

KHẢO SÁT VIỆC THEO DÕI NỒNG ĐỘ KHÁNG SINH AMIKACIN TẠI BỆNH VIỆN NHÂN DÂN GIA ĐỊNH

Nguyễn Thanh Tâm*

Trường Đại học Lạc Hồng, Số 10 Huỳnh Văn Nghệ, Bửu Long, Biên Hòa, Đồng Nai, Việt Nam

* Tác giả liên hệ: nguyenthanhtam@lhu.edu.vn

THÔNG TIN BÀI BÁO

Received: 5/3/2023
Revised: 17/4/2023
Accepted: 8/7/2023
Published: 25/9/2023

TỪ KHÓA

Amikacin;
Gram âm;
Độc thận.

TÓM TẮT

Amikacin là kháng sinh trong nhóm aminoglycosid được sử dụng trong các trường hợp nhiễm khuẩn Gram âm nặng. Nghiên cứu này khảo sát các chế độ liều, theo dõi nồng độ amikacin trong trị liệu (TDM) và biến cố bất lợi trên thận của amikacin. Nghiên cứu tiền cứu được thực hiện trên 52 hồ sơ bệnh án của bệnh nhân (BN) trên 18 tuổi và có sử dụng amikacin ít nhất 3 ngày từ 01/03/2021 đến 30/06/2021 tại bệnh viện Nhân dân Gia Định. Dữ liệu được thu thập và phân tích từ hồ sơ bệnh án của BN bao gồm đặc điểm sử dụng amikacin, độc tính trên thận, kết quả thực hiện TDM amikacin. Mẫu nghiên cứu bao gồm 52 BN, có 48 BN dùng chế độ 1 lần/ngày (ODD) với liều nạp trung bình $15,63 \pm 2,15$ mg/kg. Có 35 BN thực hiện TDM, các mẫu máu được lấy từ BN để đo nồng độ đỉnh (Cmax) và nồng độ đáy (Ctrough), trung vị nồng độ đỉnh ở bệnh nhân sử dụng chế độ ODD ghi nhận được là 43,67 (38,97 - 55,04) mcg/ml. Có 14 bệnh nhân xuất hiện độc tính trên thận. Việc thực hiện TDM amikacin và chế độ liều ODD đem lại nhiều lợi ích trên lâm sàng.

SURVEY OF THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF AMIKACIN AT GIA DINH PEOPLE'S HOSPITAL

Nguyen Thanh Tam*

Lac Hong University, No. 10 Huynh Van Nghe, Bui Long Ward, Bien Hoa, Dong Nai, Vietnam

* Corresponding Author: nguyenthanhtam@lhu.edu.vn

ARTICLE INFO

Received: Mar 5th, 2023
Revised: Apr 17th, 2023
Accepted: July 8th, 2023
Published: Sep 25th, 2023

KEYWORDS

Amikacin;
Gram-negative;
Nephrotoxicity.

ABSTRACT

Amikacin is an aminoglycoside antibiotic used in severe Gram-negative infections. This study was thus conducted dosage regimen, amikacin therapeutic drug monitoring (TDM), and nephrotoxicity characteristics. A prospective study was conducted on 52 medical records of patients over 18 years old and using amikacin for at least 3 three days from March 1, 2021 to June 30, 2021 at Gia Dinh People's Hospital. Data were collected and analyzed from the patients' medical records including characteristics of amikacin use, nephrotoxicity, and results of amikacin TDM. The study samples included 52 patients, Forty eight patients received once-daily dosing (ODD) with the mean loading dose of 15.63 ± 2.15 mg/kg. Among 35 patients administered TDM, Blood samples were obtained from the patients to measure the maximum drug concentration (Cmax) and trough concentration (Ctrough), the median peak concentration in patients using the ODD regimen was 43.67 (38.97 - 55.04) mcg/ml. There were 14 patients with nephrotoxicity. Results from the study revealed the benefits of once-daily amikacin dosing regimen and applying TDM amikacin at Gia Dinh People Hospital.

Available online at: <https://js.lhu.edu.vn/index.php/lachong>

1. Đặt vấn đề

Theo dõi nồng độ thuốc trong trị liệu (TDM) nhằm mục đích tối ưu hóa chế độ liều trên từng cá thể, cho phép đánh giá tính an toàn và hiệu quả của thuốc. Các thuốc thường cần phải TDM bao gồm: các thuốc có khoảng trị liệu hẹp, biến thiên về dược động học cao và khó xác định mối quan hệ giữa nồng độ thuốc trong máu và đáp ứng điều trị. TDM hữu ích trong trường hợp bệnh nhân cần hiệu chỉnh liều thuốc như bệnh nhân suy gan hoặc suy thận. Một số nhóm thuốc yêu cầu TDM, trong đó có nhóm kháng sinh aminoglycoside, kháng sinh đã và đang là những kháng sinh quan trọng trong điều trị nhiễm khuẩn Gram âm. Amikacin là kháng sinh phụ thuộc vào nồng độ chống lại vi khuẩn Gram âm được sử dụng điều trị nhiễm trùng nặng với liều dùng 15 mg/kg ngày 1 lần hoặc chia nhỏ ngày 2-3 lần [1]. Cho đến nay, y văn đã công nhận có thể sử dụng một số tiêu chí để đánh giá tính hiệu quả và tính an toàn của nhóm kháng sinh này như: nồng độ đỉnh Cpeak cần phải đạt sao cho tỷ lệ Cpeak/ MIC \geq 8 và AUC/MIC là 75 [2]. Thực tế, tại bệnh viện Nhân dân Gia Định việc áp dụng TDM còn chưa thường quy. Do đó, nghiên cứu thực hiện với mục tiêu đánh giá sự tác động việc TDM amikacin trên BN.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiền cứu.

2.2. Tiêu chuẩn chọn mẫu nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- + Hồ sơ bệnh án (HSBA) của BN trên 18 tuổi.
 - + BN chỉ định sử dụng amikacin ít nhất 3 ngày.
- Tiêu chuẩn loại trừ:
- + HSBA không đầy đủ thông tin để thu thập.
 - + Bệnh nhân không có chẩn đoán nhiễm khuẩn.
 - + Bệnh nhân ung thư, phụ nữ có thai.

Cỡ mẫu: Tất cả các HSBA thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và tiêu chuẩn loại trừ được đưa vào nghiên cứu từ 01/03/2021 đến 30/6/2021. Số BN thực tế chọn vào nghiên cứu là 52 BN.

2.3. Các tiêu chí khảo sát trong nghiên cứu

2.3.1. Các biến số trong nghiên cứu

Bảng 1: Các biến số trong nghiên cứu

| Tiêu chí | Loại biến | Ghi chú |
|--|----------------|--------------|
| Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu | | |
| Giới tính (Nam/nữ) | Biến định danh | Tỷ lệ % |
| Tuổi (năm) | Biến liên tục | TB \pm ĐLC |
| Cân nặng (kg) | Biến liên tục | TB \pm ĐLC |
| Thời gian điều trị (ngày) | Biến liên tục | TB \pm ĐLC |
| Thời gian sử dụng amikacin (ngày) | Biến liên tục | TB \pm ĐLC |
| Tình trạng của bệnh nhân tại thời điểm bắt đầu điều trị bằng amikacin | | |
| Chức năng thận nền | | |
| Creatinin huyết thanh (mg/dL) | Biến liên tục | TB \pm ĐLC |
| Độ thanh thải creatinin (mL/phút) | Biến liên tục | TB \pm ĐLC |
| Các tình trạng khác | | |

| | | |
|---|----------------|--------------|
| Thời máy | Biến định danh | Tỷ lệ % |
| Sử dụng thuốc vận mạch | Biến định danh | Tỷ lệ % |
| Đặc điểm nhiễm khuẩn và điều trị | | |
| Chẩn đoán nhiễm khuẩn | Biến định danh | Tỷ lệ % |
| Số bệnh nhiễm khuẩn mắc kèm | Biến định danh | Tỷ lệ % |
| Các loại bệnh nhiễm khuẩn | Biến định danh | Tỷ lệ % |
| Kháng sinh điều trị nhiễm khuẩn | | |
| Sử dụng đồng thời với amikacin | Biến định danh | Tỷ lệ % |
| Đặc điểm vi khuẩn học của mẫu nghiên cứu | | |
| Mẫu bệnh phẩm | Biến định danh | Tỷ lệ % |
| Chủng vi khuẩn phân lập | Biến định danh | Tỷ lệ % |
| Đặc điểm sử dụng thuốc | | |
| Phác đồ kháng sinh | Biến định danh | Tỷ lệ % |
| Liều dùng (mg/kg) | Biến liên tục | TB \pm ĐLC |
| Chế độ liều (ODD/MDD) | Biến định danh | Tỷ lệ % |
| Đường dùng | Biến định danh | Tỷ lệ % |
| TDM amikacin | | |
| Khảo sát chung | | |
| Nồng độ đỉnh | | TB \pm ĐLC |
| Tỷ lệ nồng độ đỉnh đạt mục tiêu | | Tỷ lệ % |
| An toàn trong điều trị | | |
| Độ thanh thải creatinin (mL/phút) | | |

2.3.2. Kết quả TDM amikacin

Giá trị nồng độ đáy (Ctrough), nồng độ đỉnh (Cmax); tỷ lệCtrough và Cmax đạt mục tiêu điều trị; so sánh kết quả TDM giữa các chế độ liều. Mục tiêu Cmax và Ctrough được trình bày trong bảng 2:

Bảng 2: Chế độ liều và mục tiêu điều trị amikacin [1]

| Chế độ liều | CrCl > 60 mL/phút | CrCl 40-60 mL/phút | CrCl 20-40 mL/phút | CrCl < 20 mL/phút |
|--------------------------|-------------------------|------------------------|---|---|
| MDD | 5-7,5 mg/kg mỗi 8 giờ | 5-7,5 mg/kg mỗi 12 giờ | 5-7,5 mg/kg mỗi 24 giờ | liều nạp 5 mg/kg, sau đó dùng theo chức năng thận |
| ODD | 15-20 mg/kg mỗi 24 giờ | 15-20 mg/kg mỗi 36 giờ | CrCl > 30 mL/phút: 15 mg/kg/48 giờ CrCl < 30 mL/phút: Không khuyến cáo | |
| Mục tiêu điều trị | | | | |
| Chế độ liều | Nồng độ đỉnh | | Nồng độ đáy | |
| ODD | Viêm phổi: 60-80 mcg/ml | | < 4 mcg/ml | |

| | | |
|-------------------|--------------|------------|
| Nhiễm khuẩn khác: | 40-60 mcg/ml | |
| MDD | 20-30 mcg/ml | < 8 mcg/ml |

Độc tính trên thận và các yếu tố ảnh hưởng đến độc tính thận:

Độc tính thận được định nghĩa là tăng nồng độ creatinin huyết thanh (SCr) trên 1,5 lần hoặc tốc độ lọc cầu thận (CICr) giảm trên 25% so với giá trị tại thời điểm trước khi bắt đầu dùng thuốc, duy trì trong ít nhất 24 giờ và xảy ra sau ít nhất 2 ngày dùng amikacin [3].

Mức độ độc tính thận được phân loại dựa trên tiêu chuẩn RIFLE theo 3 mức độ: “R - Nguy cơ”, “I - Tồn thương” và “F – Suy” [3].

Bảng 3. Phân loại mức độ độc thận

| Mức độ | Tiêu chuẩn GFR |
|------------------------|---|
| Nguy cơ (R) | SCr tăng 1,5 lần hay GFR giảm trên 25% |
| Tồn thương (I) | SCr tăng 2 lần hay GFR giảm trên 50% |
| Suy giảm chức năng (F) | SCr tăng trên 3 lần hay GFR giảm trên 75% |

Các yếu tố liên quan đến độc tính thận: Sử dụng hồi quy logistic để xác định các yếu tố ảnh hưởng đến độc tính thận, bao gồm: tuổi, chế độ liều ODD, thời gian sử dụng amikacin, chức năng thận ban đầu, loại bệnh kèm (tăng huyết áp, đái tháo đường).

2.3.3. Phân tích số liệu

Dữ liệu được xử lý trên Microsoft Excel 2010 và SPSS Statistic 20.0. Các biến liên tục có phân phối chuẩn được trình bày bằng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn (SD). Các biến liên tục có phân phối không chuẩn được trình bày bằng trung vị, khoảng tứ phân vị. Các biến định tính được trình bày theo tần số và tỷ lệ %. Phân tích hồi quy logistic (Regression Binary Logistic) được sử dụng đánh giá các yếu tố liên quan đến nguy cơ xuất hiện độc tính trên thận. Sự khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Kết quả nghiên cứu và bàn luận

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Có 52 BN được chỉ định dùng amikacin trong khoảng thời gian từ 01/03/2021 đến 30/06/2021 thỏa điều kiện nghiên cứu. Kết quả về đặc điểm của BN trong mẫu nghiên cứu được trình bày ở bảng 4.

Bảng 4. Đặc điểm chung BN trong mẫu nghiên cứu (N=52)

| Đặc điểm chung | | |
|-------------------------------------|----------------|-----------------------|
| Giới tính (nam) | | 57, 77% |
| Tuổi (năm) | | 61,02 ± 14,63 |
| Thời gian nằm viện (ngày) | | 14 (7 - 24) |
| Cân nặng (kg) | | 54,00 (48,30 - 63,10) |
| BMI (kg/m ²) | | 21,12 (18,95 - 23,97) |
| Thân nhiệt | | 37,89 ± 2,03 |
| WBC (K/ul) | | 13,92 (4,03 – 20,81) |
| CRP (mg/L) | | 142 (10 – 202) |
| Có thở máy | | 9,62% |
| Có sử dụng thuốc vận mạch | | 7,69% |
| Thời gian sử dụng kháng sinh (ngày) | | 14 (8-19) |
| Thời gian dùng amikacin (ngày) | | 8 (5-14) |
| Chức năng thận | SCr (mg/dL) | 0,86 (0,60-1,20) |
| | CICr (ml/phút) | 44,32 (31,05-80,32) |
| Loại nhiễm khuẩn | | |
| NK tiết niệu | | 42,30% |
| NK hô hấp | | 34,62% |
| NK tiêu hóa | | 13,46% |
| NK da, cơ, xương khớp | | 5,77% |
| NK khác | | 3,85% |

Trong nghiên cứu này, bệnh nhân nữ chiếm tỷ lệ cao hơn bệnh nhân nam, trung bình tuổi của bệnh nhân khoảng 61,02 tuổi, trung bình thời gian nằm viện của bệnh nhân là 14 ngày. Các dấu hiệu lâm sàng như thân nhiệt trung bình là 37,89 oC, WBC 13,92 (K/ul) và CRP trung bình là 142 mg/l cho thấy bệnh nhân đang nhiễm trùng. Kết quả nghiên cứu này hơi khác so với nghiên cứu của Tijana và cộng sự (2016), với 40% bệnh nhân sử dụng amikacin là nữ, trung bình cân nặng 79,34 kg, WBC trung bình khoảng 14,73 (K/ul) [2]. Kết quả từ một nghiên cứu của Duszynska và cộng sự (2013) cũng khá tương đồng với nghiên cứu của người viết cho số liệu như sau: tuổi trung bình 59, tỷ lệ bệnh nhân nữ 53,66%, trung bình thân nhiệt khoảng 37,7 oC, trung vị WBC khoảng 12,7 (K/ul), trung vị CRP là 121 mg/l [4].

3.2. Đặc điểm vi sinh

Kết quả phân lập vi khuẩn cụ thể được trình bày ở bảng 5.

Bảng 5. Tỷ lệ vi khuẩn phân lập trong mẫu nghiên cứu (xét trong mẫu bệnh phẩm) (N = 64)

| Loại vi khuẩn | Số lượng | Tỷ lệ (%) | Nhạy với amikacin (%) |
|---------------------------|----------|-----------|-----------------------|
| <i>A.baumannii</i> | 4 | 6,25 | 2 (4,88) |
| <i>E.coli</i> | 25 | 39,06 | 19 (46,34) |
| <i>K.pneumoniae</i> | 17 | 26,56 | 12 (29,27) |
| <i>P.aeruginosa</i> | 6 | 9,38 | 4 (9,76) |
| <i>Enterobacter spp.</i> | 3 | 4,69 | - |
| <i>Streptococcus spp.</i> | 9 | 14,06 | - |
| Tổng | 64 | 100 | 41 |

Có 48 BN (92,30%) được chỉ định phân lập vi khuẩn và thu được 64 mẫu bệnh phẩm.

Những vi khuẩn phân lập được trong mẫu nghiên cứu chủ yếu là vi khuẩn Gram âm, chiếm tỷ lệ nhiều nhất là *E.coli* (46,34%), *K.pneumoniae* (29,27%) và *P.aeruginosa* (9,26%) và đa số còn nhạy với amikacin. Trong 2 vi khuẩn Gram âm chiếm phần lớn là *E. coli* và *K. pneumoniae* đây là vi khuẩn gây bệnh thường gặp nhất trong nhiễm khuẩn niệu, cho thấy sự phù hợp với phân lớn bệnh lý là nhiễm khuẩn của mẫu nghiên cứu. Các kết quả tương tự thu được từ nghiên cứu của Nguyễn Sử Minh Tuyết (2009) và cộng sự ở bệnh viện Nhân Dân Gia Định [5]. Vào năm 2009, nghiên cứu tại 2 phòng thí nghiệm cho thấy 3/5 chủng vi khuẩn phân lập là trực khuẩn Gram âm, 3 chủng nhiều nhất là *E. coli* chiếm 26,80%, *P. aeruginosa* chiếm 18,10% và *K. pneumoniae* chiếm 11,70%. Nghiên cứu của Jenkins và cộng sự (2016) cho kết quả tương tự về dữ liệu vi sinh, vi khuẩn Gram âm với tỷ lệ phân lập được là 58%, trong đó *E. coli* chiếm đến 21% [6]. Như vậy, vi khuẩn phân lập được phù hợp với chỉ định sử dụng amikacin.

3.3. Đặc điểm sử dụng amikacin

Chế độ liều và đường dùng amikacin trình bày trong bảng 6.

Bảng 6. Chế độ liều và cách dùng amikacin

| Chỉ tiêu nghiên cứu | Số lượng | Tỷ lệ (%) |
|---------------------|------------------|-----------|
| Chế độ liều | MDD | 4 |
| | ODD | 48 |
| Đường dùng | Truyền tĩnh mạch | 52 |
| | Tiêm bắp | - |
| Thời gian truyền | 30 phút | - |
| | 60 phút | 23 |

| | | | |
|---------------------|----------|--------------|-------|
| | 120 phút | 1 | 4,17 |
| Liều dùng (mg/kg) | MDD | 7,82 ± 1,81 | - |
| | ODD | 15,63 ± 2,15 | - |
| Liều dùng (mg/ngày) | MDD | 500 | 100 |
| | ODD | 750 | 86,36 |
| | | 500 | 13,64 |

Trong mẫu nghiên cứu, có 48 bệnh nhân sử dụng amikacin với chế độ liều ODD, đường dùng 100% là truyền tĩnh mạch, liều dùng trung vị ở chế độ liều MDD đối với bệnh nhân là 7,82 mg/kg, chế độ ODD là 15,63 mg/kg, thời gian truyền 95,83% trong 60 phút.

Phác đồ điều trị cụ thể được trình bày trong bảng 7.

Bảng 7. Phác đồ điều trị

| Chỉ tiêu nghiên cứu | Tần suất | Tỷ lệ (%) | |
|---|-----------------------------|-----------|-------|
| Phác đồ 2 kháng sinh | 2 kháng sinh | 32 | 61,54 |
| | 3 kháng sinh | 20 | 38,46 |
| Phác đồ 2 kháng sinh (amikacin + kháng sinh khác) | Cephalosporin thế hệ III/IV | 18 | 56,25 |
| | Carbapenem | 10 | 31,25 |
| | Kháng sinh khác | 4 | 12,50 |
| | Tổng | 32 | 100 |
| Phác đồ 3 kháng sinh (amikacin + kháng sinh khác) | Cephalosporin thế hệ III/IV | 9 | 45 |
| | Carbapenem | 8 | 40 |
| | Kháng sinh khác | 3 | 5 |
| | Tổng | 20 | 100 |

Trong phác đồ điều trị, kháng sinh chủ yếu là phối hợp amikacin và cephalosporin thế hệ III, IV và carbapenem chiếm hơn 80%. Rất ít trường hợp kháng sinh khác (quinolon, fosfomycin) phối hợp với amikacin trong phác đồ 2 thuốc nhưng trong phác đồ 3 thuốc có 51,43% ngoài kết hợp với cephalosporin thế hệ III, IV và carbapenem, còn lại kết hợp với kháng sinh khác (vancomycin, quinolone).

Trong mẫu nghiên cứu tiền cứu ghi nhận được có hai chế độ sử dụng amikacin là ODD và MDD, trong đó có 48/52 bệnh nhân sử dụng chế độ ODD chiếm 92,31%, chỉ có 4/52 bệnh nhân được chỉ định sử dụng chế độ MDD do không đủ tiêu chuẩn dùng ODD. Amikacin được sử dụng ở hai chế độ liều là ODD và MDD, nhưng theo nhiều khuyến cáo thì liều ODD mang lại hiệu quả điều trị tương tự và giảm độc tính hơn. Các thử nghiệm về liều dùng của aminoglycosid là áp dụng chế độ liều “kinh điển” 2-3 lần/ngày, áp dụng cho nhiễm khuẩn tiết niệu vì nồng độ thuốc có trong nước tiểu cao và kéo dài nên phù hợp với chế độ này. Sau đó được áp dụng cho nhiễm khuẩn toàn thân. Lúc đầu có những lo ngại về sự gia tăng độc tính do nồng độ đỉnh ở mức cao. Tuy nhiên, các dữ liệu in vitro và trên động vật ghi nhận được cho thấy tính hợp lý của chế độ liều này. Nghiên cứu của Barza và cộng sự (1996) được đánh giá trên 3091 bệnh nhân sử dụng chế độ ODD cho kết quả nguy cơ gây độc thận thấp

hơn và không có nguy cơ độc tính trên tai cao hơn chế độ MDD.

Cho đến nay, các dữ liệu hiện có đã đủ sức thuyết phục về những ưu điểm khi chuyển sang chế độ liều ODD và thực tế những hướng dẫn sử dụng kháng sinh đã đưa chế độ liều này trở thành chế độ ưu tiên. Trong mẫu nghiên cứu, 100% amikacin được sử dụng phối hợp với một hoặc hai kháng sinh khác, trong đó phác đồ hai kháng sinh chiếm 61,54% và phác đồ ba kháng sinh chiếm 38,46%.

Trong phác đồ hai thuốc, Cephalosporin thế hệ III/IV được phối hợp với amikacin nhiều nhất, điều này phù hợp với tỷ lệ nhiễm khuẩn đường hô hấp. Đối với phác đồ ba thuốc, nhóm kháng sinh khác (vancomycin, linezolid, fosfomycin) được phối hợp với amikacin chiếm khoảng 50%, tiếp đến là nhóm carbapenem. Có thể giải thích được việc phối hợp amikacin với nhóm kháng sinh có phổ rộng hoặc phổ tác động trên Gram dương là phù hợp với dịch tễ vi khuẩn phân lập được có cả vi khuẩn Gram âm và Gram dương. Tuy nhiên, việc phối hợp với vancomycin sẽ làm gia tăng độc tính trên thận. Kết quả nghiên cứu của tác giả cũng tương đồng với nghiên cứu của Duszynska (2013), sử dụng kết hợp amikacin với carbapenem chiếm tỷ lệ cao nhất 21/63 (33,33%) [4]. Sử dụng phối hợp với beta-lactam được khuyến khích do mang lại tác dụng hiệp đồng trên vi khuẩn Gram âm cả Gram dương theo nhiều hướng dẫn điều trị để mở rộng phổ kháng khuẩn đặc biệt trong nhiễm trùng nặng [1].

3.4. Kết quả TDM amikacin

Có 35/52 (67,31%) bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu có thực hiện TDM amikacin. Kết quả nồng độ thuốc được ghi nhận trình bày trong bảng 8.

Bảng 8. Kết quả thực hiện TDM amikacin

| Chỉ tiêu nghiên cứu | Chế độ ODD | Chế độ MDD | Giá trị p |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------|
| Cmax (mcg/ml) | 43,67 (38,97 – 55,04) | 41,26 (40,52 – 45,55) | p = 0,652 |
| Ctrough (mcg/ml) | 1,65 (0,00 – 4,84) | 6,98 (5,12 – 18,05) | p = 0,042 |
| Tỷ lệ Cmax đạt mục tiêu (%) | 34,29 | 100 | p < 0,001 |
| Tỷ lệ Ctrough đạt mục tiêu (%) | 62,85 | 88,30 | p < 0,001 |

Kết quả đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân khá tốt với 91,67% bệnh nhân giảm thân nhiệt sau khi điều trị, chỉ số cận lâm sàng WBC giảm 75% và CRP giảm 95,83.

Việc TDM và hiệu chỉnh liều amikacin hiện nay dựa vào nồng độ đỉnh, nồng độ đáy và nồng độ khoảng giữa. Trong mẫu nghiên cứu, bệnh nhân được đo nồng độ đỉnh và nồng độ đáy. Tại lần thực hiện đo nồng độ đầu tiên, mặc dù nồng độ đỉnh ở nhóm sử dụng chế độ ODD cao hơn so với nhóm sử dụng chế độ MDD nhưng tỷ lệ mẫu đạt nồng độ đỉnh mục tiêu lại thấp hơn đáng kể. Trong nghiên cứu này, khi thực hiện đo nồng độ đỉnh amikacin, trung vị nồng độ đỉnh ở bệnh nhân sử dụng chế độ ODD ghi nhận được là 43,67 (38,97 – 55,04) mcg/ml, cao hơn so với bệnh nhân sử dụng chế độ MDD nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05). Ở bệnh nhân sử dụng chế độ liều ODD chỉ có 12/35 bệnh nhân (34,29 %) có nồng độ đỉnh đạt mục tiêu điều trị, còn 4

bệnh nhân sử dụng chế độ liều MDD đều đạt nồng độ mục tiêu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. So sánh với nghiên cứu của Montmollin (2014) nồng độ đáy của bệnh nhân sử dụng liều ODD trong nghiên cứu này thấp hơn, 3,0 (0,40 - 7,10) mcg/ml. Mặc dù giới hạn nồng độ đáy định nghĩa trong nghiên cứu của chúng tôi khắt khe hơn (4 mcg/ml) so với nghiên cứu của Montmollin (5 mcg/ml) nhưng tỷ lệ đạt mục tiêu nồng độ đáy trong nghiên cứu này cho kết quả cao hơn (64,30%) [9].

3.5. Đặc điểm về độc thận

Kết quả về đặc điểm chức năng thận trước và sau dùng amikacin được trình bày ở bảng 9.

Bảng 9. Đặc điểm chức năng thận trước và sau khi dùng amikacin

| Chỉ tiêu nghiên cứu | Trước điều trị | Sau điều trị | P |
|---------------------------|--------------------------|--------------------------|-------|
| Scr ($\mu\text{mol/L}$) | 216 (47,61 – 260) | 248 (54,30 – 250) | 0,567 |
| Clcr (ml/phút) | 45,06 (30,81 – 74,62) | 42,06 (29,88 – 75,41) | 0,003 |

Theo phân loại độc thận của RIFLE, có 8,70% BN có nguy cơ độc thận, 44,70% BN tổn thương thận và 25% BN suy thận. Chức năng thận của bệnh nhân được đánh giá bằng creatinine huyết thanh có chiều hướng suy giảm khi so sánh trước và sau điều trị bằng amikacin, tuy nhiên, khi đánh giá mức độ độc tính trên thận qua thông số độ thanh thải creatinine thì không có sự thay đổi về chức năng thận trước và sau điều trị.

Do tính chất amikacin có hoạt tính diệt khuẩn và độc tính phụ thuộc vào nồng độ nên đợt điều trị thường không kéo dài. Việc dùng thuốc amikacin > 7 ngày sẽ làm tăng nguy cơ độc trên thận và thính giác do đó cần phải giám sát chặt chẽ chức năng thận cũng như đo nồng độ thuốc trong máu. Một nghiên cứu của Tijana Kovačević ở Israel (2016) trên những bệnh nhân sử dụng amikacin và gentamicin với thời gian trên 11 ngày có nguy cơ bị suy thận do thuốc cao hơn [6]. Nhiều báo cáo cũng cho thấy sử dụng thuốc trung bình từ 9-20 ngày có thể xuất hiện độc tính trên tai gây giảm thính lực và sử dụng dài hơn 10 ngày có thể tăng khả năng gây độc tính trên tai. Kết quả nghiên cứu của Duszyńska và cộng sự (2013) cũng cho thấy có 24% bệnh nhân suy giảm chức năng thận sau khi điều trị bằng amikacin [4]. Kết quả hồi quy logistic đơn biến cho thấy thời gian sử dụng amikacin có ảnh hưởng đến sự thay đổi chức năng thận ($p = 0,008$), trong nghiên cứu của Chales L. Sawyers tại trường đại học ở Chicago nghiên cứu trên 338 bệnh nhân cho kết quả thời gian điều trị là yếu tố liên quan nhiều nhất đến độc thận ($p = 0,0001$). Tương tự với nghiên cứu của David L. Paterson và cộng sự trên 88 bệnh nhân cho thấy có 15% số bệnh nhân xuất hiện độc tính trên thận khi sử dụng amikacin và thời gian dùng thuốc là một trong những yếu tố có liên quan đáng kể nhất đến sự phát triển độc tính trên thận [10].

3.6. Các yếu tố ảnh hưởng đến độc thận

Kết quả hồi quy logistic cho thấy yếu tố thời gian sử dụng amikacin có ảnh hưởng đến nguy cơ xuất hiện độc tính trên thận của BN đang điều trị bằng amikacin. Trong các yếu tố, chỉ có yếu tố thời gian sử dụng amikacin là có sự liên quan làm thay đổi chức năng thận của bệnh nhân với OR = 1,116, khoảng tin cậy 95%: 1,125 – 3,562, $p < 0,05$. Kết quả cụ thể được trình bày ở bảng 10.

Bảng 10. Các yếu tố ảnh hưởng đến độc thận khi dùng amikacin

| Yếu tố | OR | Khoảng tin cậy 95% của OR | | P |
|----------------------------|-------|---------------------------|---------------|-------|
| | | Giới hạn dưới | Giới hạn trên | |
| Tuổi | 1,019 | 0,956 | 1,022 | 0,208 |
| Chế độ liều ODD | 1,856 | 0,585 | 4,537 | 0,214 |
| Thời gian sử dụng amikacin | 1,116 | 1,125 | 3,562 | 0,009 |
| Chức năng thận ban đầu | 0,958 | 0,967 | 1,015 | 0,764 |
| Loại bệnh mắc kèm: | | | | |
| Tăng huyết áp | 1,141 | 0,640 | 2,036 | 0,655 |
| Đái tháo đường | 1,094 | 0,619 | 1,934 | 0,756 |
| Bệnh về tiêu hoá | 0,733 | 0,391 | 1,374 | 0,333 |
| Bệnh hô hấp | 0,734 | 0,383 | 1,406 | 0,350 |
| Bệnh lý não | 1,171 | 0,655 | 2,782 | 0,483 |
| Bệnh ung thư | 1,675 | 0,772 | 3,634 | 0,192 |
| Bệnh thận mạn | 0,546 | 0,207 | 1,438 | 0,221 |
| Bệnh rối loạn nội tiết | 1,676 | 0,668 | 4,209 | 0,271 |
| Bệnh xương khớp | 0,763 | 0,281 | 2,071 | 0,595 |
| Bệnh gan | 0,668 | 0,566 | 1,521 | 0,456 |
| Bệnh khác | 1,845 | 0,705 | 7,125 | 0,489 |

4. Kết luận

Qua nghiên cứu này cho thấy, việc thực hiện TDM amikacin giúp tối ưu hóa hiệu quả điều trị bệnh nhân dựa trên nồng độ đỉnh và nồng độ đáy, có thể điều chỉnh liều để gia tăng hiệu quả diệt khuẩn và giảm phản ứng có hại của amikacin. Kết quả nghiên cứu ghi nhận nồng độ đỉnh amikacin, trung vị nồng độ đỉnh ở bệnh nhân sử dụng chế độ ODD ghi nhận được là 43,67 (38,97 – 55,04) mcg/ml, và thấp hơn nồng độ đỉnh đạt mục tiêu điều trị, có thể cần hiệu chỉnh liều khởi đầu. Nghiên cứu ghi nhận yếu tố thời gian sử dụng amikacin ảnh hưởng đến độc thận, do đó cần thận trọng và theo dõi chức năng thận thường xuyên.

5. Tài liệu tham khảo

- [1] Gilbert DN, Eliopoulos GM, Chambers HF, et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2019. Antimicrobial Therapy Inc 2019, USA.
- [2] Lopes J. A., Jorge S., " The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review & quot; Clinical Kidney Journal 2013, 6(1), pp. 8-14.
- [3] Kovačević T., Avram S., Milaković D. et al., Therapeutic monitoring of amikacin and gentamicin in critically and noncritically ill patients, Journal of basic and clinical pharmacy 2016. 7 (3), 65-69.
- [4] Duszyńska W, Taccone FS, Hurkacz M, et al. Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients. Critical Care 2013, 17(R165).
- [5] Nguyễn Sử Minh Tuyết, Khảo sát vi khuẩn gây nhiễm khuẩn bệnh viện tại bệnh viện Nhân Dân Gia Định, Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh 2009. 13.
- [6] Jenkins A., Thomson A. H., Brown N. M. et al. Amikacin use and therapeutic drug monitoring in adults: do dose regimens and drug exposures affect either outcome or adverse events? A systematic review, J Antimicrob Chemother 2016. 71 (10), 2754-2759.
- [7] Hoàng Thị Kim Huyền P. T. T. V., Dự báo kết quả điều trị và độ an toàn trong sử dụng amikacin thông qua đánh giá nồng độ thuốc trong máu, Tạp chí Dược học 2012. 435, 54-58.

- [8] Barza M., Ioannidis J. P., Cappelleri J. C. et al., Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis, *Bmj*. 1996, 312 (7027), 338-345.
- [9] Montmollin de E, Bouadma L, Gault N, et al. Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen. *Intensive Care Medicine* 2014, 40(7):998-1005.
- [10] Paterson D. L., Robson J. M., Wagener M. M., Risk factors for toxicity in elderly patients given aminoglycosides once daily, *J Gen Intern Med*. 1998, 13 (11), 735-739.