

MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢ NĂNG ĐẠT ĐÍCH NỒNG ĐỘ ĐÁY VANCOMYCIN TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM MÀNG NÃO PHẾ CẦU Ở TRẺ EM

Đào Hữu Nam, Nguyễn Văn Lâm

Nguyễn Thị Huyền và Đặng Phương Thúy✉

Bệnh viện Nhi Trung ương

Vancomycin là kháng sinh đóng vai trò quan trọng trong điều trị viêm màng não phế cầu. Để có cơ sở khoa học nhằm xây dựng một chế độ liều tối ưu cho nhóm bệnh nhân này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu “Khảo sát nồng độ vancomycin máu và các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng đạt đích trong điều trị viêm màng não phế cầu ở trẻ em”. Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang trên 37 bệnh nhi viêm màng não phế cầu, được theo dõi nồng độ vancomycin tại Trung tâm Bệnh Nhiệt đới, Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 7/2020 đến tháng 7/2022. Tỷ lệ bệnh nhân đạt đích nồng độ đáy lần đầu là 24,3%. Phân tích đơn biến một số yếu tố ảnh hưởng đến khả năng nồng độ đáy dưới ngưỡng điều trị cho thấy nhóm tuổi, chức năng thận, tình trạng sốc khi nhập viện là yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê. Kết luận: Liều vancomycin 60 mg/kg/ngày là không đủ để đạt đích nồng độ đáy ở hầu hết bệnh nhi viêm màng não phế cầu. Bệnh nhân sốc khi nhập viện có nguy cơ nồng độ đáy dưới ngưỡng điều trị thấp hơn bệnh nhân không sốc.

Từ khóa: vancomycin, nồng độ đáy, viêm màng não phế cầu.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm màng não phế cầu là tình trạng bệnh lý gây nên do phế cầu xâm nhập vào màng não với bệnh cảnh lâm sàng chủ yếu là hội chứng nhiễm trùng và hội chứng màng não. Bệnh diễn biến phức tạp, điều trị khó khăn, tỷ lệ tử vong cao, di chứng nặng nề hơn so với các căn nguyên vi khuẩn khác.¹ Trong những thập kỷ qua, tỷ lệ phế cầu kháng penicilin và cephalosporin thế hệ ba ngày càng gia tăng.² Do đó, vancomycin được khuyến cáo đưa vào danh sách kháng sinh theo kinh nghiệm ban đầu cho trẻ trên 1 tháng tuổi nghi ngờ viêm màng não do vi khuẩn.³ Việc sử dụng kháng

sinh đúng, sớm và hiệu quả, với nồng độ kháng sinh đạt đích có ý nghĩa quan trọng trong tiến triển bệnh. Tuy nhiên, vancomycin lại là kháng sinh có khoảng điều trị hẹp và có sự biến thiên lớn về dược động học ở từng cá thể. Điều đó dẫn đến sự khác biệt về nồng độ thuốc trong máu ở các bệnh nhân khi dùng cùng liều. Do vậy, việc theo dõi nồng độ thuốc trong trị liệu được khuyến cáo rộng rãi nhằm tối ưu hóa nồng độ kháng sinh trong máu, nâng cao hiệu quả điều trị, hạn chế tác dụng phụ. Tại Bệnh viện Nhi Trung ương, quy trình theo dõi nồng độ vancomycin bắt đầu được triển khai từ tháng 07/2020.⁴ Để có cơ sở khoa học nhằm xây dựng một chế độ liều tối ưu cho các bệnh nhi viêm màng não phế cầu, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: “Khảo sát nồng độ vancomycin máu và các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng đạt đích trong điều trị viêm màng não do phế cầu ở trẻ em”.

Tác giả liên hệ: Đặng Phương Thúy

Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: Dangphuongthuyhmu@gmail.com

Ngày nhận: 04/11/2022

Ngày được chấp nhận: 26/11/2022

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nghiên cứu tiến hành trên các bệnh nhi từ 1 tháng đến 16 tuổi điều trị tại Trung tâm Bệnh nhiệt đới - Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 7/2020 đến tháng 7/2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn

+ Chẩn đoán xác định viêm màng não mủ và có kết quả nuôi cấy máu hoặc dịch não tủy hoặc PCR dịch não tủy phẩy cầu dương tính.

+ Sử dụng vancomycin trên 48 giờ và được theo dõi nồng độ vancomycin trong quá trình sử dụng.

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh án không tiếp cận được trong thời gian thực hiện nghiên cứu.

2. Phương pháp

Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang. Các dữ liệu về sử dụng và theo dõi nồng độ thuốc trong máu được đối chiếu với thông tin “Quy trình kỹ thuật theo dõi nồng độ vancomycin trong máu” của bệnh viện.⁴ Quy trình này được xây dựng dựa trên nguyên tắc giám sát nồng độ đáy vancomycin (nồng độ thuốc đo vào thời điểm 30 phút trước khi tiêm liều thứ 4 ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, trước liều thứ 2 ở bệnh nhân suy thận). Căn cứ trên các khuyến cáo về ngưỡng nồng độ đáy của Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ năm 2020, đích nồng độ đáy với bệnh nhi nhiễm khuẩn thần kinh trung ương như viêm màng não phẩy cầu được xác định là 10 - 15 mg/L.⁵

Các biến số nghiên cứu bao gồm:

Đặc điểm nhân khẩu học.

Đặc điểm vi sinh của vi khuẩn phân lập được.

Tình trạng bệnh nhân tại thời điểm bắt đầu sử dụng vancomycin (chức năng thận, creatinin, sốc, thở máy, can thiệp ngoại khoa). Trong đó, giá trị mức lọc cầu thận ước tính

(eGFR) theo công thức Schwartz. Bệnh nhân có tăng thanh thải thận nếu giá trị eGFR \geq 130 mL/phút/1,73m².

Các thuốc dùng kèm có độc tính với thận (bao gồm kháng sinh nhóm aminoglycosid, lợi tiểu furosemid, thuốc vận mạch, amphotericin B, piperacilin/ tazobactam, acyclovir...).

Liều vancomycin ban đầu và những thay đổi trong toàn bộ quá trình điều trị, thời gian sử dụng, kết quả nồng độ đáy qua các lần định lượng.

Để phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ đáy vancomycin trong lần định lượng đầu tiên, chúng tôi so sánh một số chỉ tiêu giữa 2 nhóm có kết quả định lượng $<$ 10 mg/L và \geq 10 mg/L. Việc lựa chọn các yếu tố đưa vào phân tích được dựa trên tổng kết từ y văn và tính sẵn có của dữ liệu thu nhập trong nghiên cứu bao gồm: Giới, cân nặng, nhóm tuổi (1 đến 24 tháng và trên 2 tuổi), albumin máu, chức năng thận tại thời điểm bắt đầu sử dụng vancomycin (nồng độ creatinin, eGFR, có/không tăng thanh thải thận), thuốc dùng kèm (có/ không sử dụng đồng thời từ 3 thuốc có độc với thận), có/ không tình trạng sốc phải dùng vận mạch.

Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và làm sạch trên Microsoft Excel. Xử lý và trình bày kết quả bằng SPSS Statistic 22. Phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến được thực hiện với mục đích tìm hiểu các yếu tố có liên quan đến khả năng đạt nồng độ đáy mục tiêu của bệnh nhân. Phân tích đa biến được thực hiện trên các yếu tố có $p <$ 0,05 trong phân tích đơn biến.

3. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài đã được thông qua Hội đồng khoa học của Bệnh viện Nhi Trung ương. Nghiên cứu chỉ nhằm phục vụ nâng cao hiệu quả khám chữa bệnh cho bệnh nhân.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Nghiên cứu thu thập số liệu trên 37 bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ với các đặc điểm chính được trình bày trong Bảng 1

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Kết quả (n = 37)
Tuổi (tháng), trung vị (tứ phân vị)	17 (6 - 39)
Nhóm tuổi, n (%)	
1 - 24 tháng	19 (51,4)
>2 tuổi	18 (48,6)
Giới (nam), n (%)	21 (56,8)
Cân nặng (kg), trung vị (tứ phân vị)	10,0 (7,0 - 14,5)
Sử dụng thuốc dùng kèm độc tính với thận, n (%)	
< 3 thuốc	29 (78,4)
≥ 3 thuốc	8 (21,6)
Bệnh nhân có sốc khi nhập viện, n (%)	11 (29,7)
Bệnh nhân phải thở máy, n (%)	16 (43,2)
Bệnh nhân phải can thiệp ngoại khoa, n (%)	13 (35,1)
Số BN có kết quả nuôi cấy phế cầu dương tính, n (%)	14 (37,8)
Nhạy cảm với ceftriaxone, n (%)	6 (42,9)
Nhạy cảm với vancomycin, n (%)	14 (100)

Bệnh nhân có tuổi trung vị là 17 tháng. Trẻ nam chiếm 56,8%. Có 51,4% thuộc độ tuổi từ 1 - 24 tháng. 11 (29,7 %) bệnh nhân có tình trạng sốc nhiễm khuẩn khi nhập viện. Tất cả bệnh nhân đều được chỉ định nuôi cấy tìm vi

khẩn trong máu và dịch não tủy. 14 trường hợp (chiếm 37,8%) phân lập được phế cầu. Tất cả đều còn nhạy cảm vancomycin với nồng độ ức chế tối thiểu là 0,5.

Bảng 2. Đặc điểm chức năng thận của bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Kết quả (n = 36)
Nồng độ Creatinin huyết thanh nền ($\mu\text{mol/l}$), trung bình \pm SD	36,5 \pm 10,7
eGFR nền ($\text{mL/phút}/1,73\text{m}^2$), trung bình \pm SD	113,3 \pm 35,3
eGFR \leq 60, n (%)	2 (5,6)
60 < eGFR < 130, n (%)	23 (63,9)
eGFR \geq 130, n (%)	11 (30,6)

36/37 bệnh nhân của mẫu nghiên cứu được đánh giá chức năng thận nền trước khi dùng vancomycin. Mức lọc cầu thận ước tính của

quần thể bệnh nhân tương có giá trị trung bình 113 ml/phút/1,73m²; 30,6% trường hợp được xác định là tăng thanh thải thận.

2. Đặc điểm sử dụng và giám sát vancomycin

Bảng 3. Đặc điểm sử dụng và giám sát vancomycin

Chỉ tiêu nghiên cứu		Kết quả
Bệnh nhân được chỉ định liều nạp, n (%)		0 (0)
Liều ban đầu (mg/kg/ngày), trung vị (tứ phân vị)		60
Khoảng đưa liều, n (%)	6 giờ	4 (10,8)
	8 giờ	32 (86,5)
	12 giờ	1 (2,7)
Thời gian dùng vancomycin (ngày), trung vị (tứ phân vị)		21 (14 - 29,5)
Thời gian từ khi bắt đầu sử dụng vancomycin tới khi lấy mẫu định lượng (giờ), trung vị (tứ phân vị)		33,5 (23,5 - 53,0)
Số lần định lượng trên mỗi BN, trung vị (tứ phân vị)		3 (2 - 3)
Phân bố Ctrough ở lần định lượng đầu, n (%)	< 10 mg/L	21 (56,8)
	10 - 15 mg/L	9 (24,3)
	>15 mg/L	7 (18,9)
Số bệnh nhân có ít nhất 1 lần đạt đích, n (%)		22 (59,5)
Thời gian cần thiết để bệnh nhân đạt nồng độ đích (ngày), trung vị (tứ phân vị)		3 (2 - 5,5)

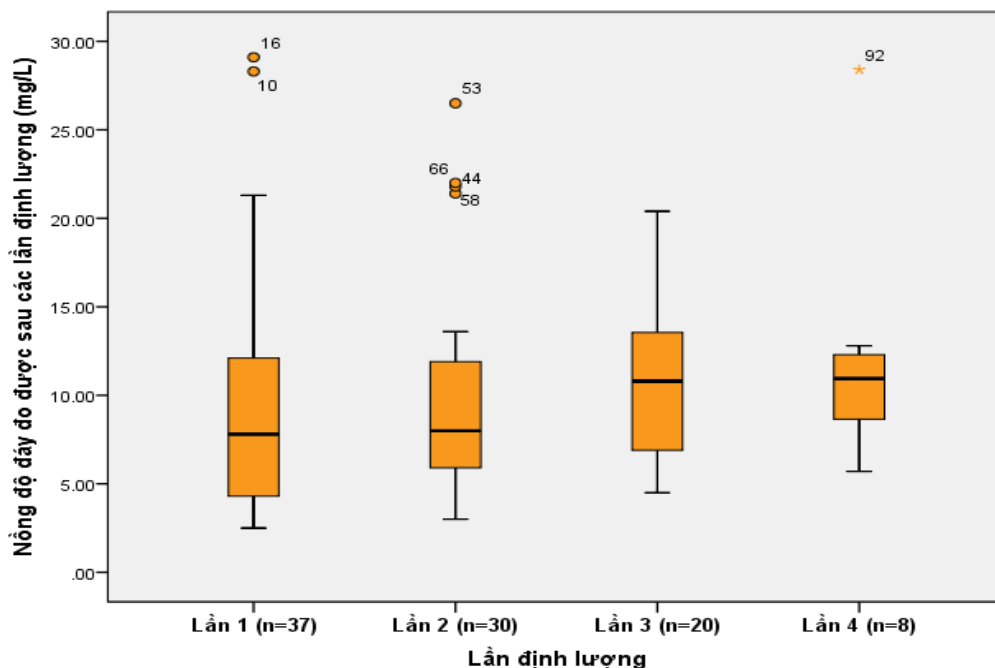
Trong nghiên cứu không có bệnh nhân nào được chỉ định liều nạp. Liều duy trì ban đầu tương đối đồng nhất ở mức 60 mg/kg/ngày với khoảng đưa liều mỗi 8 giờ ở hầu hết các bệnh nhân (86,5%). Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ đáy đạt đích ngay lần đầu định lượng là 24,3%. Chỉ có 22 bệnh nhân (59,5%) có ít nhất một lần đạt đích.

Trong lần định lượng đầu tiên, bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu có Ctrough tương đối thấp (7,8 (4,3 - 12,6) mg/L). Sau khi chỉnh liều, kết quả các lần định lượng sau có giá trị trung vị tăng dần từ 8,0 (5,8 - 12,0) ở lần thứ 2 đến 10,8 (6,9 - 14,1) ở lần thứ 3 và lần 4 là 11,0

(8,2 - 12,6).

3. Các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng đạt đích nồng độ đáy trong lần định lượng đầu tiên

Để phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ đáy vancomycin trong lần định lượng đầu tiên, chúng tôi so sánh một số chỉ tiêu giữa 2 nhóm có kết quả định lượng < 10 mg/L và ≥ 10 mg/L (bảng 4). Phân tích đơn biến, các yếu tố ghi nhận có ảnh hưởng đến nguy cơ nồng độ đáy dưới ngưỡng điều trị là nhóm tuổi, eGFR nền, tăng thanh thải thận, tình trạng sốc khi nhập viện. Cụ thể, nguy cơ nồng độ đáy dưới ngưỡng điều trị ở bệnh nhân > 2 tuổi cao gấp



Biểu đồ 1. Kết quả nồng độ đáy sau các lần định lượng

6 lần so với nhóm ≤ 2 tuổi; bệnh nhân có tăng thanh thải thận gấp 12,73 lần bệnh nhân không tăng thanh thải thận. Nguy cơ này ở nhóm có sốc khi nhập viện bằng 17% so với nhóm không có sốc và tăng lên 3% khi mức lọc cầu thận tăng lên 1 ml/phút/1,73m². Phân tích đa biến

được thực hiện trên các yếu tố ghi nhận có ảnh hưởng trong phân tích đơn biến. Kết quả cho thấy chỉ có tình trạng sốc khi nhập viện là yếu tố bảo vệ có ý nghĩa thống kê đến khả năng nồng độ đáy dưới ngưỡng điều trị.

Bảng 4. Phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến việc nồng độ đáy dưới ngưỡng điều trị

Yếu tố ảnh hưởng	Ctough ≥ 10 mg/L (n = 16)	Ctough < 10 mg/L (n = 21)	Phân tích đơn biến	Phân tích đa biến	p	
			OR (95%CI)	OR (95%CI)		
Tuổi	≤ 2 tuổi	12 (75,0)	7 (33,3)	1	1	0,244
	> 2 tuổi	4 (25,0)	14 (66,7)	6,00 (1,41 - 25,59)	2,93 (0,48 - 17,91)	
Giới nam, n (%)	11 (68,8)	10 (47,6)	2,42 (0,62 - 9,43)			
Cân nặng (kg)	9,3 (7,1 - 13,0)	11,5 (6,9 - 16,8)	1,02 (0,95 - 1,09)			

Albumin máu (g/L)	34,0 ± 5,0	34,4 ± 5,2	1,017 (0,88 - 1,17)		
Yếu tố ảnh hưởng	Ctrough ≥ 10mg/L (n = 16)	Ctrough < 10 mg/L (n = 21)	Phân tích đơn biến OR (95%CI)	Phân tích đa biến OR (95%CI)	p
Nồng độ creatinine nền (mmol/L)	38,7 ± 11,2	34,9 ± 10,3	0,97 (0,91 - 1,03)		
eGFR (mL/phút/1,7 3m ²)	95,9 ± 30,4	125,7 ± 33,8	1,03 (1,01 - 1,06)	1,02 (0,99 - 1,05)	0,171
Bệnh nhân tăng thanh thải thận	1 (6,3)	10 (47,6)	12,73 (1,41 - 115,11)		
Dùng kèm ≥ 3 thuốc độc với thận	6 (37,5)	2 (9,5)	0,18 (0,03 - 1,03)		
Bệnh nhân có sốc	8 (50,0)	3 (14,3)	0,17 (0,04 - 0,80)	0,16 (0,03 - 0,94)	0,042

IV. BÀN LUẬN

Mẫu nghiên cứu có tuổi nhỏ (trung vị là 17 tháng), với 29,7% bệnh nhân nhập viện có tình trạng sốc phải sử dụng vận mạch. Một tỷ lệ lớn bệnh nhân được can thiệp xâm lấn như thở máy, phẫu thuật. Chức năng thận của bệnh nhân trong nghiên cứu cũng tương đối dao động với trung bình eGFR là 113 mL/phút/1,73m². Trong đó, 2 (5,6%) trường hợp được xác định là suy thận. Đây là những bệnh nhân có nguy cơ cao tích lũy vancomycin và xuất hiện độc tính thận. Ngược lại bệnh nhân có tăng thanh thải thận chiếm tỷ lệ 30,6%. Đây là nhóm có thể có khả năng bị thiếu liều kèm theo nguy cơ thất bại điều trị và kháng thuốc.

Trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào được chỉ định liều nạp. Vancomycin được sử dụng tương đối đồng nhất ở mức liều 60 mg/kg/ngày. Kết quả nồng độ đáy vancomycin trong lần định lượng đầu tiên có sự biến động khá lớn giữa các cá thể. Có đến 56,8% bệnh nhân ở dưới ngưỡng điều trị, tỷ lệ đạt đích lần đầu chỉ là 24,3%. Kết quả

này thấp hơn so với các nghiên cứu trước đây trên bệnh nhi không nằm hồi sức (dao động từ 29,5% đến 67,6%), cũng như trên bệnh nhi hồi sức tích cực (26% - 30%).⁶⁻¹¹ Sự khác biệt có thể do trong một số nghiên cứu sử dụng liều nạp, nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào được chỉ định chế độ liều này. Thêm vào đó, chế độ liều duy trì ban đầu trong nghiên cứu chỉ quan tâm đến nhóm bệnh nhân suy giảm chức năng thận, chưa chú ý hiệu chỉnh ở những trường hợp tăng thanh thải thận. Đích nồng độ đáy vancomycin áp dụng cho bệnh nhân viêm màng não lại ở ngưỡng cao hơn so với các nhiễm khuẩn thông thường. Kết quả trên cũng cho thấy sự biến thiên lớn về dược động học giữa các bệnh nhi viêm màng não phế cầu và chế độ liều ban đầu đang áp dụng chưa thực sự phù hợp với quần thể bệnh nhân đặc thù này. Do đó, cần có các nghiên cứu dược động học quần thể dựa trên dữ liệu thực nghiệm, cũng như cần sự kết hợp chặt chẽ, tích cực giữa bác sĩ điều trị và dược sĩ lâm sàng,

nhằm xác định mức liều ban đầu tối ưu hơn, giúp nâng cao tỷ lệ đạt đích ngay từ ban đầu.

Về các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ đáy vancomycin, chúng tôi sử dụng hồi quy logistic để so sánh một số chỉ tiêu giữa nhóm có kết quả định lượng ≥ 10 mg/L và < 10 mg/L. Kết quả phân tích đơn biến cho thấy trên 2 tuổi, không có tình trạng sốc khi nhập viện, mức lọc cầu thận cao, tăng thanh thải thận là các yếu tố làm

tăng nguy cơ nồng độ đáy dưới ngưỡng điều trị. Hiện nay, cũng đã có khá nhiều nghiên cứu đưa ra các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ đáy vancomycin (bảng 5). Tuy nhiên, các nghiên cứu này hầu hết là các nghiên cứu có cỡ mẫu nhỏ, với đặc điểm bệnh lý nhiễm trùng không đồng nhất. Kết quả thu nhận không thống nhất hoàn toàn nhưng gợi ý ảnh hưởng của yếu tố tuổi và chức năng thận.

Bảng 5. Tóm tắt các nghiên cứu về yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ đáy vancomycin

Tác giả (năm)	Cỡ mẫu	Đối tượng	Các yếu tố ảnh hưởng
Madigan ⁷ (2013)	222	1 tháng đến 18 tuổi	Nồng độ creatinin, cân nặng, tuổi
Maloni ¹⁰ (2019)	110	1 tháng đến 18 tuổi, tại khoa điều trị tích cực	Tình trạng sốc có sử dụng thuốc vận mạch
Sridharan ¹² (2019)	102	Trẻ 1 tháng đến 18 tuổi	Độ thanh thải creatinin, tuổi, cân nặng
Salem ⁶ (2020)	75	1 tháng đến 12 tuổi	Tuổi
Kondo ¹³ (2020)	60	Trẻ 1 tháng đến 15 tuổi, nhiễm khuẩn Gram dương (+)	Tuổi, cân nặng, eGFR, albumin máu
Phạm Thu Hà ¹¹ (2021)	98	1 tháng đến 16 tuổi, tại điều trị tích cực	Tuổi, eGFR
Trịnh Thị Vân Anh ⁹ (2022)	89	1 tháng đến 16 tuổi	Tuổi, giới, liều dùng, chức năng thận

Về yếu tố tuổi, chúng tôi ghi nhận nhóm trẻ trên 2 tuổi có giá trị nồng độ đáy lần đầu thấp hơn đáng kể so với nhóm ≤ 2 tuổi (5,6 mg/L so với 10,3 mg/L). Nguy cơ nồng độ đáy dưới ngưỡng điều trị của nhóm > 2 tuổi cao gấp 2,93 lần nhóm dưới 2 tuổi khi phân tích đơn biến. Tuy nhiên, có thể do cỡ mẫu nhỏ nên sự ảnh hưởng này chưa thấy có ý nghĩa thống kê ở phân tích đa biến. Tương tự nghiên cứu của chúng tôi, Salem và cộng sự cũng chỉ ra rằng nhóm trẻ trên 2 tuổi có tỷ lệ đạt đích lần đầu thấp nhất khi sử dụng cùng mức liều ban đầu 60 mg/kg/ngày.⁶ Điều này có thể giải thích dựa trên sự khác biệt về dược động học đặc biệt là

tỷ lệ nước cơ thể và khả năng thanh thải thuốc của các nhóm tuổi khác nhau. Hiện nay, cũng đã có khá nhiều bằng chứng chứng minh ảnh hưởng rõ rệt của tuổi lên khả năng đạt đích PK/PD vancomycin. Do đó, việc thiết kế chế độ liều cần được xác định không chỉ dựa theo cân nặng mà cần xem xét thêm yếu tố tuổi.

Về yếu tố chức năng thận, phân tích đơn biến cũng ghi nhận mức lọc cầu thận tăng lên 1 ml/phút/1,73m² thì nguy cơ nồng độ đáy dưới ngưỡng điều trị tăng lên 3%. Nhóm bệnh nhân có tăng thanh thải thận có nguy cơ cao gấp 12,73 lần so với nhóm không tăng thanh thải thận. Tuy nghiên cứu của chúng tôi chưa thấy

ý nghĩa thống kê của yếu tố chức năng thận trong phân tích đa biến. Nhưng trong y văn từ trước đến nay đã có nhiều báo cáo ghi nhận mối tương quan giữa độ thanh thải creatinin và nồng độ vancomycin huyết thanh để phát triển các toán đồ thiết kế liều nhằm đảm bảo hiệu quả điều trị và hạn chế độc tính trên thận.^{7,10,12} Một nghiên cứu mới đây của nhóm tác giả Trung Quốc đã khuyến cáo với những bệnh nhân tăng thanh thải thận nên tăng liều khởi đầu lên 75 mg/kg/ngày, đối với trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ từ 1 tháng đến 12 tuổi, và 70 mg/kg/ngày cho nhóm từ 12 đến 18 tuổi.¹⁴

Về yếu tố sốc, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đây là yếu tố độc lập làm giảm nguy cơ nồng độ đáy dưới ngưỡng điều trị. Trong đó, bệnh nhân sốc có nguy cơ dưới ngưỡng là 16% so với bệnh nhân không sốc. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Maloni và cộng sự khi tiến hành trên 110 trẻ nhập viện khoa Điều trị tích cực.¹⁰ Nhóm tác giả cũng nhận thấy đây là yếu tố bảo vệ. Tuy nhiên, các nghiên cứu liên quan đến vai trò của tình trạng sốc đến nồng độ đáy vancomycin còn tương đối hạn chế. Về mặt cơ chế dược động học, hai yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến nồng độ kháng sinh trong máu thấp là tăng thể tích phân phối và tăng độ thanh thải ở thận. Theo Issarangoon thì thể tích phân bố vancomycin được ghi nhận là khá thấp trên bệnh nhi nhiễm khuẩn huyết cần điều trị chăm sóc đặc biệt.¹⁵ Do đó, cần lưu ý trong quá trình sử dụng thuốc ở nhóm bệnh nhân này và có thêm các nghiên cứu đánh giá cụ thể hơn.

V. KẾT LUẬN

Chế độ liều vancomycin 60 mg/kg/ngày là không đủ để đạt đích nồng độ đáy ở hầu hết bệnh nhi viêm màng não phế cầu. Việc xác định được các nhóm nguy cơ dưới ngưỡng điều trị cùng với sự điều chỉnh liều phù hợp là thực sự cần thiết. Do đó, cần có thêm các nghiên cứu

cụ thể để mô phỏng chế độ liều gợi ý trên các bệnh nhân này, đồng thời phân tích hiệu quả của các chế độ liều khuyến cáo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lucas MJ, Brouwer MC, van de Beek D. Neurological sequelae of bacterial meningitis. *The Journal of infection*. 2016;73(1):18-27. doi: 10.1016/j.jinf.2016.04.009.
2. Torumkoney D, Van PH, Thinh LQ, et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2016-18 in Vietnam, Cambodia, Singapore and the Philippines: data based on CLSI, EUCAST (dose-specific) and pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) breakpoints. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2020;75(Suppl 1):i19-i42. doi: 10.1093/jac/dkaa082.
3. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, et al. Red Book (2018): Report of the Committee on Infectious Diseases. Chap Pneumococcal Infections. 2018:639-650.
4. Bệnh viện Nhi Trung ương. Quy trình kỹ thuật Theo dõi nồng độ vancomycin trong máu (2020).
5. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, 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. *American journal of health-system pharmacy*. 2020;77(11):835-864.
6. Salem M, Khalil A, Mohamed A, et al. Evaluation of vancomycin initial trough levels in children: A 1-year retrospective study. *SAGE Open Medicine*. 2020;8:2050312120951058.
7. Madigan T, Sieve RM, Graner KK, et al. The effect of age and weight on vancomycin serum trough concentrations in pediatric

patients. *Pharmacotherapy*. 2013;33(12):1264-72.

8. Rainkie D, Ensom MH, Carr R. Pediatric Assessment of Vancomycin Empiric Dosing (PAVED): A retrospective review. *Paediatric drugs*. 2015;17(3):245-53.

9. Trịnh Thị Vân Anh, Bùi Thị Ngọc Thục, Nguyễn Hoàng Anh, và cs. 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*. 2022;13(1):1-8.

10. Maloni TM, Belucci TR, Malagutti SR, et al. Describing vancomycin serum levels in pediatric intensive care unit (ICU) patients: are expected goals being met. *BMC pediatrics*. 2019;19(1):240.

11. Phạm Thu Hà, và cs. Phân tích đặc điểm giám sát nồng độ vancomycin trong máu trên bệnh nhân nhi điều trị tại khoa Điều trị tích cực Nội, Bệnh viện Nhi Trung Ương. *Tạp chí Y Dược học*. 2021;26:4-10.

12. Sridharan K, Al-Daylami A, Ajjawi R, et

al. Vancomycin Use in a Paediatric Intensive Care Unit of a Tertiary Care Hospital. *Paediatric drugs*. 2019;21(4):303-312.

13. Kondo M, Nakagawa S, Orii S, et al. Association of Initial Trough Concentrations of Vancomycin with Outcomes in Pediatric Patients with Gram-Positive Bacterial Infection. *Biological & pharmaceutical bulletin*. 2020;43(10):1463-1468. doi: 10.1248/bpb.b19-01003.

14. He CY, Ye PP, Liu B, et al. Population Pharmacokinetics and Dosing Optimization of Vancomycin in Infants, Children, and Adolescents with Augmented Renal Clearance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(10):e0089721. doi: 10.1128/aac.00897-21.

15. Issarangoon Na Ayuthaya S, Katip W, et al. Correlation of the vancomycin 24-h area under the concentration-time curve (AUC(24)) and trough serum concentration in children with severe infection: A clinical pharmacokinetic study. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2020;92:151-159.

Summary

FACTORS PREDICTING THE PROBABLY TO ATTAIN THE TARGET OF INITIAL VANCOMYCIN TROUGH LEVEL IN TREATMENT OF PNEUMOCOCCAL MENINGITIS

Vancomycin is an antibiotic that plays an important role in the treatment of pneumococcal meningitis. In order to have the scientific basis and necessary data to establish an optimal dose regimen for children with pneumococcal meningitis, we conducted this study with goals "To investigate the vancomycin concentration and factors predicting the probably to attain the trough concentration target at the first measurement in treatment of pneumococcal meningitis". Retrospective, cross-sectional study on 37 cases of pneumococcal meningitis, whose were monitored the vancomycin serum level at the Center for Tropical Diseases, National Children's Hospital since July 2020 to July 2022. The proportion of patients who reached target trough levels

at the first measurement was 24.3%. Univariate analysis of factors associated with subtherapeutic trough levels showed that age group, renal function, shock on admission are statistically significant factors. Conclusion: Vancomycin dose of 60 mg/kg/day is insufficient to attain target trough levels for most of the children having pneumococcal meningitis. Patients with shock on admission have a lower risk of subtherapeutic trough concentrations than patients without shock.

Keywords: vancomycin, trough concentration, pneumococcal meningitis.