

# ĐÁNH GIÁ KHẢ NĂNG ĐẠT AUC0-24/MIC MỤC TIÊU CỦA VANCOMYCIN TRÊN BỆNH NHÂN NHIỄM TỤ CẦU VÀNG TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Lê Văn Anh, Hoàng Thị Kim Huyền, Nguyễn Liên Hương  
Bệnh viện Bạch Mai; Trường Đại Học Dược Hà Nội

## TÓM TẮT

Xác định được khả năng đạt AUC0-24/MIC mục tiêu của vancomycin là việc rất quan trọng để dự đoán được hiệu quả điều trị trên lâm sàng. Chúng tôi tiến hành đánh giá khả năng đạt mục tiêu trên bệnh nhân nhiễm tụ cầu vàng tại bệnh viện Bạch Mai. Mục tiêu: 1. Đánh giá khả năng đạt AUC0-24/MIC mục tiêu của vancomycin với chế độ liều hiện tại theo chức năng thận. 2. Đánh giá khả năng đạt AUC0-24/MIC mục tiêu của vancomycin ở giá trị MIC xác định trên các bệnh nhân dùng đúng liều khuyến cáo. Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu tiến cứu trên 30 bệnh nhân nhiễm tụ cầu vàng tại Bệnh viện Bạch Mai từ 3/2012 -12/2012. Xác nồng độ đỉnh và nồng độ đáy vancomycin trong máu bằng phương pháp FPIA tại khoa Sinh hoá. Ước lượng giá trị AUC0-24 từ nồng độ đỉnh và nồng độ đáy. Xác định MIC bằng phương pháp E – test tại khoa Vi sinh. Kết quả: Tỷ lệ đạt AUC0-24/MIC mục tiêu là 63,3%. Với chế độ liều 1g/12h, các bệnh nhân có Clcr > 90 ml/phút, đa số (2/6) không đạt AUC0-24/MIC mục tiêu, các bệnh nhân có Clcr ≤ 90ml/phút phần lớn (14/18) đạt AUC0-24/MIC mục tiêu. Với giá trị MIC = 1mg/L, các bệnh nhân dùng đúng và không đúng liều khuyến cáo đều đạt mục tiêu. Với MIC = 1,5 và 2 mg/L, khả năng đạt mục tiêu trên các bệnh nhân dùng đúng liều khuyến cáo lần lượt là 6/8 và 4/5 bệnh nhân. Kết luận: Với cùng chế độ liều 1g/12h, khả năng đạt mục tiêu giảm khi hệ số thanh thải tăng. Khả năng đạt mục tiêu giảm khi giá trị MIC tăng.

## SUMMARY

**Background:** Our objectives were to (1) assess whether current vancomycin daily dosages depending on the renal function were allowed to obtain target AUC0-24/MIC. (2) evaluate the probability of achieving the target AUC0-24/MIC at specified MIC values in patients receiving recommended dose.

**Methods:** A prospective study was conducted on 30 patients with serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Bach Mai hospital between 3/2012 -12/2012. Applying the fluorescence polarization immuno assay (FPIA) to quantify the blood concentrations of vancomycin at peak and trough levels. Vancomycin trough concentrations and peak concentrations were used to estimate AUC0-24. Vancomycin MICs were determined by Etests.

**Results:** 63.3 % of the patients had achieved target AUC0-24/MIC. Regimens of 1g/12h for patients with a Clcr > 90ml/phút (2/6) had not almost reached

target AUC0-24/MIC, whereas almost patients with a Clcr ≤ 90ml/phút (14/18) had reached target AUC0-24/MIC. At a MIC value of 1 mg/L, both patients receiving recommended dose and not receiving recommended dose were obtained the target. At a MIC value of 1.5mg/L and 2mg/L, the probability of target attainment in patients receiving recommended dose was 6/8 and 4/5, respectively.

**Conclusion:** The decrease in probability of target attainment was due to an increase of a Clcr with a regimen of 1g/12h. The probability of vancomycin achieving target AUC0-24/MIC declined because of an increase of MIC values.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Sử dụng các thông số dược động học, dược lực học PK/PD để tối ưu hoá hiệu quả của kháng sinh là một cuộc cách mạng trong sử dụng kháng sinh hợp lý, an toàn hay nói theo cách khác là làm mới lại các kháng sinh cũ. Vancomycin là một trong những kháng sinh được làm mới từ việc ứng dụng chỉ số PK/PD nhằm tăng khả năng đạt hiệu quả trên lâm sàng. Theo các hướng dẫn gần đây trên thế giới thì chỉ số AUC0-24/MIC ≥ 400 là chỉ số PK/PD mục tiêu để đảm bảo hiệu quả của vancomycin trong điều trị [6][4][9]. Nhằm mục đích tăng khả năng đạt AUC0-24/MIC mục tiêu trên lâm sàng, các khuyến cáo về chế độ liều hiện nay hầu hết đều tăng liều trên bệnh nhân có hệ số thanh thải lớn. Hướng dẫn sử dụng vancomycin của Australia năm 2010 đề nghị chế độ liều 1,5g/12h trên những bệnh nhân có hệ số thanh thải creatinin (Clcr) >90ml/phút. Xác định khả năng đạt AUC0-24/MIC mục tiêu với mỗi chế độ liều vancomycin trên các bệnh nhân khác nhau với phân bố MIC khác nhau hoặc tại giá trị MIC xác định là điều rất quan trọng để dự đoán hiệu quả điều trị. Xuất phát từ thực tế đó chúng tôi tiến hành đề tài: “**Đánh giá khả năng đạt AUC0-24/MIC mục tiêu của vancomycin trên bệnh nhân nhiễm tụ cầu vàng tại Bệnh viện Bạch Mai**” với 2 mục tiêu: 1. Đánh giá khả năng đạt AUC0-24/MIC mục tiêu của vancomycin với chế độ liều hiện tại theo chức năng thận. 2. Đánh giá khả năng đạt AUC0-24/MIC mục tiêu của ở giá trị MIC xác định trên các bệnh nhân dùng đúng liều khuyến cáo của Australia.

Từ đó có thể dự đoán được hiệu quả điều trị của vancomycin với mỗi chế độ liều trên các đối tượng bệnh nhân khác nhau và trên bệnh nhân xác định được giá trị MIC.

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu:

### 1.1. Bệnh nhân

30 bệnh nhân nhiễm khuẩn điều trị nội trú tại bệnh viện Bạch Mai, trong thời gian từ tháng 3/2012 tới tháng 12/2012 thỏa mãn các tiêu chuẩn nghiên cứu:

#### Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân có kết quả xét nghiệm nuôi cấy định danh vi khuẩn là *S.aureus*

- Bệnh nhân trên 16 tuổi được chỉ định vancomycin truyền tĩnh mạch.

#### Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có thời gian dùng vancomycin dưới 3 ngày, bệnh nhân đang trong quá trình lọc máu, chạy thận nhân tạo, bỏng, bệnh nhân béo phì, bệnh nhân có thai và cho con bú, bệnh nhân HIV/AIDS, bệnh nhân bệnh lao hoặc nghi ngờ lao.

### 1.2. Vi khuẩn

Các chủng *S.aureus* được phân lập từ bệnh phẩm của các bệnh nhân nghiên cứu, trong thời gian từ tháng 3/2012 tới tháng 12/2012.

### 2. Phương pháp nghiên cứu

**2.1. Thiết kế nghiên cứu:** Tiến cứu mô tả, không can thiệp liệu.

- Định lượng nồng độ nồng đáy (Ctrough) nồng độ đỉnh (Cpeak) trong máu bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang phân cực FPIA (Máy Cobas 6000) - khoa Hóa sinh Bệnh viện Bạch Mai. Thuốc thử Vancomycin, kit định lượng số 1P304925 của hãng Abbot. Khoảng định lượng 0,24-100,00 µg/ml

- Cách tính AUC0-24 : dựa vào nồng độ đáy (Ctrough) và nồng độ đỉnh (Cpeak) theo phương pháp hình thang linear trapezoidal (lin trap), logarithmic trapezoidal (log trap).  $AUC_{0-24} = \text{lin trap} + \text{log trap}$ .

- Xác định MIC của vancomycin với *S.aureus* bằng kỹ thuật E-test - khoa Vi sinh Bệnh viện Bạch Mai.

#### 2.2. Nội dung nghiên cứu

a. Đặc điểm chung mẫu nghiên cứu (đặc điểm mẫu nghiên cứu, chế độ liều, đặc điểm vi khuẩn).

b. Đánh giá khả năng đạt AUC0-24/MIC mục tiêu của vancomycin với chế độ liều hiện tại theo chức năng thận

Xác định số bệnh nhân đạt AUC0-24/MIC mục tiêu trên các chế độ liều theo chức năng thận.

c. Đánh giá khả năng đạt AUC0-24/MIC mục tiêu ở giá trị MIC xác định trên các bệnh nhân dùng đúng liều khuyến cáo.

Xác định số bệnh nhân đạt AUC0-24/MIC mục tiêu tại giá trị MIC xác định với chế độ liều theo khuyến cáo của Australia [10].

Bảng 1. Chế độ liều vancomycin của Australia

ClCr (ml/phút)	Liều khởi đầu (g)	Khoảng đưa liều
> 90	1,5	12
60 - 90	1	12
20 - 59	1	24
< 20	1	48

### 3. Phương pháp xử lý số liệu

Kết quả nghiên cứu được xử lý bằng Microsoft Excel 2010.

## KẾT QUẢ

### 1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Có 30 bệnh nhân được lựa chọn vào mẫu nghiên cứu.

Bảng 1. Một số đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Chỉ tiêu nghiên cứu	Kết quả
<i>Tuổi (n, %)</i>	
16 - 65	17 (56,7)
≥ 65	13 (43,3)
Trung bình ± Độ lệch chuẩn	59,4 ± 17,6
<i>Giới</i>	
Nam/Nữ	12/18
<i>Chức năng thận Clcr (n, %)</i>	
< 60 ml/ph	9 (30,0)
60 - 90 ml/ph	14 (46,7)
> 90 ml/ph	7 (23,3)
<i>Chế độ liều (n, %)</i>	
1g/12h	24 (80,0)
1g/24h	3 (10,0)
0,5g/12h	1 (3,3)
0,5g/24h	2 (6,7)
<i>Giá trị MIC (n, %)</i>	
1 µg/ml	4 (13,3)
1,5 µg/ml	20 (66,7)
2 µg/ml	6 (20,0)

Nhận xét: Có 14 bệnh nhân (46,7%) trong mẫu nghiên cứu có Clcr < 60 ml/phút, có 7 bệnh nhân (23,3%) Clcr > 90 ml/phút. Theo "**Hướng dẫn điều trị Australia**", đây là nhóm bệnh nhân cần phải hiệu chỉnh liều. Có 4 chế độ liều được sử dụng trong mẫu nghiên cứu trong đó chế độ liều 1g/12h là phổ biến chiếm 80,0%. Có 3 giá trị MIC = 1; 1,5; 2 µg/ml được xác định trong quần thể mẫu nghiên cứu.

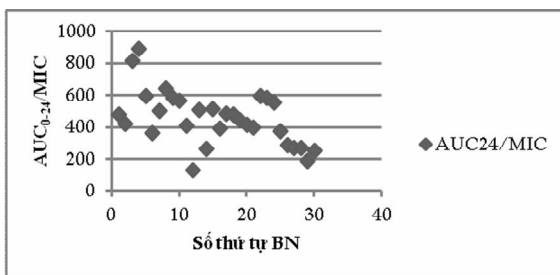
**2. Đánh giá khả năng đạt AUC0-24/MIC mục tiêu với chế độ liều hiện tại trên bệnh nhân nhiễm tụ cầu vàng tại Bệnh viện Bạch Mai.**

**2.1. Kết quả AUC0-24 và AUC0-24/MIC của mẫu nghiên cứu.**

AUC0-24/MIC ≥ 400 được coi là chỉ số mục tiêu để đạt hiệu quả điều trị. Theo một số tác giả, tỉ lệ AUC0-24/MIC mục tiêu trên 80% được coi là thích hợp trên lâm sàng. Kết quả khảo sát giá trị được trình bày ở bảng 2 và hình 1.

Bảng 2. Giá trị AUC0-24 và AUC0-24/MIC của quần thể bệnh nhân

	Giá trị AUC0-24 (µg.h/ml)	Giá trị AUC0-24/MIC
Trung bình	687,3	458,7
Độ lệch chuẩn	247,0	185,7
Khoảng phân bố	201,8 - 1346,0	134,5 - 897,3
Số lượng bệnh nhân có AUC0-24/MIC ≥ 400: 19/30 (tỉ lệ 63,3%)		
Số lượng bệnh nhân có AUC0-24/MIC < 400: 11/30 (tỉ lệ 36,7%)		



Hình 1.

**Kết quả AUC0-24/MIC của 30 bệnh nhân nghiên cứu**

Nhận xét: Giá trị AUC0-24 và Giá trị AUC0-24/MIC trung bình của mẫu nghiên cứu lần lượt là 201,8 - 1346,0 và 458,7±185,7. Tỷ lệ bệnh nhân đạt và AUC0-24/MIC mục tiêu là 63,3%.

**2.2. Khả năng đạt AUC0-24/MIC mục tiêu với chế độ liều hiện tại theo chức năng thận.**

Vancomycin là kháng sinh phần lớn được thải trừ qua thận. Chế độ liều vancomycin phải được xác định dựa trên hệ số thanh thải creatinin (Clcr) để đảm bảo hiệu quả và an toàn cho bệnh nhân. Chúng tôi tiến hành đánh giá khả năng đạt mục tiêu với mỗi chế độ liều theo chức năng thận.

Bảng 3. Số BN đạt AUC0-24/MIC mục tiêu theo liều và chức năng thận

Liều	Mức lọc cầu thận Clcr (ml/phút)					
	> 90		60 - 90		< 60	
	Đạt	Không đạt	Đạt	Không đạt	Đạt	Không đạt
1g/12h	2/6	4/6	10/13	3/13	4/5	1/5
1g/24h	-	-	0/1	1/1	2/2	0/2
0,5g/12h	-	-	0/1	1/1	-	-
0,5g/24h	-	-	-	-	1/2	1/2

Nhận xét: Với chế độ liều 1g/12h, các bệnh nhân có Clcr > 90 ml/phút, số bệnh nhân không đạt mục tiêu chiếm đa số (4/6), số bệnh nhân đạt mục tiêu chỉ là 2/6. Các bệnh nhân có Clcr trong khoảng 60 – 90ml/phút, số bệnh nhân đạt AUC0-24/MIC mục tiêu khá lớn với 10/13 bệnh nhân, chỉ có 3/13 bệnh nhân không đạt mục tiêu. Các bệnh nhân có Clcr < 60 ml/phút, đa số (4/5) đạt AUC0-24/MIC mục tiêu, chỉ có 1 bệnh nhân không đạt mục tiêu. Có 3 bệnh nhân sử dụng chế độ liều 1g/24h, các bệnh nhân có Clcr < 60 ml/phút số bệnh nhân đạt mục tiêu là 2/2. Với các chế độ liều khác, do số bệnh nhân quá ít nên chúng tôi không xác định được xu hướng đạt mục tiêu trên những chế độ liều này.

**2.3. Khả năng đạt AUC0-24/MIC tại MIC xác định trên các bệnh nhân dùng theo liều khuyến cáo**

Căn cứ vào các hướng dẫn sử dụng vancomycin của Australia. Chúng tôi tiến hành đánh giá khả năng đạt AUC0-24/MIC mục tiêu trên các bệnh nhân dùng đúng và không đúng liều theo khuyến cáo.

Bảng 4. Khả năng đạt AUC0-24/MIC mục tiêu tại MIC xác định trên các bệnh nhân dùng theo liều khuyến cáo

Liều	Giá trị MIC (µg/mL)
------	---------------------

	1		1,5		2	
	Đạt	Không đạt	Đạt	Không đạt	Đạt	Không đạt
Đúng	2/2	0	6/8	2/8	4/5	1/5
Không đúng	2/2	0/2	5/12	7/12	0/1	1/1

Nhận xét: với MIC = 1 µg/mL, các bệnh nhân dùng đúng và không đúng liều khuyến cáo đều đạt AUC0-24/MIC mục tiêu (2/2). Với MIC = 1,5µg/mL khả năng đạt mục tiêu trên nhóm dùng đúng liều chiếm đa số với 6/8 bệnh nhân. Ngược lại số bệnh nhân đạt mục tiêu trên nhóm sử dụng không đúng liều khuyến cáo ít hơn (5/12) số bệnh nhân không đạt (7/12). Trong số 5 bệnh nhân đạt mục tiêu, có 4 bệnh nhân dùng liều cao hơn khuyến cáo. Trong số 7 bệnh nhân không đạt mục tiêu, tất cả đều được dùng liều thấp hơn khuyến cáo. Với MIC = 2mg/L khả năng đạt mục tiêu trên nhóm dùng đúng liều chiếm đa số (4/5) bệnh nhân. Có 1 bệnh nhân dùng khác liều khuyến cáo không đạt mục tiêu.

**BÀN LUẬN**

Theo một số tác giả, tỉ lệ AUC0-24/MIC mục tiêu trên 80-90% được coi là thích hợp trên lâm sàng [3][1]. Do hạn chế về số lượng bệnh nhân nghiên cứu, số bệnh nhân sử dụng chế độ liều khác 1g/12h quá ít, nên chúng tôi chỉ tiến hành nhận định kết quả trên các bệnh nhân sử dụng chế độ liều 1g/12h. Kết quả nghiên cứu cho thấy, khả năng đạt AUC0-24/MIC mục tiêu phụ thuộc vào Clcr của bệnh nhân. Khả năng đạt AUC0-24/MIC mục tiêu với bệnh nhân có Clcr > 90ml/phút là rất thấp, chỉ có 2/6 bệnh nhân. Với bệnh nhân có Clcr 60 – 90ml/phút, có 10/13 bệnh nhân đạt mục tiêu, với bệnh nhân có Clcr < 60ml/phút, có 4/5 bệnh nhân đạt mục tiêu. Với cùng chế độ liều 1g/12h khả năng đạt mục tiêu trong nghiên cứu của Gata trên các bệnh nhân có hệ số thanh thải lớn là thấp. Khả năng đạt mục tiêu trên các bệnh nhân có Clcr <60, 60-120, >120ml/phút lần lượt là 90,6; 47,3; 31,2%. Để đạt mục tiêu trên 80% với các bệnh nhân có Clcr <60, 60-120, >120ml/phút, thì chế độ liều phải sử dụng là 1,5g; 3g; 4g/ngày [5]. Kết quả nghiên cứu cho thấy, việc sử dụng liều thông thường 1g/12h trên các bệnh nhân có Clcr > 90ml/phút khả năng thất bại điều trị là lớn (4/6 BN). Hiện nay, các hướng dẫn sử dụng vancomycin trên thế giới đều khuyến cáo tăng liều lên mức 1,25g hoặc 1.5g /12h trên những đối tượng bệnh nhân này. Với các bệnh nhân có Clcr trong khoảng 60 – 90ml/phút, trong đa số các trường hợp có thể dùng được liều 1g/12h. Với bệnh nhân suy giảm chức năng thận, chế độ liều 1g/12h, phần lớn bệnh nhân (4/5) đều đạt mục tiêu. Tuy nhiên, nếu sử dụng chế độ liều này trong điều trị, cần giám sát chặt chẽ chức năng thận hoặc giám sát nồng độ thuốc trong máu để hiệu chỉnh liều phù hợp, nhằm hạn chế nguy cơ độc tính trên thận cho bệnh nhân.

Với MIC = 1µg/mL, các kết quả nghiên cứu đã công bố cho thấy, tỉ lệ đạt mục tiêu thường không cao. Với liều 2g/ngày, chỉ có một nghiên cứu đưa ra tỉ lệ đạt đích là 90% [7]. Với hầu hết các nghiên cứu khác, để đạt mục tiêu trên 80%, chế độ liều cần phải sử dụng là

3g/ngày. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, các bệnh nhân dùng đúng hoặc không đúng liều khuyến cáo đều đạt mục tiêu (4/4). Tuy nhiên, để có thể kết luận khả năng đạt mục tiêu trên quần thể với MIC = 1mg/L, cần có thêm nghiên cứu với số lượng bệnh nhân đủ lớn để có thể xác định được xu hướng đạt mục tiêu trên các bệnh nhân này.

Với MIC = 1,5 và 2 µg/mL, khả năng đạt mục tiêu với các bệnh nhân dùng đúng liều khuyến cáo tương ứng là 6/8 và 4/5 bệnh nhân. Sử dụng mô phỏng Monte Carlo Asin [9] cho thấy, để đạt mục tiêu là 81%, chế độ liều phải sử dụng là 1,5g/8h với MIC = 2mg/L. Patel [8] sử dụng chế độ liều 2g/12h chỉ cho kết quả là 57% bệnh nhân đạt mục tiêu, tuy nhiên độ tính trên thận là 35%. Với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, khả năng đạt mục tiêu trên các bệnh nhân có giá trị MIC nằm ở giới hạn trên của độ nhạy cảm khi dùng đúng liều khuyến cáo là khá cao 6/8 và 4/5 bệnh nhân với MIC = 1,5 và 2mg/L tương ứng. Tuy nhiên, để có thể xác định xu hướng đạt mục tiêu trên những bệnh nhân có MIC nằm ở cận trên của giới hạn nhạy cảm cần phải có nghiên cứu thêm trên các đối tượng bệnh nhân này.

#### KẾT LUẬN

- Với chế độ liều 1g/12h, số bệnh nhân đạt AUC<sub>0-24</sub>/MIC mục tiêu trên các bệnh nhân có Cl<sub>cr</sub> < 60; 60 – 90 và ≥ 90 ml/phút lần lượt là 4/5; 10/13; 2/4 bệnh nhân.

- Với MIC = 1µg/mL có 4/4 bệnh nhân đạt mục tiêu. Với MIC=1,5 và 2 µg/mL số bệnh nhân đạt AUC<sub>0-24</sub>/MIC mục tiêu khi dùng đúng liều khuyến cáo là 6/8 và 4/5 bệnh nhân.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Asin E., Isla A., et al. (2012), "Comparison of EUCAST and CLSI clinical breakpoints for Gram – positive bacteria", *Int J Antimicrob Agents*, 40(4), pp. 313
2. Eduardo Asin, Arantxazu Isla, Andrés Canut. (2012), "Comparison of antimicrobial

pharmacokinetic/pharmacodynamic breakpoints with EUCAST and CLSI clinical breakpoints for Gram-positive bacteria", *International Journal of Antimicrobial Agents* 40 : 313–322.

3. Le J., Bradley J.S., et al. (2013), Improved vancomycin dosing in Children Using Area Under the Curve Exposure", *Pediatr Infect Dis J*, 32(4), pp.55-63.

4. Liu, C.Bayer, A. (2011), "Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children", *Clin Infect Dis*, 52 pp.18-55.

5. Maria del Mar Gatta, Dolores Santos Buelga, et al. (2009), "Vancomycin Dosage Optimization in Patients with Malignant Haematological Disease by Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis", *Clin Pharmacokinet*; 48(4): 273-280

6. Moise P.A., Forrest A., et al. (2000), "Area under the inhibitory curve and pneumoniae scoring system for predicting outcomes of vancomycin therapy for respiratory infections by *Staphylococcus aureus*", *Am J Health Syst Pharm*, 57 Suppl 2, pp.S4-9

7. Kuti J. L., Kiffer C. R., Mendes C. M., Nicolau D. P. (2008), "Pharmacodynamic comparison of linezolid, teicoplanin and vancomycin against clinical isolates of *Staphylococcus aureus* and coagulase-negative staphylococci collected from hospitals in Brazil", *Clin Microbiol Infect*, 14(2), pp. 116-23.

8. Patel N., Pai M.PP., et al (2011), "Vancomycin : We can't get there from here". *Clin Infect Dis*, 52(8), pp. 964 – 74

9. Rybak MJ et al (2009), "Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists ", *American Journal of Health-System Pharmacy*, 66, 82-98. 8

10. TG Complete (2012), "Therapeutic guidelines"