p-ISSN 1859 - 3461
e-ISSN 3030 - 4008

TỔNG QUAN VỀ ĐỘC TÍNH, NỒNG ĐỘ ĐÁY VÀ THỜI GIAN CỦA VANCOMYCIN

Nguồn: Meghan N. Jeffres. Drugs (2017) 77:1143-1154

Lược dịch: Lê Thị Thu Hằng

Bệnh viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác

1. GIỚI THIỆU

Vancomycin là một kháng sinh glycopeptide đã được sử dụng từ giữa những năm 1950 để điều trị các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn Gram dương, bao gồm cả Staphylococcus aureus kháng methicillin (MRSA). Các hướng dẫn của Hiệp hội bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (IDSA) khuyến cáo vancomycin như một kháng sinh đầu tay để điều trị các bệnh nhiễm trùng do MRSA. Hơn nữa, hướng dẫn giám sát điều trị vancomycin từ Hiệp hội Dược sĩ Hệ thống Y tế Hoa Kỳ, IDSA và Hiệp hội Dược sĩ Bệnh Truyền nhiễm khuyến cáo mục tiêu nồng độ đáy của vancomycin là 10 mg/L để tránh sự phát triển của các chủng kháng thuốc và nồng độ 15 - 20 mg/L để cải thiện sự thâm nhập của mô, tăng khả năng đạt được hiệu quả tối ưu nồng độ của vancomycin trong huyết thanh và cải thiện kết quả lâm sàng. Tuy nhiên, những khuyến nghị này được đưa ra với rất ít dữ liệu lâm sàng hỗ trợ và có ít dữ liệu về độ an toàn.

Một vài nghiên cứu đã đánh giá thời gian và chi phí dành để theo dõi hiệu quả và tính an toàn của vancomycin. Chi phí trung bình hàng ngày của vancomycin tương đối thấp (khoảng 15 - 55 đô la Mỹ), việc tính toán chi tiết về chi phí sử dụng vancomycin sẽ bao gồm các chi phí trực tiếp liên quan đến việc đo nồng độ trong huyết thanh và những chi phí liên quan đến việc điều trị các tác dụng tác dụng phụ, cụ thể là độc tính trên thận. Việc theo dõi nồng độ đáy trong huyết thanh bao gồm thời gian một số chuyên gia y tế viết y lệnh, thu thập và xử lý mẫu máu, báo cáo và giải thích kết quả, và ghi lại các khuyến nghị. Việc sử dụng thời gian cho những mục đích này gắn liền với chi phí cơ hội. Do đó, tốt hơn hết là nên kê đơn thuốc kháng sinh thay thế mà không cần theo dõi nhiễm trùng MRSA, sẽ giảm thời gian theo dõi kháng sinh cho các bác sĩ và dược sĩ. Thời gian này có thể được dành cho các sáng kiến với những lợi ích đã được chứng minh, chẳng hạn như các chương trình quản lý thuốc kháng sinh.

Mục tiêu của nghiên cứu này là mô tả các yếu tố nguy cơ và hậu quả của độc tính trên thận do vancomycin, giá trị của việc theo dõi nồng độ của vancomycin trong huyết thanh và thảo luận về các chi phí trực tiếp, gián tiếp liên quan đến độc tính trên thận. Cuối cùng, chúng tôi coi các lựa chọn thay thế về mặt dược động học và lâm sàng cho việc theo dõi nồng độ trong huyết thanh của vancomycin, bao gồm các chương trình quản lý, là một cách tối ưu hóa thời gian của dược sĩ.

2. ĐỘC TÍNH TRÊN THẬN DO VANCOMYCIN

Độc tính trên thận là một tác dụng phụ thường gặp liên quan đến vancomycin có thể hồi phục trong hầu hết các trường hợp.

p-ISSN 1859 - 3461
e-ISSN 3030 - 4008

Độc tính trên thận do vancomycin thường được định nghĩa là những thay đổi so với ban đầu về nồng độ creatinin huyết thanh (SCr) hoặc độ thanh thải creatinin (CrCl). Tổn thương thận cấp (AKI) trong thực hành lâm sàng thường được xác định dựa trên tiêu chuẩn RIFLE (Rủi ro, Thương tật, Thất bại, Mất chức năng thận và Bệnh thận giai đoạn cuối) hoặc tiêu chuẩn AKIN; tuy nhiên, hệ thống tiêu chuẩn này hiếm khi được sử dụng để xác định độc tính trên thận do vancomycin hoặc đánh giá kết quả của những bệnh nhân này. Tiêu chuẩn RIFLE được sử dụng để phân loại rối loạn chức năng thận: nguy cơ, chấn thương hoặc suy thận dựa trên mức độ gia tăng SCr hoặc giảm lượng nước tiểu. Rủi ro, thương tích và thất bại được định nghĩa tương ứng là mức tăng SCr 1,5-, 2- hoặc 3 lần; giảm 25, 50 và 75% mức lọc cầu thận (GFR); hoặc lượng nước tiểu < 0,5 ml/kg/giờ trong 6 giờ; < 0,5 ml/kg/h trong 12 giờ hoặc < 0,3 ml/kg/giờ trong 24 giờ. Ngoài ba mức nguy cơ RIFLE, kết quả của AKI được xếp loại là "mất chức năng thận" hoặc "bệnh thận giai đoạn cuối" khi điều trị thay thế thận được yêu cầu lớn hơn 4 và lớn hơn 12 tuần.

Các tiêu chuẩn của AKIN bao gồm tăng nồng độ SCr ≥ 0,3 mg/dl, mức tăng ≥ 50% của SCr trong vòng 48 giờ hoặc lượng nước tiểu < 0,5 ml/kg/giờ cho ≥ 6 giờ. AKIN giai đoạn 1, 2 và 3 tương ứng lượng nước tiểu 0,5 ml/kg/giờ trong 6 giờ (SCr tăng 1,5 đến 2 lần so với ban đầu); 0,5 ml/kg/h trong 12 giờ (SCr tăng > 2 đến 3 lần so với ban đầu) hoặc < 0,3 ml/kg/giờ trong 24 giờ (SCr tăng 3 lần so với ban đầu). Theo kết quả của một nghiên cứu quan sát tiến cứu, sử dụng tiêu chuẩn AKIN có thể xác định được sớm bệnh nhân có độc tính trên thận do vancomycin. Trong nghiên cứu này, 43/227 (19%) bệnh nhân được chẩn đoán mắc AKI theo tiêu chuẩn AKIN, khởi phát trong vòng 6 ngày điều trị bằng vancomycin. Ngược lại, chỉ 17/43 bệnh nhân này mắc AKI theo tiêu chuẩn truyền thống (tăng SCr ≥ 0,5 mg/dl hoặc 50% so với ban đầu). Hơn nữa, hầu hết các bệnh nhân được chẩn đoán theo tiêu chuẩn AKIN được xác định trong giai đoạn 1 của AKI (92%) và được coi là có nguy cơ mắc AKI (68%), trong khi hầu hết bệnh nhân được chẩn đoán theo tiêu chuẩn truyền thống được xác định trong giai đoạn 2 của AKI (59%) và coi là đã bị tổn thương thận (65%). Chẩn đoán sớm về AKI bằng cách sử dụng tiêu chuẩn AKIN cho kết quả là thời gian điều trị nội trú trung bình ngắn hơn (7,5 ngày so với 11 ngày) và tỷ lệ tử vong thấp hơn (12% so với 29%) so với khi sử dụng tiêu chuẩn truyền thống; tuy nhiên, những khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Độc tính trên thận liên quan đến điều trị bằng vancomycin đã được báo cáo bởi một số nghiên cứu. Nghiên cứu của Prabaker và cộng sự đánh giá độc tính trên thận ở 348 bệnh nhân đã điều trị bằng vancomycin ≥ 5 ngày. Độc tính trên thận liên quan đến vancomycin được xác định là sự gia tăng 50% SCr trong ≥ 2 ngày liên tiếp sau khi bắt đầu điều trị bằng vancomycin và lên đến 72 giờ sau liều cuối cùng. Tỷ lệ chung của nhiễm độc thận là 8,9% (31/348), và khả năng phục hồi độc tính thận được quan sát ở 27 bệnh nhân với tỷ lệ 21/27 (77,8%) trước hoặc trong vòng 72 giờ sau khi ngừng điều trị bằng vancomycin (trong đó 04 bệnh nhân không được xác định SCr trong vòng 72 giờ sau khi dừng điều trị bằng vancomycin). Sáu bệnh nhân còn lại đều đã được điều trị đồng thời với các chất gây tổ thương thận

p-ISSN 1859 - 3461
e-ISSN 3030 - 4008

trước khi bắt đầu nhiễm độc thận. Một phân tích được thực hiện bởi Hệ thống Y tế Quốc gia Tây Ban Nha đã đánh giá việc sử dụng các nguồn lực chăm sóc sức khỏe ở những bệnh nhân nội trú bị viêm phổi bệnh viện được điều trị bằng linezolid hoặc vancomycin. Suy thận được xác định theo tiêu chuẩn RIFLE, và 43 bệnh nhân phát triển suy thận trong quá trình thử nghiệm, bao gồm 34 bệnh nhân được điều trị bằng vancomycin và 9 bệnh nhân được điều trị bằng linezolid ($p < 0,001$).

Tác động lâm sàng của độc tính trên thận do vancomycin có thể khó xác định vì các định nghĩa khác nhau về độc tính trên thận, những khó khăn liên quan đến việc đánh giá sự hồi phục và sự hạn chế của dữ liệu về kết quả lâm sàng của những bệnh nhân nhiễm độc thận. Một số phân tích tổng hợp đã đánh giá các yếu tố khác nhau dẫn đến nhiễm độc thận do điều trị bằng vancomycin. Trong đó, một phân tích tổng hợp của 15 nghiên cứu sử dụng dữ liệu từ những bệnh nhân có nồng độ đáy vancomycin (<15 so với ≥15 mg/L) cho thấy độc tính trên thận xảy ra trung bình từ 4 - 17 ngày sau khi bắt đầu điều trị bằng vancomycin, và tỷ lệ nhiễm độc thận dao động từ 5 - 43% với sự khác biệt lớn nếu xét theo các đặc điểm của các nhóm nghiên cứu, đặc biệt là bệnh nhân nằm ở đơn vị chăm sóc đặc biệt (ICU). Chức năng thận phục hồi trong vòng 1 tuần sau khi ngừng điều trị vancomycin ở 44 - 75% bệnh nhân nhiễm độc thận. Một nghiên cứa của Elyasi và cộng sự năm 2012, đã xem xét 81 nghiên cứu với 57 nghiên cứu trên người và xác định rằng độc tính trên thận liên quan đến vancomycin phổ biến hơn ở những cá nhân có các yếu tố nguy cơ dễ mắc bệnh. Một số yếu tố nguy cơ đã được nghiên cứu kỹ lưỡng bao gồm nồng độ đáy vancomycin cao (> 20 mg/L) hoặc dùng liều cao vancomycin (> 4 g/ngày); điều trị đồng thời với các tác nhân gây độc cho thận; điều trị kéo dài (> 7 ngày) và thời gian điều trị ICU kéo dài. Độc tính trên thận do vancomycin hiếm khi xảy ra ở những bệnh nhân không có các yếu tố nguy cơ và phần lớn trường hợp nhiễm độc thận đều là tác dụng phụ có thể hồi phục. Một báo cáo khác về 12 nghiên cứu đã đánh giá nguy cơ phát triển độc tính trên thận (nồng độ SCr tăng 50% so với ban đầu hoặc giảm 50% CrCl so với ban đầu) khi điều trị vancomycin liều cao (liều hàng ngày ≥ 4 g hoặc > 30 mg/kg hoặc nồng độ đáy 15 - 20 mg/L). Phân tích này xác định rằng liệu pháp vancomycin liều cao có liên quan đến mức độ nhiệm độc thận nặng hơn, đặc biệt khi bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ như điều trị kéo dài (>7 ngày), dùng đồng thời các thuốc gây tổn thương thận hoặc các thuốc vận mạch, và suy giảm thể chất (ví dụ: béo phì). Một phân tích gộp của 07 nghiên cứu đã đánh giá tác động của việc truyền vancomycin liên tục so với truyền ngắt quãng đối với sự phát triển của độc tính trên thận. Phân tích này xác định rằng truyền vancomycin liên tục có liên quan đến giảm nguy cơ nhiễm độc thận so với truyền không ngắt quãng; tuy nhiên, nghiên cứu này chưa đủ để đánh giá, cần phải nghiên cứu thêm để xác định chắc chắn về hiệu quả của một trong hai phương pháp này.

Kết hợp vancomycin và các kháng sinh khác ngày càng được sử dụng nhiều hơn để điều trị các bệnh nhiễm trùng MRSA nghiêm trọng. Trong một nghiên cứu gần đây, việc kết hợp vancomycin và β-lactam dẫn đến khả năng diệt vi khuẩn gây nhiễm khuẩn huyết MRSA (96%) cao hơn đáng kể so với việc chỉ dùng vancomycin (80%)

p-ISSN 1859 - 3461
e-ISSN 3030 - 4008

(p = 0,021). Tuy nhiên, một số nghiên cứu cho thấy có sự gia tăng các trường hợp độc tính thận khi kết hợp vancomycin với piperacillin-tazobactam (PTZ). Một đánh giá hồi cứu lớn (N = 11650) đã được tiến hành để xác định tỷ lệ mắc AKI ở những bệnh nhân được điều trị bằng vancomycin hoặc PTZ hoặc kết hợp cả hai. Tỷ lệ mắc AKI được xác định là cao hơn đáng kể ở nhóm kết hợp sử dụng vancomycin-PTZ (21%) so với một trong hai nhóm điều trị đơn lẻ vancomycin (8,3%) hoặc PTZ (7,8%) (p <0,0001). Một nghiên cứu khác xác định rằng việc bổ sung PTZ ở những bệnh nhân đang điều trị bằng vancomycin có làm tăng độc tính trên thận và thấy rằng tỷ lệ nhiễm độc thận ở nhóm kết hợp cao hơn so với nhóm vancomycin (16,30% so với 8,08%; p = 0,041). Một phân tích hồi cứu riêng biệt so sánh AKI giữa những bệnh nhân được điều trị bằng vancomycin - PTZ và những người được điều trị bằng vancomycin - cefepim, kết quả là tỷ lệ mắc AKI ở nhóm vancomycin - PTZ cao hơn đáng kể so với nhóm vancomycin - cefepim (34,8% so với 12,5%; p< 0,0001). Những dữ liệu này gợi ý rằng sự kết hợp vancomycin - PTZ có thể làm tăng nguy cơ độc tính trên thận và do đó nên được đảm bảo sử dụng một cách thận trọng trong điều trị theo kinh nghiệm. Cơ chế của sự gia tăng độc tính trên thận sau khi điều trị kết hợp giữa vancomycin và PTZ cần được nghiên cứu sâu hơn bằng các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng.

3. YẾU TỐ NGUY CƠ NHIỄM ĐỘC THẬN LIÊN QUAN ĐẾN VANCOMYCIN

Liều và thời gian điều trị vancomycin cùng với nồng độ đáy của vancomycin trong huyết thanh đều là những yếu tố dự báo độc tính trên thận do kháng sinh này gây nên. Một nghiên cứu thuần tập hồi cứu (n = 291) cho thấy bệnh nhân nhiễm trùng Gram dương điều trị liều vancomycin ≥ 4 g/ngày có khả năng nhiễm độc thận (SCr tăng 0,5 mg/dL hoặc 50% so với ban đầu) cao hơn 4,4 lần (p = 0,003) so với những người dùng liều vancomycin thấp hơn. Nồng độ đáy của vancomycin ≥15 mg/L dẫn tới khả năng nhiễm độc thận cao hơn trường hợp nồng độ đáy của vancomycin <15 mg/L (tỷ lệ chênh lệch - OR: 2,67; 95% khoảng tin cậy - CI: 1,95 - 3,65). Ngoài ra, thời gian điều trị bằng vancomycin kéo dài cũng làm tăng dần nguy cơ nhiễm độc thận (7 - 14 ngày so với < 7 ngày; p = 0,004).

Yếu tố thuộc về người bệnh và việc điều trị đồng thời với các thuốc gây độc cho thận cũng làm tăng nguy cơ nhiễm độc thận do vancomycin. Các yếu tố nguy cơ nhiễm độc thận của bệnh nhân bao gồm cân nặng lớn hơn của bệnh nhân, có tiền sử suy thận và thời gian điều trị lâu hơn tại ICU. Ngoài ra việc điều trị bằng vancomycin liều cao, trọng lượng cơ thể ≥101,4 kg, CrCl ≤ 86,6 ml/phút và thời gian điều trị tại ICU cũng có liên quan đáng kể tới độc tính trên thận trong phân tích đa biến. Việc dùng chung các thuốc gây độc cho thận làm gia tăng nguy cơ nhiễm độc thận và trường hợp này được cho là thường gặp ở các kháng sinh nhóm aminoglycosid. Một phân tích đa biến dữ liệu từ 188 bệnh nhân mắc viêm phổi tại bệnh viện cho thấy nồng độ đáy của vancomycin trong huyết thanh ≥ 15 mg/L (OR: 5,2; 95% CI: 1,9 - 13,9), thời gian điều trị vancomycin dài hơn (OR: 1,12/ngày điều trị bổ sung; 95% CI: 1,02 - 1,23), và điều trị đồng thời với aminoglycosid (OR 2,67; 95% CI 1,09 - 6,54) đều liên quan đáng kể đến nhiễm độc thận. Phân tích dữ liệu từ những bệnh nhân có và không có

p-ISSN 1859 - 3461
e-ISSN 3030 - 4008

độc tính trên thận sau ≥ 5 ngày điều trị với vancomycin cho thấy số lượng bệnh nhân nhiễm độc thận khi dùng đồng thời các thuốc gây tổn thương thận (bao gồm thuốc kháng sinh aminoglycosid, thuốc cản quang đường tĩnh mạch, thuốc chống viêm không steroid, thuốc lợi tiểu quai, và thuốc ức chế men chuyển) tăng nhiều hơn (p = 0,03).

Như đã biết, chức năng thận phục hồi ở hầu hết bệnh nhân bị nhiễm độc thận do vancomycin sau khi ngừng sử dụng vancomycin. Tuy nhiên, những bệnh nhân bị nhiễm độc thận có xu hướng có kết quả điều trị xấu hơn những bệnh nhân có chức năng thận ít bị thay đổi trong quá trình điều trị bằng vancomycin. Dữ liệu cho thấy bệnh nhân nhiễm độc thận phải nằm viện lâu hơn, có nhiều khả năng phải điều trị bằng kháng sinh bổ sung và/hoặc phải lọc máu, phải chi trả chi phí chăm sóc sức khỏe cao hơn và có tỷ lệ tử vong cao hơn so với bệnh nhân không nhiễm độc thận.

4. HẬU QUẢ CỦA NHIỄM ĐỘC THẬN

Chỉ với sự tăng nhẹ của SCr cũng có tương quan với việc tăng chi phí y tế, thời gian nằm viện và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân nhập viện. Phần này của báo cáo sẽ đánh giá các nghiên cứu liên quan đến các chủ đề trên. Điều quan trọng là phải hiểu rằng những nghiên cứu này là nghiên cứu quan sát hoặc hồi cứu và do đó, rất khó để chứng minh mối quan hệ nhân quả trực tiếp giữa nhiễm độc thận do vancomycin và việc tăng chi phí, thời gian nằm viện hay tỷ lệ tử vong của bệnh nhân.

4.1. Tăng thời gian điều trị nội trú

Một số nghiên cứu đã chứng minh rằng nhiễm độc thận có liên quan đến việc tăng tỷ lệ nhập viện. Trong một nghiên cứu thuần tập hồi cứu về những bệnh nhân nhiễm trùng huyết do MRSA được chỉ định dùng vancomycin, thời gian nằm viện của những bệnh nhân bị nhiễm độc thận dài hơn đáng kể so với những bệnh nhân không bị nhiễm độc thận (20 ngày so với 13 ngày; p = 0,001). Một nghiên cứu khác trên 94 bệnh nhân bị viêm phổi do MRSA được chăm sóc y tế và điều trị bằng vancomycin cho thấy thời gian nằm viện dài hơn đáng kể ở những bệnh nhân nhiễm độc thận so với những người không nhiễm độc thận (44,8 ngày so với 28,7 ngày; p = 0,006). Một phân tích hồi cứu khác trên 188 bệnh nhân viêm phổi tại ICU sử dụng vancomycin cho thấy rằng những bệnh nhân bị nhiễm độc thận phải điều trị tại ICU (17 ngày) lâu hơn đáng kể so với những người không có độc tính trong thận (12 ngày); p = 0,03. Tổng thời gian nằm viện tuy dài hơn nhưng sự khác biệt giữa bệnh nhân không nhiễm và nhiễm độc thận không có ý nghĩa thống kê (trung vị 20 ngày so với 15 ngày; p = 0,06). Các phát hiện tương tự được ghi nhận trong một đánh giá hồi cứu (N = 227) tại một trung tâm chăm sóc y tế bậc 3 ở Nam Carolina, trong đó bệnh nhân được điều trị bằng linezolid có xác suất xuất viện cao hơn đáng kể so với bệnh nhân được điều trị bằng vancomycin. Hơn nữa, một phân tích được thực hiện bởi Hệ thống Y tế Quốc gia Tây Ban Nha kết luận rằng, ở những bệnh nhân bị suy thận, những người dùng vancomycin phải thở máy nhiều ngày hơn (13,2 ngày so với 7,6 ngày), điều trị tại ICU lâu hơn (14,4 so với 9,9 ngày), và có thời gian nằm viện dài hơn (19,5 ngày so với 16,1 ngày) so với những người dùng linezolid, mặc dù sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Nhìn chung, những nghiên cứu này chứng minh mối quan hệ rõ ràng giữa nhiễm độc thận gây ra bởi điều trị

p-ISSN 1859 - 3461
e-ISSN 3030 - 4008

vancomycin và việc tăng thời gian nằm viện.

4.2. Tăng chỉ định lọc máu

Tuy không phổ biến nhưng nhiễm độc thận do vancomycin có thể tiến triển thành suy thận cấp cần phải lọc máu. Một nghiên cứu hồi cứu được công bố so sánh tỷ lệ nhiễm độc thận và suy thận cần lọc máu giữa những bệnh nhân bị bệnh nặng được điều trị bằng vancomycin (n = 571) hoặc linezolid (n = 475). Nghiên cứu này cho thấy nồng độ đáy của vancomycin >20 mg/L tương đương với sự gia tăng nguy cơ tăng creatinin (rủi ro tương đối - RR: 5,4; 95% CI: 1,19 - 24,51). Tuy nhiên, không có sự khác biệt đáng kể giữa 02 nhóm điều trị và tỷ lệ thẩm phân máu (vancomycin 9,4% so với linezolid 9,7%). Nhìn chung, các báo cáo này cho thấy rằng trong phần lớn các trường hợp, chỉ một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân nhiễm độc thận cần lọc máu, việc nghiên cứu thêm là cần thiết để xác định các yếu tố dự báo độc tính trên thận do vancomycin dẫn đến chỉ định lọc máu ở bệnh nhân suy thận.

4.3. Tăng tỷ lệ tử vong

Mối quan hệ nhân quả giữa nhiễm độc thận do vancomycin và tử vong chưa được xác định. Tuy nhiên, mối tương quan giữa độc tính trên thận do vancomycin và tỷ lệ tử vong đã được báo cáo ở những bệnh nhân nhiễm khuẩn Gram dương nặng. Một phân tích hồi cứu 337 bệnh nhân nhiễm trùng do MRSA sử dụng vancomycin đã đánh giá sự khác biệt về hiệu quả của điều trị theo hướng dẫn so với điều trị liều thấp hơn. Phân tích này xác định độc tính trên thận là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với tử vong tại bệnh viện mà không liên quan đến việc dùng vancomycin. Các yếu tố dự báo quan trọng khác liên quan đến tỷ lệ tử vong bao gồm điều trị tại ICU, điểm nhiễm khuẩn máu Pitt ≥ 4, và tuổi ≥ 53 tuổi. Một nghiên cứu hồi cứu khác với 94 bệnh nhân bị viêm phổi MRSA tại bệnh viện được chỉ định dùng vancomycin, tỷ lệ tử vong tại bệnh viện cũng cao hơn đáng kể ở bệnh nhân bị nhiễm độc thận (45% so với 15%; p = 0,001). Tương tự, việc tăng tỷ lệ tử vong cũng được ghi nhận ở các trung tâm y tế bậc ba và bốn, trong đó bệnh nhân được điều trị bằng vancomycin có tỷ lệ tử vong cao hơn bệnh nhân được điều trị bằng linezolid (19,5 so với 10%; p = 0,046). Trong số 227 bệnh nhân điều trị bằng vancomycin trong ≥ 5 ngày tại một bệnh viện cộng đồng có 43 người (19%) bị nhiễm độc thận. Tỷ lệ tử vong trong 28 ngày là 16% (7/43) ở bệnh nhân nhiễm độc thận và 5% (9/184) ở những người không nhiễm AKI.

4.4. Tăng chi phí điều trị

Độc tính trên thận do vancomycin liên quan trực tiếp đến tăng chi phí y tế. Phân tích dữ liệu kinh tế từ 448 bệnh nhân tham gia một thử nghiệm ngẫu nhiên cho thấy rằng chi phí y tế cao hơn đáng kể ở bệnh nhân mắc bệnh viêm phổi MRSA tại bệnh viện và nhiễm độc thận khi điều trị với vancomycin hoặc linezolid. Trong các nghiên cứu, chi phí chăm sóc sức khỏe tổng thể và các chi phí tương tự ở những bệnh nhân điều trị với vancomycin hoặc linezolid đều khá tương đồng. Tuy nhiên, tổng chi phí điều trị (p = 0,046) cao hơn đáng kể (khoảng 8.000 đô la Mỹ) ở bệnh nhân suy thận và tỷ lệ mắc bệnh suy thận cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân ngẫu nhiên dùng vancomycin so với những bệnh nhân dùng linezolid (15% so với 4%; p < 0,001). Một nghiên cứu của Hệ thống Y tế

p-ISSN 1859 - 3461
e-ISSN 3030 - 4008

Quốc gia Tây Ban Nha kết luận rằng đối với những bệnh nhân suy thận, tổng chi phí y tế cao hơn một cách đáng kể ở những bệnh nhân điều trị bằng vancomycin so với những người dùng linezolid (20.263 Euro so với 17.219 Euro; p = 0,51). Tổng cộng có 43 bệnh nhân suy thận trong quá trình thử nghiệm, bao gồm 34 người dùng vancomycin và 09 người dùng linezolid (p < 0,001).

5. YẾU TỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC/DƯỢC LỰC HỌC

5.1 Nồng độ đáy của vancomycin

Các hướng dẫn đồng thuận khuyến cáo nồng độ đáy của vancomycin trong huyết thanh là từ 15 - 20 mg/L ở người lớn bị nhiễm trùng *S.aureus* phức tạp. Đạt được mục tiêu nồng độ đáy của vancomycin là 15 - 20 mg/L sẽ làm hiệu quả điều trị cao hơn ở bệnh nhân nhiễm khuẩn MRSA và nồng độ đáy > 15 mg/L cũng có liên quan đến việc tăng khả năng nhiễm độc thận trong cả nghiên cứu tiến cứu và hồi cứu. Bằng chứng này chỉ ra rằng các hướng dẫn có thể đã nhấn mạnh quá mức giá trị của việc theo dõi nồng độ đáy của vancomycin để dự đoán độc tính trên thận.

Có một số hạn chế trong việc sử dụng nồng độ đáy của vancomycin để tối ưu hóa liều lượng vancomycin. Một nồng độ đáy của vancomycin biểu thị cho một điểm tiếp xúc duy nhất tại thời điểm kết thúc của một liều dùng kháng sinh, do đó, không có khả năng mô tả hoặc dự đoán chính xác toàn bộ tỷ lệ nồng độ so với thời gian trong suốt quá trình điều trị. Một loạt các mô phỏng đã tính toán xác suất của đạt được mục tiêu của tỷ lệ diện tích dưới đường cong (AUC) so với nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) (AUC/MIC) ≥ 400, và phát triển độc tính trên thận qua đó nhận thấy sự thay đổi lớn giữa các cá nhân và nồng độ đáy của vancomycin với xem xét liều lượng vancomycin, việc điều trị tại ICU và CrCl đã được xem xét. Mặc dù nồng độ đáy 15 - 20 mg/L có liên quan chặt chẽ đến độc tính trên thận trong các mô phỏng này, nhưng chúng lại không phản ánh hoàn toàn về tỷ lệ AUC/MIC tối ưu, đặc biệt khi MIC của vi sinh vật lây nhiễm được giả định là 2 mg/L. Trọng tâm để đạt được tỷ lệ AUC/MIC tối ưu này chủ yếu dành cho MRSA chứ không phải các tác nhân gây bệnh khác với các mục tiêu dược lực học khác nhau có thể cần được xác định.

Mặc dù mối tương quan đáng kể giữa tăng nồng độ đáy của vancomycin và độc tính trên thận đã được tìm thấy, nhưng mối tương quan giữa nồng độ đáy của vancomycin và kết quả điều trị của bệnh nhân lại không rõ ràng. Ví dụ, trong thử nghiệm ở bệnh nhân bị viêm phổi bệnh viện do MRSA, tỷ lệ mắc độc tính trên thận tăng dần cùng với nồng độ đáy của vancomycin (tỷ lệ nhiễm độc thận là 18, 22 và 37% ở các trường hợp nồng độ đáy tương ứng < 15, 15 - 20, và ≥ 20 mg/L). Tuy nhiên, kết quả điều trị ở những bệnh nhân này là tương tự nhau bất kể nồng độ đáy vancomycin trong ngày thứ 3 khi phân tích tứ phân vị.

Tương tự với những kết quả này, Jeffres và cộng sự (2006) đã phát hiện rằng nồng độ đáy của vancomycin (p = 0,866) và giá trị AUC (p = 0,941) đều giống nhau ở những bệnh nhân sống sót và tử vong trong quá trình điều trị viêm phổi bệnh viện do MRSA. Trong số 102 bệnh nhân được đưa vào báo cáo phân tích hồi cứu trên, có 32 người tử vong; nồng độ đáy huyết thanh trung bình ở những người sống sót và những người tử vong tương

p-ISSN 1859 - 3461
e-ISSN 3030 - 4008

ứng 13,6 và 13,9 mg/L. Khi tất cả bệnh nhân trên được phân nhóm theo nồng độ đáy của vancomycin cao (≥ 15 mg/L) và thấp (<15 mg/L), sự khác biệt về tỷ lệ tử vong không có ý nghĩa về mặt thống kê (35,3 % so với 29,4%; p = 0,546). Các tác giả kết luận rằng các chiến lược dùng thuốc tích cực nhắm vào mục tiêu nồng độ đáy >15 mg/L có thể không mang lại lợi ích so với các chế độ dùng thuốc thận trọng hơn.

Ngược lại, một nghiên cứu hồi cứu về so sánh kết quả trước và sau khi thực hiện hướng dẫn đề xuất nồng độ đáy hướng tới của vancomycin là 15-20 mg/L cho thấy rằng mặc dù tỷ lệ thành công đối với những bệnh nhân nhiễm trùng huyết do MRSA cải thiện đáng kể (p = 0,034), không có sự khác biệt về mặt thống kê đối với thời gian điều trị nội trú trung bình (p = 0,28) hay tỷ lệ nhiễm độc thận (p = 0,85) giữa 02 giai đoạn nghiên cứu. Nồng độ vancomycin ban đầu trong huyết thanh trước khi thực hiện hướng dẫn mới thấp hơn đáng kể so với sau khi thực hiện (12,3 mg/L trong khoảng thời gian từ năm 2005 - 2007 so với 15,8 mg/L trong năm 2008 - 2010; p = 0,02).

5.2. Tỷ lệ diện tích dưới đường cong (AUC) so với nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của vancomycin

Tỷ lệ AUC/MIC đã được đề xuất thay thế cho nồng độ đáy huyết thanh để theo dõi hiệu quả của vancomycin. Với *S.aureus*, tỷ lệ AUC/MIC của vancomycin ≥ 400 đã được đề xuất là mang lại hiệu quả diệt khuẩn vượt trội so với các giá trị thấp hơn. Con số này dựa trên dữ liệu phân tích hồi cứu từ 108 bệnh nhân bị nhiễm trùng đường hô hấp dưới, trong đó giá trị AUC/MIC ít nhất là 350 sẽ liên quan tới kết quả lâm sàng và vi khuẩn học vượt trội, trong khi giá trị thấp liên quan tới tỷ lệ thành công trên lâm sàng thấp hơn (OR: 7,19; p = 0,0036). Trên cơ sở của nghiên cứu này, hướng dẫn năm 2009 về vancomycin bao gồm khuyến nghị rằng tỷ lệ AUC/MIC ≥400 nên đạt được ở những bệnh nhân nồng độ đáy huyết thanh từ 15 - 20 mg/L, với điều kiện là MIC của mầm bệnh lây nhiễm là ≤ 1 mg/L. Tuy nhiên, tỷ lệ AUC/MIC ≥ 400 khó có thể đạt được nếu dùng liều thông thường ở các bệnh nhân có chức năng thận bình thường nếu MIC là ≥ 2 mg/L. Theo mô phỏng được thực hiện bởi Patel và cộng sự, nếu mầm bệnh lây nhiễm có MIC là 2 mg/L, việc sử dụng một chế độ dùng thuốc tích cực (2 g mỗi 12 giờ) sẽ đạt được mục tiêu tỷ lệ AUC/MIC ≥ 400 chỉ ở 57% bệnh nhân trong khi dẫn đến độc tính trên thận ở 34% bệnh nhân.

Hiệu quả và sự an toàn của việc đạt được và duy trì một tỷ lệ AUC/MIC là ≥400 chưa được đánh giá trong các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên. Tuy nhiên, một phân tích tổng hợp 9 nghiên cứu thuần tập đã so sánh kết quả lâm sàng ở các bệnh nhân với tỷ lệ AUC/MIC cao và thấp (≥ 400 và < 400). Bệnh nhân với tỷ lệ AUC/MIC cao có tỷ lệ tử vong (RR: 0,47; 95% CI: 0,31 - 0,70; p < 0,001) và tỷ lệ thất bại trong điều trị (RR: 0,47; 95% CI: 0,30 - 0,73; p = 0,001) thấp hơn đáng kể so với bệnh nhân với tỷ lệ AUC/MIC thấp.

6. LỰA CHỌN THAY THẾ CHO VANCOMYCIN

Vancomycin được coi là tiêu chuẩn vàng trong điều trị nhiễm trùng do MRSA. Tuy nhiên, ngoài độc tính trên thận, một số vấn đề khác bao gồm hoạt tính diệt khuẩn chậm, thâm nhập mô thấp và các báo cáo ngày càng tăng về sự đề kháng và thất bại đã hạn chế tính hữu dụng của vancomycin.

p-ISSN 1859 - 3461
e-ISSN 3030 - 4008

Một số các tác nhân kháng khuẩn bao gồm daptomycin, linezolid, ceftarolin và telavancin đã chứng minh hiệu quả trong điều trị các bệnh nhiễm trùng do MRSA khác nhau. Tuy nhiên, một số nghiên cứu đã đánh giá độc tính trên thận do thuốc gây ra như là một hệ quả. Hai trong số ba nghiên cứu, điều trị vancomycin liên quan đến tỷ lệ nhiễm độc thận cao hơn và kết quả lâm sàng kém hơn so với các thuốc thay thế. Carreno và cộng sự đã tiến hành một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng để xác định xem liệu phương án thay thế (daptomycin, linezolid, ceftarolin) có ngăn ngừa được AKI ở những bệnh nhân có nguy cơ cao được điều trị bằng vancomycin hay không. Tuy nhiên, các phân tích này không tìm thấy sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ nhiễm độc thận giữa các bệnh nhân được điều trị bằng vancomycin và một thuốc thay thế. Do đó, điều quan trọng trong tương lai là đánh giá độc tính trên thận như là một kết quả để mô tả rõ hơn về tính tiện ích và độ an toàn của một liệu pháp thay thế.

7. KẾT LUẬN

Sau 60 năm được đưa vào thực hành lâm sàng, vancomycin tiếp tục đóng vai trò quan trọng trong điều trị nhiễm trùng nặng do vi khuẩn Gram dương. Tuy nhiên, với kết quả khác nhau liên quan đến điều trị vancomycin, điều quan trọng là phải đánh giá các vấn đề chính về độc tính của thuốc, nồng độ đáy cao và thời gian điều trị cần thiết để đạt được hiệu quả điều trị. Độc tính trên thận là tác dụng phụ thường gặp nhất liên quan đến vancomycin, liên quan đến tăng thời gian nằm viện, tăng chi phí y tế, sử dụng kháng sinh thay thế, tiếp nhận chạy thận nhân tạo và tỷ lệ tử vong cao hơn. Theo dõi nồng độ vancomycin được khuyến nghị để tối ưu hóa liệu pháp điều trị, mặc dù, có một mối quan hệ rõ ràng giữa nồng độ đáy cao hơn và tỷ lệ nhiễm độc thận, giữa nồng độ đáy cao hơn và hiệu quả ít rõ ràng hơn. Theo dõi nồng độ vancomycin trong huyết thanh có thể không hiệu quả về chi phí với tất cả các bệnh nhân. Các nguồn lực đáng kể được dùng để giám sát nồng độ vancomycin có thể được phân bổ lại cho các chương trình quản lý kháng sinh, đã được chứng minh là giảm sử dụng kháng sinh, giảm xuất hiện nhiễm độc thận và cải thiện kết quả điều trị trên bệnh nhân.