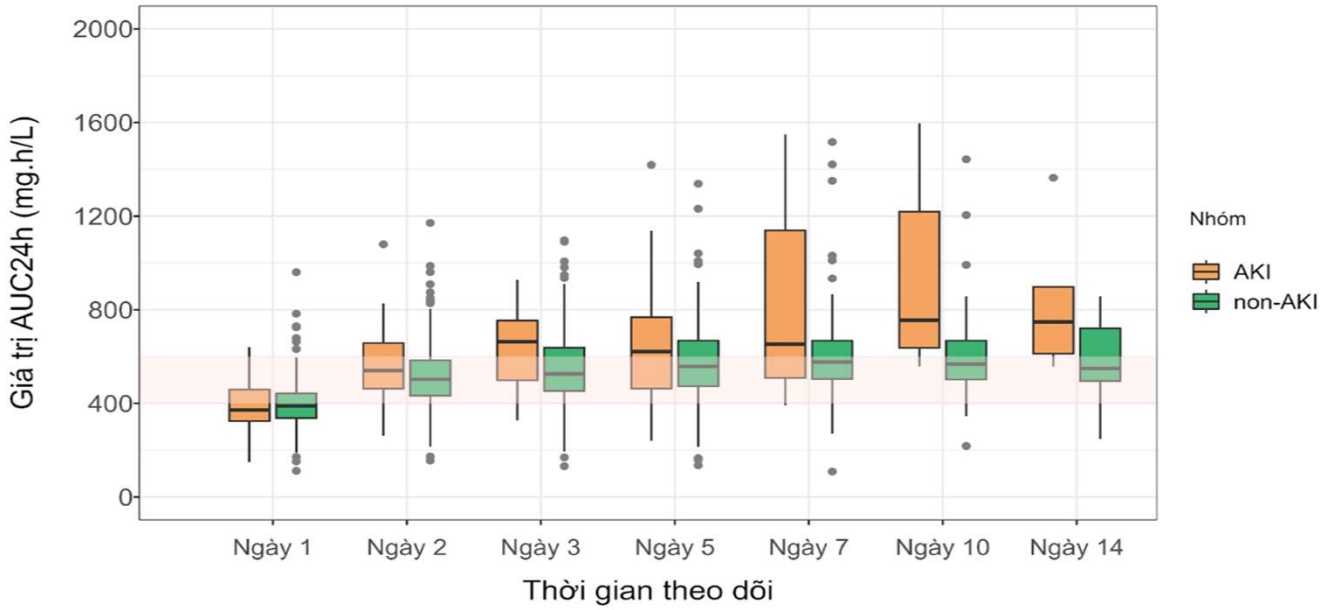
- Cơ chế viêm thận kẽ cấp (ít gặp)
- Cơ chế hoại tử ống thận do tăng oxy hoá và lắng đọng hạt gây tắc nghẽn. Nguy cơ tổn thương phụ thuộc vào liều.



Gwendolyn M. Pais, Pharmacotherapy 2020;40(5):438–454

TDM VAN vs. AKI

Tổng kết dữ liệu từ 622 bệnh nhân TDM vancomycin tại BV Bạch Mai



Bệnh nhân gặp AKI có AUC cao hơn so với các bệnh nhân không gặp AKI.

Khoá luận tốt nghiệp sinh viên Trần Đan Khuê, 2023.

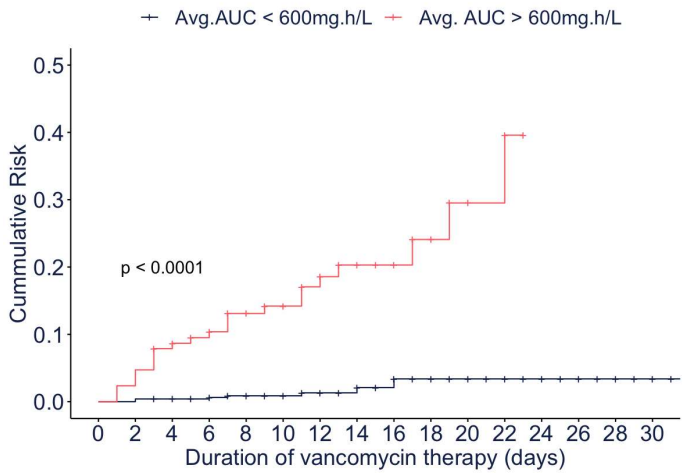
TDM VAN vs. AKI

Tổng kết dữ liệu từ 622 bệnh nhân TDM vancomycin tại BV Bạch Mai

Yếu tố nguy cơ gặp AKI	Phân tích đơn biến HR (95% CI)	p	Phân tích đa biến HR (95% CI)	p
CRCL > 60mL/min	1.65 (0.79 – 3.42)	0.2	2.60 (1.23 – 5.53)	0.012
Sử dụng Furosemide	3.53 (0.5 – 2.5)	<0.001	2.56 (1.24 – 5.28)	0.011
Trung bình AUC24h > 600mg.h/L	14.18 (6.08 – 33.05)	< 0.001	14.24 (5.96 – 34.04)	<0.001

Độc tính trên thận:

- Yếu tố nguy cơ: Clcr>60, furosemid, AUC >600
- Bệnh nhân có AUC>600 có nguy cơ cao gặp AKI. Giám sát nồng độ thuốc giúp tránh AKI và xử trí kịp thời khi có AKI



Khoá luận tốt nghiệp sinh viên Trần Đan Khuê, 2023.

Kết luận

- Giám sát nồng độ vancomycin được khuyến cáo nhằm đảm bảo hiệu quả và độ an toàn trong điều trị
- Phối hợp đa ngành (dược sĩ, bác sĩ, điều dưỡng) đóng vai trò quan trọng để triển khai thành công dịch vụ TDM vancomycin tại đơn vị.
- Liều dùng trên bệnh nhân nhi 60mg/ngày; Bệnh nhân nhi ung thư cần liều cao 80mg/ngày; Bệnh nhi sơ sinh và sinh non liều thấp 24mg/ngày.
- Bệnh nhân béo phì cần lưu ý liều nạp; Bệnh nhân phẫu thuật/chấn thương thần kinh cần đảm bảo liều duy trì cao.
- TDM vancomycin (AUC < 600) giúp tránh và xử trí kịp thời độc tính trên thận.

Xin cảm ơn

Bệnh viện Nhi Trung ương
Nguyễn Thu Hà
Trần Nhật Minh

Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức
Trần Thị Minh Đức

Bệnh viện Bạch Mai
Nguyễn Thu Minh
Nguyễn Thu Hà

Bệnh viện Phụ Sản Nhi Đà Nẵng
Trần Anh Vũ

Trung tâm DI&ADR, Đại học Dược Hà Nội
Vũ Đình Hoà
Nguyễn Hoàng Anh (bé)
Nguyễn Trần Nam Tiến
Nguyễn Thị Cúc
Trần Đan Khuê
Hoàng Hải Linh
Nguyễn Lan Hương

SmartDose team
Đỗ Ngọc Tuấn
Hồ Hải Phong
Dương Thị Hồng Nhung

SmartDose AI
https://smartdose.ai

vudinhhoa@gmail.com

Quizz

Trong giám sát nồng độ vancomycin trong máu, giá trị AUC nào có liên quan đến độc tính cấp trên thận

A. Trên 400
B. Từ 400 – 600
C. Bằng 600
D. Trên 600

Quizz

Với bệnh nhân nào sau đây cần sử dụng liều duy trì vancomycin ở mức cao và kết hợp với giám sát nồng độ thuốc.

A. Bệnh nhân béo phì
B. Bệnh nhân trẻ em
C. Bệnh nhân có phẫu thuật/chấn thương thần kinh
D. Bệnh nhân người lớn.