so với nhóm chứng 30,08 ± 0,57 cm^3, sự khác biệt này cũng có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

V. KẾT LUẬN

- Thể tích chất xám toàn bộ thùy trán ở nhóm bệnh (91,83 ± 1,35 cm3) giảm so với chóm chứng (97,29 ± 1,62 cm3), với p<0,05.

- Thể tích chất xám hồi ổ mắt bên phải và thể tích chất xám hồi trước trung tâm bên trái ở nhóm bệnh (5,96 ± 0,1 cm^3 và 4,85 ± 0,11 cm^3) giảm so với nhóm chứng (6,24 ± 0,13 cm^3 và 5,20 ± 0,13 cm^3), với p<0,05.

- Độ dày chất xám hồi trán trên ở nhóm bệnh (2,55 ± 0,04 mm) giảm so với nhóm chứng (2,68 ± 0,03 mm), với p<0,05.

- Thể tích chất trắng toàn bộ hồi trán trên, toàn bộ hồi trán giữa, toàn bộ hồi trán dưới và toàn bộ hồi trước trung tâm ở nhóm bệnh (34,27 ± 0,75 cm^3; 37,16 ± 0,69 cm^3; 14,01 ± 0,32 cm^3 và 26,35 ± 0,48 cm^3) giảm so với nhóm chứng (37,54 ± 0,90 cm^3; 40,54 ± 0,83 cm^3; 15,68 ± 0,38 cm^3 và 30,08 ± 0,57 cm^3) với p<0,05.

Như vậy, thể tích chất xám toàn bộ thùy trán, chất xám hồi ổ mắt, chất xám hồi trước trung tâm giảm ở nhóm bệnh nhân so với nhóm chứng. Độ dày chất xám hồi trán trên ở nhóm bệnh giảm so với nhóm chứng. Thể tích chất trắng các vùng gồm toàn bộ hồi trán trên, toàn bộ hồi trán giữa, toàn bộ hồi trán dưới và toàn bộ hồi trước trung tâm giảm so với nhóm chứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bùi Quang Huy, Nguyễn Mạnh Hùng, Đỗ Xuân Tĩnh (2019).** Điều trị nghiện rượu. Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
2. **Lê Phi Đại** (2020) Nghiên cứu đặc điểm hình thái thể chai và một số cấu trúc dưới vỏ não trên hình ảnh MRI của bệnh nhân nghiện rượu, Luận văn Thạc sĩ Y học, Học viện Quân y.
3. **World Health Organization** (2019) Global status report on alcohol and health 2018, World Health Organization, Geneva.
4. **American Psychiatry Association** (2022) Alcohol Related Disorders, in: Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR, 5th edition, American Psychiatric Pub, Arlington, pp. 554-568.
5. **Li J., Wang Y., Xu Z., et al.** (2019) Whole-brain morphometric studies in alcohol addicts by voxel-based morphometry. Annals of Translational Medicine, 7(22): p 635.
6. **Yang X., Tian F., Zhang H., et al.** (2016) Cortical and subcortical gray matter shrinkage in alcohol-use disorders: a voxel-based meta-analysis. Neuroscience Biobehavioral Reviews, 66: pp 92-103.
7. **Galandra C., Basso G., Manera M., et al.** (2018) Salience network structural integrity predicts executive impairment in alcohol use disorders. Scientific reports, 8(1): p 1-13.
8. **Zhang R., Tomasi D., Manza P., et al.** (2021) Sleep disturbances are associated with cortical and subcortical atrophy in alcohol use disorder. Translational psychiatry, 11(1): p 1-11.

THẨM ĐỊNH NGOẠI TÍNH PHÙ HỢP CỦA MÔ HÌNH DƯỢC ĐỘNG HỌC QUẦN THỂ VANCOMYCIN TRÊN BỆNH NHÂN ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA XANH PÔN

Trương Thanh Long[1], Lê Bá Hải[2], Nguyễn Thị Thu Thủy[2], Nguyễn Tứ Sơn[2], Nguyễn Thị Dừa[1], Nguyễn Thị Bảo Liên[1], Đỗ Đình Tùng[1], Nguyễn Thị Liên Hương[2].

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhằm cải thiện chất lượng dịch vụ giám sát nồng độ thuốc (TDM) vancomycin tại bệnh viện đa khoa Xanh Pôn, các mô hình dược động học quần thể (POP PK) vancomycin đã được đưa vào sàng lọc và xác định tính phù hợp với dữ liệu nồng độ vancomycin trong máu trên bệnh nhân tại bệnh viện, hướng tới xây dựng công cụ/phần mềm điều chỉnh liều chính xác bằng phương pháp Bayesian. **Phương pháp:** Thẩm định khả năng dự báo của các mô hình POP PK vancomycin đã công bố trên bộ dữ liệu nồng độ vancomycin trong máu bệnh nhân từ quá trình TDM thông qua phương pháp thẩm định ngoại. **Kết quả:** Sau khi sàng lọc và phân tích các mô hình, mô hình phù hợp nhất là POP PK vancomycin của Yamamoto (2009) với trung bình sai số dự đoán tuyệt đối (MAPE) là 9,96% (mức tối ưu), sai số dự đoán trung bình (MPE) là 0.637 mg/l (nhỏ hơn giới hạn định lượng là 2.5 mg/l). **Kết luận:** Mô hình của Yamamoto và cộng sự công bố năm 2009 là mô hình POP PK phù hợp nhất với quần thể bệnh nhân tại bệnh viện đa khoa Xanh Pôn. Kết quả nghiên cứu có thể được sử dụng nhằm xây dựng công cụ điều chỉnh liều theo phương pháp Bayesian trong tương lai.

Từ khóa: vancomycin, TDM, POP PK, thẩm định ngoại.

[1]BV Đa khoa Xanh Pôn
[2]Trường ĐH Dược Hà Nội
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Liên Hương
Email: huongntl@hup.edu.vn
Ngày nhận bài: 1.4.2022
Ngày phản biện khoa học: 23.5.2022
Ngày duyệt bài: 2.6.2022

SUMMARY

EXTERNAL EVALUATION OF POPULATION PHARMACOKINETIC MODELS FOR VANCOMYCIN IN ADULT PATIENTS TREATED AT SAINT PAUL HOSPITAL

Objective: To improve the quality of TDM vancomycin service at Saint Paul General Hospital, we screened and determined a suitable population pharmacokinetic (POP PK) model for concentration data from Saint Paul General Hospital patients, leading to a precise dosing correction tool using the Bayesian method. **Methods and subjects**: The predictive ability of vancomycin POP PK models was evaluated using a data set of vancomycin concentrations collected at Saint Paul General Hospital from a group of patients undergoing TDM vancomycin. Results: The performance of the tested models varied with our data set. The best fit model is Yamamoto's vancomycin POP PK model, which was published in 2009, with a mean absolute prediction error (MAPE) of 9.96% - excellent prediction level, and mean prediction error (MPE) of 0.637 mg/l (<2.5 mg/l –Limit of quantification). **Conclusion:** Yamamoto's model, published in 2009, is the most appropriate for the patient population at Saint Paul General Hospital. These findings could be utilized to create a future Bayesian dosage correction tool.

***Keywords**:* vancomycin, TDM, POP PK, external validation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Để tối ưu hóa hiệu quả cũng như giảm thiểu độc tính của thuốc, giám sát nồng độ thuốc (TDM) vancomycin trong máu bệnh nhân đã được đưa vào trong thực hành lâm sàng thường quy từ nhiều năm nay. Đích dược động học/dược lực học (PK/PD) của vancomycin được khuyến cáo là tỷ lệ diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian trong 24 giờ so với nồng độ ức chế tối thiểu (AUC_{24}/MIC) cần đạt trong khoảng 400-600mg.h/l

Hiện nay, giá trị AUC_{24} của vancomycin ở bệnh nhân được ước tính thông qua sử dụng phương pháp lấy mẫu 2 điểm đỉnh - đáy (giả định thuốc tuân theo mô hình dược động học bậc 1) hoặc sử dụng phương pháp ước tính Bayesian kết hợp thông tin có sẵn từ mô hình dược động học quần thể (POP PK) được lựa chọn với ít nhất một điểm nồng độ trên bệnh nhân. Tuy nhiên, điều quan trọng là cần phát triển được hoặc lựa chọn được mô hình POP PK phù hợp với quần thể bệnh nhân điều trị, là cơ sở xây dựng một công cụ Bayesian hỗ trợ hoạt động TDM vancomycin tại Bệnh viện Đa Khoa Xanh Pôn (BVĐK). Do đó, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu sàng lọc nhằm xác định được mô hình POP PK vancomycin phù hợp với đối tượng bệnh nhân nhiễm trùng nặng đang điều trị tại BVĐK Xanh Pôn. Nghiên cứu này sẽ là tiền đề để phát triển công cụ hiệu chỉnh liều vancomycin theo phương pháp Bayesian nhằm nâng cao hiệu quả của dịch vụ TDM trên bệnh nhân tại BVĐK Xanh Pôn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Mô hình POP PK vancomycin đưa vào thẩm định. Các mô hình POP PK vancomycin đưa vào sàng lọc, được tìm kiếm trên cơ sở dữ liệu PubMed đến ngày 31/12/2021 với các từ khóa: "vancomycin", "therapeutic drug monitoring" và "population pharmacokinetics"; và trên website của các công cụ hiệu chỉnh liều theo phương pháp Bayesian như https://clincalc.com/,
https://www.precisepk.com/,
https://tdmx.shinyapps.io/vancomycin/,
https://doseme-rx.com/.

Các mô hình POP PK xây dựng trên bệnh nhân người lớn, tiếp cận được bản toàn văn bằng tiếng anh được lựa chọn vào nghiên cứu. Nghiên cứu loại trừ các mô hình POP PK chỉ cho các đối tượng bệnh nhân béo phì, lọc máu, bỏng, phụ nữ có thai. Bên cạnh đó, những mô hình xây dựng chỉ dựa trên chiến lược lấy mẫu nồng độ vancomycin hạn chế (1-3 mẫu nồng độ) và không có sự đa dạng về thời điểm lấy mẫu cũng được loại bỏ.

Dữ liệu dược động học và quần thể bệnh nhân. Toàn bộ bệnh nhân được tiến hành giám sát nồng độ vancomycin trong máu theo quy trình hiện có tại BVĐK Xanh Pôn trong giai đoạn từ tháng 06/2021 đến tháng 12/2021. Nồng độ vancomycin trong máu bệnh nhân được thu thập tại hai thời điểm: sau kết thúc truyền 60 phút (nồng độ đỉnh) và trước khi truyền liều kế tiếp 30 phút (nồng độ đáy).

Phương pháp nghiên cứu. Phương pháp thẩm định ngoại (external validation) được sử dụng trong nghiên cứu nhằm đánh giá khả năng dự đoán của các mô hình POP PK đã công bố trong y văn trên quần thể bệnh nhân ngoại lai. Nhằm hướng tới việc phát triển công cụ hiệu chỉnh liều theo tiếp cận Bayesian, nồng độ vancomycin quan sát được so sánh với giá trị dự đoán bằng mô hình POP PK theo tiếp cận Bayesian (dựa vào sự kết hợp các thông tin về yếu tố đồng ảnh hưởng của bệnh nhân và nồng độ đo được ở bệnh nhân). Toàn bộ quá trình mô phỏng và tính toán được thực hiện trong phần mềm Monolix suite 2020 (Lixoft, France) [3].

Khả năng dự đoán của các mô hình được đánh giá thông qua:

- Biểu đồ khớp giữa dữ liệu quan sát và giá trị dự đoán cá thể bởi mô hình POP PK (goodness of

fit - GOF)

- Các chỉ số đo lường:

+ Sai số dự đoán trung bình (mean prediction error – MPE): MPE = $\frac{1}{N}\sum_{j=1}^{N}(pred_j - obs_j)$

+ Trung bình sai số dự đoán tuyệt đối (mean absolute prediction error – MAPE)

MAPE = $\frac{1}{N}\sum_{j=1}^{N}\left[\left(\frac{|pred_j - obs_j|}{obs_j}\right) \times 100\right]$

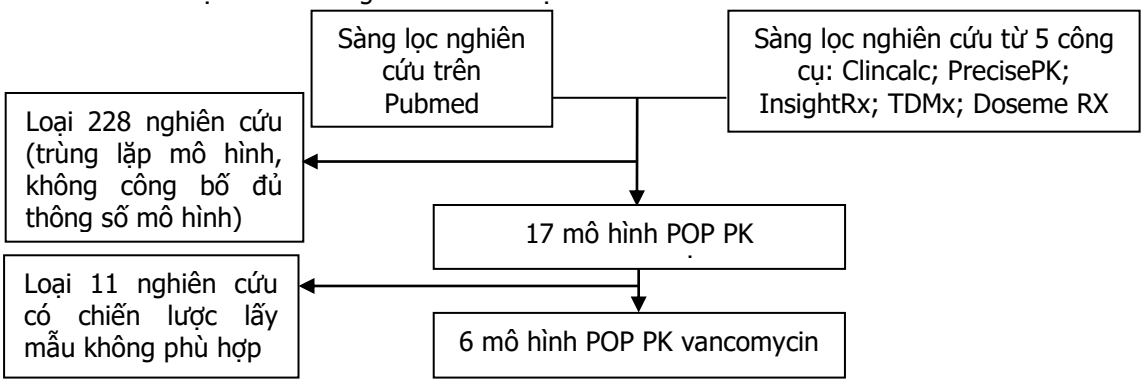
Trong đó $pred_j$: giá trị dự đoán thứ j; obs_j: giá trị quan sát được thứ j; N: số lượng quan sát.

Giá trị MAPE cho phép phân loại mức độ hiệu quả dự đoán của mô hình: MAPE ≥ 50% - mức độ dự đoán không chính xác; 50% > MAPE ≥ 20% - mức độ dự đoán chấp nhận được; 20% ≥ MAPE > 10% - mức độ dự đoán chính xác; 10% ≥ MAPE - mức độ dự đoán chính xác cao [5].

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Quần thể bệnh nhân có TDM vancomycin tại BVĐK Xanh Pôn được đưa vào nghiên cứu có độ tuổi trung bình 50,2 (±16,48) tuổi, cân nặng trung bình 60,5 ± 9,5 kg, thanh thải creatinin trung bình 83,3 (± 9,5) ml/phút. Tổng số 60 mẫu nồng độ TDM thu được trong quá trình theo dõi tiến cứu trên 26 bệnh nhân tại BVĐK Xanh Pôn với tình trạng nhiễm khuẩn chính là nhiễm khuẩn xương (50%), tiếp theo là nhiễm khuẩn huyết (31%), da mô mềm (11%).

Lựa chọn các mô hình POP PK vancomycin phù hợp với bệnh nhân tại BVĐK Xanh Pôn. Tổng cộng 245 nghiên cứu có thông tin về mô hình POP PK vancomycin đã được xác định từ cơ sở dữ liệu Pubmed và các trang web chứa công cụ hiệu chỉnh liều theo phương pháp Bayesian. Quá trình sàng lọc được mô tả trong Hình 1.6 mô hình xây dựng dựa vào bộ dữ liệu PK vancomycin với chiến lược lấy mẫu nồng độ đầy đủ, được đưa vào đánh giá khả năng dự đoán theo bộ dữ liệu dược động học (PK) trên quần thể bệnh nhân.



Hình 1. Sàng lọc mô hình POP PK vancomycin theo các đặc tính của quần thể bệnh nhân tại BVĐK Xanh Pôn

Trong 6 mô hình này, mô hình cấu trúc 2 ngăn được được sử dụng chủ yếu (5/6) để mô tả đặc tính PK của vancomycin trên quần thể bệnh nhân. Thanh thải creatinin là thông số đồng ảnh hưởng duy nhất thay đổi theo thời gian được xác định có ảnh hưởng trực tiếp đến mức độ thanh thải vancomycin của bệnh nhân. Bên cạnh đó, cân nặng của bệnh nhân có ảnh hưởng tới thể tích phân bố vancomycin giữa các bệnh nhân. Các thông số đặc trưng và dao động ngẫu nhiên giữa các cá thể của 6 mô hình này được trình bày chi tiết tại bảng 1.

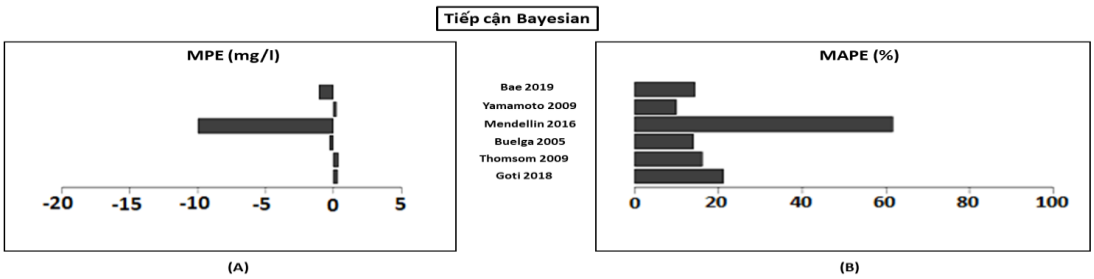
Bảng 1. Thông số của 6 mô hình POP PK vancomycin được lựa chọn

Tác giả (năm)	Mô hình cấu trúc	Thông số mô hình – yếu tố đồng ảnh hưởng	Dao động cá thể	Sai số phần dư
Yamamoto (2009) [8]	2 ngăn	CL = 0,0322 x CL_{CR} + 0,32 CL = 3,83 (Cl_{Cr} ≥ 85ml/phút) V1 = 0,478 x TBW V2 = 60,6; Q = 8,81	IIV-CL = 37,5 IIV-V1 = 18,2 IIV-Q = 19,2 IIV-V2 = 72,8	CV = 14,3
Buelga (2005) [2]	1 ngăn	CL = 1,08 x CLCR V = 0,98 x TBW	IIV-CL = 28,16 IIV-V = 37,15 IIV-CL/V = 23,12	CV = 3,52
Thomson (2009) [7]	2 ngăn	CL = 2,9 x (1 + 0,0154 x (CL_{CR} - 66)) V1 = 0,675 x TBW	IIV-CL = 27 IIV-V1 = 15	SD = 1,6 CV = 15

		V2 = 0,732 x TBW Q = 2,28	IIV-V2 = 130 IIV-Q = 49	
Medellin (2016) [6]	2 ngăn	CL = 0,49 x CL_{CR} CL = 0,34 x CL_{CR} (+ furosemid) V2 = 0,74 x TBW (≤ 65 tuổi) V1 = 1,07 x TBW (> 65 tuổi) V2 = 5,86 x TBW; Q = 0,81	IIV-CL = 37 IIV-V1 = 40	SD = 3,5 CV = 19,2
Goti (2018) [4]	2 ngăn	CL = 4,5 x $(CL_{CR}/120)^{0,8}$ (x 0,7; Dial) V1 = 58,4 x (TBW/70) (x 0,5; Dial) V2 = 38,4; Q = 6,5	IIV-CL = 39,8 IIV-V1 = 81,6 IIV-V2 = 57,1	SD = 3,4 CV = 22,7
Bae (2019) [1]	2 ngăn	CL = 2,82 x $(CL_{CR}/72)^{0,836}$ V1 = 31,8 V2 = 75,4 x TBW/60; Q = 11,7	IIV-CL = 99,2 IIV-V2 = 49,2	CV = 0,25

Chú thích: CL (L/h): hệ số thanh thải vancomycin, CL_{CR}: hệ số thanh thải creatinin, V (L): thể tích phân bố, V1 (L): thể tích phân bố ngăn trung tâm, V2 (L): thể tích phân bố ngăn ngoại vi, Q (L/h): hệ số thanh thải giữa các ngăn, IIV-CL (%): dao động giữa các cá thể liên quan đến độ thanh thải vancomycin, IIV-V (%): dao động giữa các cá thể liên quan đến thể tích phân bố, IIV-V1 (%): dao động giữa các cá thể liên quan đến thể tích phân bố trung tâm, IIV-V2 (%): dao động giữa các cá thể liên quan đến thể tích phân bố ngoại vi, IIV-Q (%): dao động giữa các cá thể liên quan đến thanh thải giữa các ngăn, CV (%): Sai số tỷ lệ biểu diễn bằng tỷ lệ phần trăm biến thiên ngẫu nhiên, SD (mg/l): Sai số cộng biểu diễn thông qua độ lệch chuẩn, TBW: tổng trọng lượng cơ thể, BN: bệnh nhân, Dial: Bệnh nhân có chạy thẩm tách máu (haemodialyse)

Đánh giá khả năng dự đoán của các mô hình POP PK được lựa chọn. Hình 2 trình bày kết quả giá trị MPE và MAPE ước tính dựa trên giá trị dự đoán bởi các mô hình POP PK đưa vào nghiên cứu. Khả năng dự đoán của các mô hình theo hướng tiếp cận Bayesian chỉ ra mô hình POP PK của Yamamoto (2009) cho kết quả dự đoán sát nhất với dữ liệu thực đo trên bệnh nhân. MAPE tính được dựa vào kết quả dự đoán của mô hình này là 9,96%, tương ứng với mức độ dự đoán chính xác cao (excellent prediction level). Tương tự, MPE ước tính được ở mức 0,637mg/l, cho thấy giá trị dự đoán sát có xu hướng cao hơn so với giá trị thực, tuy nhiên ở mức thấp hơn nhiều giới hạn định lượng của phương pháp phân tích (LOQ = 2,5 mg/l). Giá trị MAPE ước tính được từ giá trị dự đoạn bởi các mô hình Buelga (2005), Thomson (2009), Bae (2019), ở mức chính xác (10 – 20%). Mô hình của tác giả Goti (2018) cho kết quả MAPE nằm trong khoảng 20-30%, tương ứng với mức chấp nhận được. Ngược lại, kết quả dự báo của mô hình Medellin (2016), cho giá trị MPE và MAPE ước tính đều rất lớn, -10 mg/l và >50 % tương ứng. Điều này đồng nghĩa với sự tồn tại mức sai lệch chênh lệch lớn giữa giá trị thực tế và giá trị dự đoán.

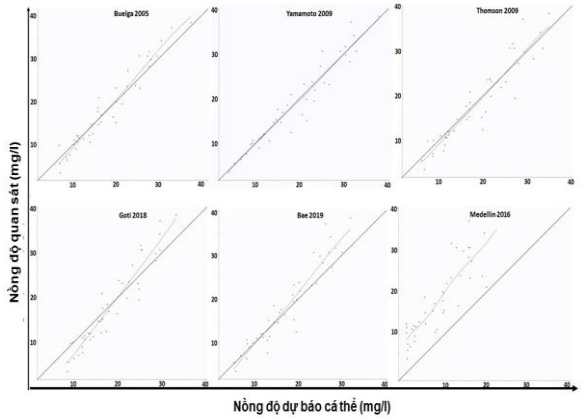


Hình 2. *Chỉ số dự đoán mức độ khớp giữa nồng độ quan sát và giá trị dự đoán bởi mô hình POP PK*

Chú thích: (A), (B): giá trị MPE và MAPE của các mô hình theo hướng tiếp cận Bayesian

Đồ thị GOF trong hình 3 biểu diễn mức độ khớp giữa dữ liệu quan sát và giá trị dự đoán của từng cá thể dựa trên mô hình POP PK nghiên cứu. Kết quả cũng cho thấy, mô hình của Yamamoto (2009), đưa ra kết quả dự đoán tốt nhất khi đường xu hướng (dữ liệu quan sát và giá trị dự đoán) gần như trùng khớp với đường tiêu chuẩn y = x. Ở mức độ khớp thấp hơn, ta quan sát được đường xu hướng của mô hình Thomson (2009) cũng bám khá sát đường tiêu chuẩn. Ngược lại, xu hướng sai lệch giữa đường xu hướng khớp dữ liệu và đường tiêu chuẩn được quan sát thấy ở một số khoảng nồng độ trong đồ thị của các mô hình khác. Đặc biệt, sai

lệch rất lớn ở đồ thị của mô hình Medellin (2016) cho thấy mô hình này không thể dự báo được kết quả nồng độ đo lường thực.



Hình 3. Biểu đồ GOF khớp giữa giá trị quan sát và giá trị dự đoán

Chú thích: Đường nét đứt: đường xu hướng khớp; Đường nét liền: đường tiêu chuẩn

IV. BÀN LUẬN

Hướng dẫn mới nhất của Hiệp hội bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ năm 2020 đã đưa ra khuyến cáo sử dụng tiếp cận Bayesian trong hoạt động TDM vancomycin dựa trên những ưu điểm của phương pháp này như có thể hiệu chỉnh liều theo đích AUC/MIC với độ chính xác cao, chỉ phải lấy tối thiểu 1 mẫu nồng độ, thời điểm lấy mẫu linh hoạt. Tuy nhiên phương pháp này cần sử dụng một mô hình POP PK phù hợp cho quần thể bệnh nhân áp dụng (ngoại lai).

Dựa vào bộ dữ liệu TDM vancomycin hiện có tại một số bệnh viện, chúng ta có thể tiến hành đánh giá khả năng dự báo của các mô hình POP PK vancomycin đã công bố, nhằm tìm kiếm mô hình phù hợp với dữ liệu PK của người Việt. Đây là hướng nghiên cứu đã được triển khai rộng rãi trên thế giới và được đánh giá là phù hợp với bối cảnh có rất nhiều mô hình POP PK đã được phát triển cho các thuốc đã được TDM lâu đời như vancomycin [3]. Ở Việt Nam hiện nay theo nhóm nghiên cứu được biết, đây là nghiên cứu đầu tiên được công bố sử dụng phương pháp thẩm định ngoại để tìm kiếm mô hình POP PK vancomycin trong y văn.

Nghiên cứu chỉ ra mô hình POP PK phù hợp nhất có thể sử dụng để phát triển công cụ hiệu chỉnh liều dựa theo phương pháp Bayesian là mô hình của Yamamoto (2009) [8] với giá trị MAPE là 9,96% (tương ứng với khả năng dự đoán nồng quan sát ở mức chính xác cao) và giá trị MPE= 0,637 mg/l (<2,5mg/l - LOQ). Chỉ số MPE được sử dụng để đánh giá độ đúng (accuracy), giá trị này cho thấy xu hướng dự báo bởi mô hình so với thực tế. Giá trị này càng bé cho thấy xác suất tìm được nồng độ thực càng cao [3].

Mô hình POP PK của Yamamoto (2009) [8] bao gồm mô hình cấu trúc 2 ngăn, thanh thải creatinin và khối lượng cơ thể là các thông số đồng ảnh hưởng lên nồng độ vancomycin quan sát. Mô hình này được phát triển dựa bộ dữ liệu PK của người Nhật, có độ tuổi trung bình (65 tuổi), cân nặng trung bình (52 kg) và thanh thải creatinin trung bình (79 ml/phút) khá tương đồng với quần thể bệnh nhân tại BVĐK Xanh Pôn. Đây đều là những thông số có ảnh hưởng mạnh lên thông số dược động học cá thể của vancomycin được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu , có thể giải thích cho phù hợp của giá trị dự đoán bởi mô hình này và giá trị nồng độ quan sát được trên quần thể bệnh nhân của chúng tôi.

Bên cạnh đó, kết quả dự báo bởi một số mô hình khác như hình Buelga (2005) [2], Thomson (2009) [7], Bae (2019) [1] hay Goti (2018) [4] cũng cho thấy tiềm năng sử dụng với giá trị MAPE từ 10-30%, tuy nhiên việc sử dụng các mô hình này cần rà soát và đánh giá thận trọng để hạn chế nguy cơ sai lệch ở một số khoảng nồng độ quan sát.

Mức độ sai lệch đáng lưu ý được chỉ ra với mô hình công bố bởi Medellin (2016) [6] dù mô hình này cũng được xây dựng dựa trên quần thể bệnh nhân chủ yếu điều trị tại khoa chấn thương nhưng lại có khác biệt khá lớn so với quần thể của chúng tôi về độ tuổi và cân nặng (74 so với 50 tuổi, 72 so với 60 kg). Xu hướng sai lệch đặc biệt lớn này cho thấy sự cần thiết của việc đánh giá kỹ các thông tin về quần thể áp dụng (tình trạng bệnh lý, cân nặng, tuổi, …) và thẩm định lại một cách thận trọng mức độ dự đoán của các mô hình POP PK, trước khi được đưa vào áp dụng trong thực hành lâm sàng. Nhận định này giống với kết quả rút ra trong nghiên cứu của Yu Cheng (2021) [3].

Các công cụ hiệu chỉnh liều theo hướng Bayesian thương mại hóa (Precise PK, DoseMe RX, InsightRx, ...) có giá thành cao khó tiếp cận, lại sử dụng mô hình POP PK được phát triển từ quần thể bệnh nhân nước ngoài, chưa được chứng minh sự phù hợp với quần thể bệnh nhân người Việt. Do đó, việc xác định một mô hình POP PK vancomycin phù hợp với từng quần thể bệnh nhân người Việt với các đặc tính bệnh lý, mức độ bệnh khác nhau…, để từ đó xây dựng một công cụ hiệu chỉnh liều tiếng Việt theo phương pháp Bayesian sẽ là một hướng đi cần

thiết. Mặc dù kết quả nghiên cứu mới tạm dừng ở đối tượng bệnh nhân đang điều trị BVĐK Xanh Pôn và trên số lượng bệnh nhân hạn chế do dịch vụ TDM mới được triển khai, kết quả nghiên cứu sẽ góp phần đưa tiếp cận Bayesian trong hiệu chỉnh liều lại gần với thực hành lâm sàng, giúp cải thiện chất lượng và nâng cao hiệu quả của dịch vụ TDM nói riêng cũng như các dịch vụ chăm sóc y tế nói chung tại BVĐK Xanh Pôn.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã chỉ ra được mức độ phù hợp khác nhau về khả năng dự đoán của các mô hình POP PK trong y văn trên quần thể bệnh nhân tại BVĐK Xanh Pôn. Mô hình được công bố bởi tác giả Yamamoto (2009) là phù hợp nhất để dự đoán dược động học của nhóm bệnh nhân tại BVĐK Xanh Pôn và sẽ là cơ sở để thiết kế một công cụ hiệu chỉnh liều theo phương pháp Bayesian trong tương lai tại BVĐK Xanh Pôn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bae S. H., Yim D. S., et al. (2019),** "Application of Pharmacometrics in Pharmacotherapy: Open-Source Software for Vancomycin Therapeutic Drug Management", Pharmaceutics, 11(5), pp.
2. **Buelga D. S., del Mar Fernandez de Gatta M., et al. (2005),** "Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with hematological malignancies", Antimicrob Agents Chemother, 49(12), pp. 4934-41.
3. **Cheng Y., Wang C. Y., et al. (2021),** "Can Population Pharmacokinetics of Antibiotics be Extrapolated? Implications of External Evaluations", Clin Pharmacokinet, 60(1), pp. 53-68.
4. **Goti V., Chaturvedula A., et al. (2018),** "Hospitalized Patients With and Without Hemodialysis Have Markedly Different Vancomycin Pharmacokinetics: A Population Pharmacokinetic Model-Based Analysis", Ther Drug Monit, 40(2), pp. 212-221.
5. **Lewwis Colin David (1982),** "Industrial and business forecasting methods: A practical guide to exponential smoothing and curve fitting", pp.
6. **Medellín-Garibay S. E., Ortiz-Martín B., et al. (2016),** "Pharmacokinetics of vancomycin and dosing recommendations for trauma patients", J Antimicrob Chemother, 71(2), pp. 471-9.
7. **Thomson A. H., Staatz C. E., et al. (2009),** "Development and evaluation of vancomycin dosage guidelines designed to achieve new target concentrations", J Antimicrob Chemother, 63(5), pp. 1050-7.
8. **Yamamoto M., Kuzuya T., et al. (2009),** "Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with gram-positive infections and the influence of infectious disease type", J Clin Pharm Ther, 34(4), pp. 473-83.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ CHỈNH LOẠN THỊ VỚI ĐƯỜNG RẠCH GIÁC MẠC BẰNG LASER FEMTOSECOND TRÊN BỆNH NHÂN PHẪU THUẬT THAY THUỶ TINH THỂ

Cung Hồng Sơn[1], Trần Ngọc Thành[2]

TÓM TẮT

Mục đích: Đánh giá kết quả chỉnh loạn thị với đường rạch giác mạc bằng laser femtosecond trên bệnh nhân phẫu thuật thay thuỷ tinh thể có độ loạn thị thấp đến trung bình. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả tiến cứu, cắt dọc, không ngẫu nhiên trên 30 bệnh nhân đục thuỷ tinh thể có loạn thị trong khoảng 0.5D đến 2.5D. Biến số thị lực không chỉnh kính (UCVA), thị lực có chỉnh kính (CDVA), độ loạn thị giác mạc được đo trước phẫu thuật, sau phẫu thuật 1 tuần, 1 tháng. **Kết quả:** Độ loạn thị giác mạc sau phẫu thuật 1 tháng giảm có ý nghĩa thống kê so với trước phẫu thuật từ 0.90 ± 0.40D còn 0.16 ± 0.20D ($p < 0.001$). 28 mắt (93.3%) có độ loạn thị giác mạc sau phẫu thuật dưới 0.5D. Thị lực không chỉnh kính (UDVA) và có chỉnh kính (CDVA) sau phẫu thuật 1 tháng là 0.09 ± 0.2 logMAR và 0.02 ± 0.04 logMAR. 27 mắt (90%) có thị lực chưa chỉnh kính (UDVA) sau phẫu thuật 1 tháng trên 20/30. Không có trường hợp nào được ghi nhận có biến chứng trong và sau phẫu thuật rạch giác mạc bằng laser femtosecond. **Kết luận:** Nghiên cứu cho thấy sự an toàn và hiệu quả của đường rạch giác mạc bằng laser femtosecond trên bệnh nhân phẫu thuật thay thuỷ tinh thể có độ loạn thị thấp đến trung bình.

Từ khoá: Đường rạch giác mạc vòng cung, laser femtosecond, loạn thị, phẫu thuật thay thuỷ tinh thể.

[1]*Bệnh viện Mắt Trung Ương*
[2]*Bệnh viện mắt Hồng Sơn*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Ngọc Thành
Email: lgmc1110@gmail.com

Ngày nhận bài: 5.4.2022
Ngày phản biện khoa học: 24.5.2022
Ngày duyệt bài: 3.6.2022

SUMMARY

THE OUTCOMES OF FEMTOSECOND LASER – ASSISTED ARCUATE KERATOTOMY COMBINED WITH CATARACT SURGERY

Purpose: To evaluate the outcomes of femtosecond laser-assisted arcuate keratotomy combined with cataract surgery in eyes with low to moderate corneal astigmatism. **Method:** This prospective cohort study records 30 patients with