**THEO DÕI NỒNG ĐỘ VANCOMYCIN TRONG TRỊ LIỆU**

      Vancomycin là kháng sinh nhóm Glycopeptid được sử dụng tiêm tĩnh mạch trong điều trị nhiễm trùng xâm lấn vi khuẩn Gram (+), đặc biệt là *Staphylococcus aureus* đề kháng methicillin (MRSA).

      Việc hợp lý hóa liều và cách sử dụng Vancomycin cần xem xét vị trí tiêm, mức độ nặng, cân nặng và sự nhạy cảm của vi khuẩn. Ngoài ra, cá thể hóa điều trị và hiệu chỉnh liều theo nồng độ thuốc trong huyết thanh là quan trọng đối với việc tối ưu hóa liều Vancomycin.

**1. Liều dùng và cách sử dụng:**

**1.1. Cách sử dụng:**

      Vancomycin được sử dụng bằng cách tiêm truyền ngắt quãng với liều được làm tròn trong vòng 250mg. Vancomycin nên được tiêm truyền tăng 0.5 giờ với mỗi 500mg tăng thêm (Ví dụ: tiêm 500mg trong 0.5 giờ, tiêm 1000mg trong 1 giờ). Trường hợp bệnh nhân mắc hội chứng người đỏ, cần phải giảm tốc độ tiêm truyền (ví dụ: tiêm 500mg trong 1 giờ).

      Cho đến nay, nhiều nghiên cứu cho thấy rằng tiêm truyền liên tục Vancomycin không chứng minh sự cải thiện kết quả điều trị trên bệnh nhân so với tiêm truyền ngắt quãng. Tuy nhiên, tiêm truyền liên tục có thể liên quan đến việc giảm hội chứng của người đỏ và độc tính thận, mặc dù cần có thêm các thử nghiệm lâm sàng trước khi phương pháp này được sử dụng thường xuyên.

**1.2. Liều dùng:**

      Sử dụng vancomycin cần dựa trên chủng vi khuẩn, mức độ nghiêm trọng của nhiễm trùng, cân nặng của bệnh nhân và chức năng thận:

***1.2.1. Người lớn:***

      - Đối với bệnh nhân nhiễm trùng mô sâu (bao gồm nhiễm trùng máu, viêm nội tâm mạc, viêm tủy xương, nhiễm trùng do thay khớp giả, viêm phổi phải nhập viện, nhiễm trùng liên quan đến hệ thần kinh trung ương và/hoặc bệnh nặng):

         o Khởi đầu bằng liều nạp 25 – 30mg/kg, tối đa 3g/liều (làm tròn trong khoảng 250 mg). (Dùng 1 liều duy nhất, 12 giờ sau sử dụng liều duy trì)

         o Sau đó, dùng liều duy trì 15 – 20mg/kg, tối đa 2g/liều mỗi 12 giờ để đạt được nồng độ đáy mục tiêu 15 – 20mcg/ml. Đối với bệnh nhân có độ thanh thải nhanh (bệnh nhân bị bỏng hay bệnh nhân trẻ tuối với chức năng thận bình thường), nên sử dụng chế độ liều mỗi 8 giờ để đạt được nồng độ đáy mục tiêu. Đối với bệnh nhân suy giảm chức năng thận, cần phải giảm liều hay gia tăng khoảng cách liều.

      - Đối với bệnh nhân bị nhiễm trùng không nghiêm trọng (như nhiễm trùng da mô mềm), không cần thiết sử dụng liều nạp. Vancomycin được sử dụng liều 15 – 20mg/kg được tiêm truyền ngắt quãng để đạt được nồng độ đáy trong huyết thanh từ 10 – 15mcg/mL.

***1.2.2. Trẻ em***

       - Trẻ sơ sinh (< 1 tháng tuổi)[[1]](https://bthh.org.vn/12/theo-doi-nong-do-vancomycin-trong-tri-lieu-10423.html" \l "_ftn1): Liều được tính dựa vào tuổi thai của trẻ.

|  |  |
| --- | --- |
| **Tuổi thai** | **Liều** |
| < 29 tuần | 15 mg/kg mỗi 24 giờ |
| 29 – 35 tuần | 15 mg/kg mỗi 12 giờ |
| > 35 tuần | 15 mg/kg mỗi 8 giờ |

      - Trẻ từ 1 tháng – 18 tuổi

         o Liều thông thường: 40 – 60 mg/kg/ngày mỗi 6 – 8 giờ (tối đa 2g).

         o Trường hợp nhiễm trùng nặng (nhiễm trùng máu, viêm nội tâm mạc, viêm tủy xương, viêm phổi bệnh viện, viêm màng não):

            § Cân nhắc sử dụng liều nạp: 20 – 25 mg/kg.

            § Sau 6 giờ, bắt đầu dùng liều duy trì: **15 mg/kg** mỗi 6 giờ để đạt nồng độ đáy mục tiêu.

***1.2.3. Người béo phì***

      - Liều nạp: 25 – 30mg/kg, tối đa 3g/liều (làm tròn trong khoảng 250 mg) ở tất cả bệnh nhân thừa cân hay béo phì (Dùng 1 liều duy nhất, 12 giờ sau sử dụng liều duy trì) .

      - Liều duy trì ban đầu: Với bệnh nhân có BMI ≥ 25kg/m2, tính cân nặng lý tưởng, từ đó tính liều duy trì cho bệnh nhân.

         o Bệnh nhân có cân nặng thực ≤ 125% cân nặng lý tưởng, liều duy trì được tính dựa vào cân nặng thực với liều 15 – 20mg/kg, tối đa 2g/liều mỗi 12 giờ.

         o Bệnh nhân có cân nặng thực > 125% cân nặng lý tưởng:

         § Bệnh nhân ≤ 100kg, liều duy trì được tính dựa vào cân nặng thực với liều 15 – 20mg/kg, tối đa 2g/liều mỗi 12 giờ.

            § Bệnh nhân > 100kg, cá thể hóa liều dùng cho bệnh nhân dựa vào cách tính liều theo dược động học được thực hiện bởi dược sĩ lâm sàng. Nếu bệnh viện không có dịch vụ này, có thể sử dụng liều duy trì ban đầu là 30 – 45mg/kg/ngày, dựa vào cân nặng thực, chia 2 đến 3 lần khi chức năng thận bình thường và tối đa 2g/liều, bất kể trọng lượng.

      - Hiệu chỉnh các liều tiếp theo ở bệnh nhân béo phì dựa trên đáp ứng lâm sàng, chức năng thận và nồng độ vancomycin trong huyết tương.

**2. Theo dõi nồng độ Vancomycin (TDM):**

**2.1. Đối tượng:** Việc theo dõi nồng độ Vancomycin trong huyết tương cần được tiến hành ở các bệnh nhân sau:

      - Bệnh nặng

      - Nhiễm trùng xâm lấn nặng

      - Chức năng thận suy giảm hoặc có sự thay đổi nhanh.

      - Béo phì (BMI ≥ 40 kg/m2)

      - Người cao tuổi

      - Đáp ứng lâm sàng kém sau 3 – 5 ngày điều trị

    - Phối hợp Vancomycin với các thuốc độc thận khác như: aminoglycosid, piperacillin – tazobactam, amphotericin B, cyclosporin, thuốc lợi tiểu quai, thuốc giảm đau không steroid (NSAID) và thuốc cản quang.

**2.2. Nồng độ đáy mục tiêu:**Nồng độ này phụ thuộc vào tính chất của nhiễm trùng

      - Đối với bệnh nhân nhiễm trùng mô sâu (như nhiễm trùng huyết, viêm nội tâm mạc, viêm tủy xương, nhiễm trùng do thay khớp giả, viêm phổi phải nhập viện, hoặc nhiễm trùng liên quan đến hệ thần kinh trung ương): **15 – 20mcg/ml.**

      - Đối với bệnh nhân nhiễm trùng nhẹ (như nhiễm trùng da mô mềm): **10 – 15mcg/ml.**

      - Đề giảm sự xuất hiện của các chủng đề kháng, nồng độ đáy vancomycin ít nhất là 10 mcg/ml.

Theo truyền thống, theo dõi nồng độ đáy được coi là phương pháp hữu ích để đánh giá diện tích dưới đường cong (AUC) đồng thời là phương pháp thực tế nhất để theo dõi nồng độ vancomycin. Nồng độ đáy mục tiêu được sử dụng làm đại diện cho AUC của thuốc và mối quan hệ của nó với MIC của vi khuẩn gây bệnh.

      Đối với chủng vancomycin có MIC ≤ 1 mg/L, AUC/MIC ≥ 400 (mục tiêu dược lực học của thuốc) có thể đạt được với nồng độ đáy vancomycin từ 15 – 20 mcg/ml. Đối với các chủng vancomycin có MIC ≥ 2 mg/L, AUC/MIC ≥ 400 khó đạt được với khi dùng thuốc với liều thông thường ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường, trong trường hợp này, nên sử dụng một tác nhân điều trị thay thế có thể được bảo đảm hiệu quả điều trị.

      Không có vai trò giám sát thường xuyên nồng độ đỉnh vancomycin, do thiếu dữ liệu tương quan với nồng độ đỉnh với hiệu quả hoặc độc tính và tính chất dược động học độc lập về nồng độ của thuốc. Nồng độ đỉnh cao có thể hữu ích cho các tình huống, trong đó cần tính toán các thông số dược động học chính xác hơn cho liều riêng biệt, khi được sử dụng kết hợp với dữ liệu nồng độ huyết thanh bổ sung.

      - *Thời điểm TDM lần đầu:*Dựa vào chức năng thận của bệnh nhân

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **CrCl (ml/phút)** | **Thời điểm TDM** | |
| > 50 | Trong vòng 30 phút | Trước liều thứ 4 |
| 15 – 49 | Trước liều thứ 3 |
| < 15 | Liều mỗi 24h: trước liều thứ 3 |
| Liều mỗi 48h: trước liều thứ 2 |

***Lưu ý:*** Không đợi kết quả đo nồng độ đáy trước khi sử dụng liều tiếp theo. Ví dụ: Đối với trường hợp lấy mẫu trong vòng 30 phút trước liều thứ 4 thì vẫn thực hiện liều thứ 4 như liều duy trì đang dùng. Kết quả đo dùng để hiệu chỉnh liều ở liều thứ 5 (nếu cần chỉnh liều).

      - *Hiệu chỉnh liều:*

      Nồng độ đáy của Vancomycin được khuyến cáo sử dụng để hiệu chỉnh liều.

      Vancomycin là thuốc có dược động học tuyến tính, do đó việc thay đổi liều dùng tỷ lệ thuận với việc thay đổi nồng độ đáy của thuốc.

         o Khi nồng độ đáy dưới ngưỡng mục tiêu:

            § Liều Vancomycin hiệu chỉnh:

            § Trong đó: D1, C1 lần lượt là liều đã dùng và nồng độ đáy đo được.

D2, C2 lần lượt là liều hiệu chỉnh và nồng độ đáy mục tiêu.

         o Khi nồng độ đáy trên ngưỡng mục tiêu:

            § Tăng > 5µg/ml: Ngưng Vancomycin, kiểm tra nồng độ đáy mỗi 24 giờ ® nồng độ đáy đạt mục tiêu. Thiết lập liều mới dựa vào công thức trên.

            § Tăng ≤ 5µg/ml: điều chỉnh liều kế tiếp theo công thức trên.

      - *Tần suất TDM:*

         o Khi nồng độ đáy đạt mục tiêu:

|  |  |
| --- | --- |
| **Đối tượng** | **Tần suất TDM** |
| Chức năng thận ổn định | Theo dõi khi có tiến triển rối loạn chức năng thận |
| + BN nhiễm trùng nặng cần dùng Vancomycin kéo dài (từ 3-5 ngày trở lên) cần duy trì nồng độ đáy mục tiêu 15 – 20 μg/ml.  + BN có bệnh nặng, béo phì bệnh lý,...  + BN có nguy cơ tổn thương thận cao vì dùng kèm các thuốc độc thận khác (như amphotericin B, piperacillin-tazobactam, aminoglycoside…) | Ít nhất 1 lần/tuần |

         o Khi nồng độ đáy không đạt mục tiêu:

            § Sau khi hiệu chỉnh liều, thực hiện TDM lại khi nồng độ Vancomycin ở trạng thái ổn định, cụ thể là:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **CrCl (ml/phút)** | **Thời điểm TDM** | |
| > 50 | Trong vòng 30 phút | Trước liều thứ 4 |
| 15 – 49 | Trước liều thứ 3 |
| < 15 | Liều mỗi 24h: trước liều thứ 3 |
| Liều mỗi 48h: trước liều thứ 2 |

         o Trường hợp chức năng thận không ổn định (tỷ lệ thay đổi Creatinin > 15 – 20%):

            TDM và theo dõi chức năng thận mỗi 24 giờ để đảm bảo duy trì nồng độ đáy của Vancomycin luôn trong khoảng mục tiêu điều trị.

**PHỤ LỤC 1:** LIỀU DUY TRÌ VANCOMYCIN CHO NGƯỜI LỚN[[2]](https://bthh.org.vn/12/theo-doi-nong-do-vancomycin-trong-tri-lieu-10423.html" \l "_ftn2)

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **CrCl (mL/phút)**  **(tính theo Cockcroft Gault)** | **Cân nặng thực** | | | | | |
| **50 - 59 kg** | **60 - 69 kg** | **70 - 79 kg** | **80 - 89 kg** | **90 - 99 kg** | **100 kg** |
| **Nhiễm trùng nghiêm trọng/mô sâu: nồng độ đáy mục tiêu 15 - 20μg/ml** | | | | | | |
| **<10** (không thẩm phân máu) | Lặp lại liều khi đo nồng độ đáy bất kỳ ≤ 20μg/ml | | | | | |
| **10 - 19**(không thẩm phân máu) | 750mg mỗi 48h | 1000mg mỗi 48h | 1000mg mỗi 48h | 1250mg mỗi 48h | 1250mg mỗi 48h | 1500mg mỗi 48h |
| **20 - 29** | 500mg mỗi 24h | 750mg mỗi 24h | 1000mg mỗi 36h | 1250mg mỗi 36h | 1250mg mỗi 36h | 1250mg mỗi 36h |
| **30 - 39** | 750mg mỗi 24h | 750mg mỗi 24h | 1000mg mỗi 24h | 1250mg mỗi 24h | 1250mg mỗi 24h | 1250mg mỗi 24h |
| **40 - 49** | 750mg mỗi 18h | 750mg mỗi 18h | 1000mg mỗi 18h | 1250mg mỗi 18h | 1250mg mỗi 18h | 1250mg mỗi 18h |
| **50 - 59** | 750mg mỗi 18h | 1000mg mỗi 18h | 1000mg mỗi 18h | 1250mg mỗi 18h | 1250mg mỗi 18h | 1500mg mỗi 18h |
| **60 - 69** | 750mg mỗi 12h | 750mg mỗi 12h | 1000mg mỗi 12h | 1000mg mỗi 12h | 1250mg mỗi 12h | 1250mg mỗi 12h |
| **70 - 79** | 750mg mỗi 12h | 1000mg mỗi 12h | 1000mg mỗi 12h | 1250mg mỗi 12h | 1250mg mỗi 12h | 1500mg mỗi 12h |
| **80 - 89** | 750mg mỗi 12h | 1000mg mỗi 12h | 1250mg mỗi 12h | 1250mg mỗi 12h | 1500mg mỗi 12h | 1500mg mỗi 12h |
| **90 - 99** | 1000mg  mỗi 12h | 1000mg mỗi 12h | 1250mg mỗi 12h | 1500mg mỗi 12h | 1500mg mỗi 12h | 1500mg mỗi 12h |
| **≥100 và <60 tuổi** | 750mg  mỗi 8h | 750mg  mỗi 8h | 1000mg  mỗi 8h | 1250mg  mỗi 8h | 1250mg  mỗi 8h | 1250mg  mỗi 8h |
| **Nhiễm trùng ngoài da và nhẹ: nồng độ đáy mục tiêu 10 - 15μg/ml** | | | | | | |
| **<10** (không thẩm phân máu) | Lặp lại liều khi đo nồng độ đáy bất kỳ ≤ 15μg/ml | | | | | |
| **10 - 19** (không thẩm phân máu)◊ | 1000mg mỗi 72h | 1250mg mỗi 72h | 1250mg mỗi 72h | 1500mg mỗi 72h | 1500mg mỗi 72h | 1750mg mỗi 72h |
| **20 - 29** | 1000mg mỗi 48h | 1000mg mỗi 48h | 1250mg mỗi 48h | 1500mg mỗi 48h | 1500mg mỗi 48h | 1750mg mỗi 48h |
| **30 - 39** | 1000mg mỗi 36h | 1000mg mỗi 36h | 1250mg mỗi 36h | 1500mg mỗi 36h | 1500mg mỗi 36h | 1750mg mỗi 36h |
| **40 - 49** | 1000mg mỗi 24h | 1000mg mỗi 24h | 1250mg mỗi 24h | 1250mg mỗi 24h | 1500mg mỗi 24h | 1500mg mỗi 24h |
| **50 - 59** | 1000mg mỗi 24h | 1250mg mỗi 24h | 1250mg mỗi 24h | 1500mg mỗi 24h | 1500mg mỗi 24h | 1750mg mỗi 24h |
| **60 - 69** | 1000mg mỗi 18h | 1250mg mỗi 18h | 1250mg mỗi 18h | 1500mg mỗi 18h | 1500mg mỗi 18h | 1750mg mỗi 18h |
| **70 - 79** | 1000mg mỗi 18h | 1250mg mỗi 18h | 1250mg mỗi 18h | 1500mg mỗi 18h | 1500mg mỗi 18h | 1750mg mỗi 18h |
| **80 - 89** | 1000mg mỗi 18h | 1250mg mỗi 18h | 1250mg mỗi 12h | 1250mg mỗi 12h | 1500mg mỗi 12h | 1500mg mỗi 12h |
| **90 - 99** | 1000mg mỗi 12h | 1000mg mỗi 12h | 1250mg mỗi 12h | 1500mg mỗi 12h | 1500mg mỗi 12h | 1500mg mỗi 12h |
| **≥100 và <60 tuổi** | 1000mg mỗi 12h | 1000mg mỗi 12h | 1250mg mỗi 12h | 1500mg mỗi 12h | 1500mg mỗi 12h | 1500mg mỗi 12h |

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

   1. Bộ Y tế (2015), Hướng dẫn sử dụng kháng sinh, tr. 30-31, 35, 69-70, 74-282.

   2. Zhi-Kang Ye, Can Li, Suo-Di Zhai et al. (2014) Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review. PLoS ONE 9(6): e99044.

   3. Richard H Drew, George Sakoulas. Vancomycin: Parenteral dosing, monitoring and adverse effects in adults. Uptodate. Truy cập ngày 31/07/2017.

   4. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, 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. Am J Health Syst Pharm 66: 82–98.

   5. Matsumoto K, Takesue Y, Ohmagari N, Mochizuki T, Mikamo H, et al. (2013) Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of vancomycin: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. J Infect Chemother 19: 365–380.

   6. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al (2011). Infectious Diseases Society of America. 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:e18–55.

   7. K. Traugott (2014). Vancomycin Dosing Guideline for Aldults. University Health System.

   8. Hao JJ, Chen H, Zhou JX (2016). Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: A systematic review and meta-analysis. Int J Antimicrob Agents; 47:28.

   9. Medication monitoring: Pharmacist-Managed Intravenous (IV) Vancomycin Protocol. Stanford Health Care Pharmacy Department Policies and Procedures. Truy cập ngày 31/07/2017.

   10. David N.G. et al. (2013), Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 43, pp. 4-66, 97, 207-208.

   11. Karen Baxter et. al. (2014), BNF for children 2014 – 2015, pp. 289 – 290.

[[1]](file:///C:\\Users\\phiye_000\\Downloads\\THEO%20D%C3%95I%20N%E1%BB%92NG%20%C4%90%E1%BB%98%20VANCOMYCIN%20TRONG%20TR%E1%BB%8A%20LI%E1%BB%86U%20(%C4%90%C4%82NG%20B%C3%81O).docx" \l "_ftnref1) Karen Baxter et. al. BNF for children 2014 – 2015, pp. 289 – 290.

[[2]](file:///C:\\Users\\phiye_000\\Downloads\\THEO%20D%C3%95I%20N%E1%BB%92NG%20%C4%90%E1%BB%98%20VANCOMYCIN%20TRONG%20TR%E1%BB%8A%20LI%E1%BB%86U%20(%C4%90%C4%82NG%20B%C3%81O).docx" \l "_ftnref2) Richard H Drew et al. Vancomycin: Parenteral dosing, monitoring and adverse effects in adults. Uptodate 2017.