

# KHẢO SÁT VIỆC SỬ DỤNG KHÁNG SINH AMIKACIN TẠI KHOA HỒI SỨC TÍCH CỰC, BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y DƯỢC HÀN PHỐ HỒ CHÍ MINH

Ngô Nguyễn Nhật Anh<sup>1</sup>, Nguyễn Tử Thiện Tâm<sup>2</sup>, Đặng Nguyễn Đoan Trang<sup>1,2</sup>

## TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Amikacin được sử dụng ngày càng phổ biến trong các trường hợp nhiễm khuẩn gram âm nặng. Tuy nhiên, vẫn chưa có các hướng dẫn chính thức trong nước về việc sử dụng amikacin trên thực hành lâm sàng.

**Mục tiêu:** Khảo sát các chế độ liều, việc theo dõi nồng độ amikacin trong trị liệu (TDM) và biến cố bất lợi của amikacin.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả được tiến hành tại khoa hồi sức tích cực bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM. Dữ liệu được phân tích từ hồ sơ bệnh án của bệnh nhân (BN) sử dụng amikacin từ 01/5/2019 đến 31/5/2020.

**Kết quả:** Mẫu nghiên cứu bao gồm 74 BN, trung vị chỉ số bệnh kèm Charlson là 2,0 (1,0 – 3,0). Có 59 BN dùng chế độ liều 1 lần/ngày (ODD) với liều nạp trung bình là  $16,5 \pm 3,4$  mg/kg. Có 51 BN thực hiện TDM, trung vị nồng độ đỉnh ở nhóm ODD là 46,5 (40,0 - 54,3) mcg/ml, ở nhóm dùng chế độ nhiều lần/ngày (MDD) là 32,2 (30,6 – 40,2) mcg/ml. Có 21 BN xuất hiện độc tính trên thận và độc tính có liên quan đến việc sử dụng đồng thời furosemid hoặc thuốc cản quang.

**Kết luận:** Việc thực hiện TDM và chế độ liều ODD amikacin đem lại nhiều lợi ích cho BN. Sử dụng đồng amikacin với furosemid hoặc thuốc cản quang có liên quan đến việc gia tăng nguy cơ độc tính trên thận.

**Từ khóa:** amikacin, khoảng trị liệu, TDM

## ABSTRACT

### INVESTIGATION ON AMIKACIN USE AT INTENSIVE CARE UNIT, UNIVERSITY MEDICAL CENTER HO CHI MINH CITY

Ngô Nguyễn Nhật Anh, Nguyễn Tử Thiện Tâm, Đặng Nguyễn Đoan Trang

\* Ho Chi Minh City Journal of Medicine \* Vol. 25 - No. 4 - 2021: 139 - 145

**Background:** Amikacin is an important therapeutic option for the treatment of life-threatening gram-negative bacteria infections. However, there hasn't been an official guideline for amikacin use in Vietnam so far.

**Objectives:** To investigate amikacin dosage regimens, amikacin therapeutic drug monitoring (TDM) and adverse drug events.

**Methods:** A cross-sectional retrospective study was conducted between May 2019 and May 2020 at ICU University Medical Center Hochiminh City (UMC HCMC). Data was collected from patients' medical profiles.

**Results:** Seventy-four patients were included into the study. The median Charlson comorbidity index was 2.0 (1.0 - 3.0). Fifty-nine patients received once-daily dosing (ODD) with the mean loading dose of  $16.5 \pm 3.4$  mg/kg. Among 51 patients administered TDM, the median peak concentration in the ODD group was 46.5 (40.0 - 54.3) mcg/mL versus 32.2 (30.6 – 40.2) mcg/mL in the multiple-daily dosing (MDD) group. Twenty-one (28.4%) patients developed amikacin-associated nephrotoxicity; concomitant use of iodinated contrast or furosemide was

<sup>1</sup>Khoa Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Khoa Dược, Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Tác giả liên lạc: PGS.TS.DS. Đặng Nguyễn Đoan Trang ĐT: 0909907976 Email: trang.dnd@umc.edu.vn

associated with the risk of nephrotoxicity.

**Conclusion:** Results from the study revealed the benefits of once-daily amikacin dosing regimen and applying TDM amikacin at ICU UMC HCMC. Furosemide and iodinated contrast were found to be factors significantly associated with nephrotoxicity in patients treated with amikacin.

**Keywords:** amikacin, therapeutic range, TDM

**ĐẶT VẤN ĐỀ**

Các aminoglycosid thuộc nhóm kháng sinh diệt khuẩn được sử dụng để điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn gram âm hoặc sử dụng với tác động hiệp đồng trên vi khuẩn gram dương. Trước tình hình đề kháng kháng sinh ngày càng gia tăng đối với kháng sinh nhóm beta-lactam và cephalosporin, đặc biệt tại khoa Hồi sức tích cực (HSTC), vai trò của aminoglycosid trong điều trị nhiễm khuẩn gram âm đa kháng và việc thực theo dõi nồng độ trong trị liệu ngày càng được quan tâm. Tại BV ĐHYD TPHCM, báo cáo năm 2019 ghi nhận các mẫu phân lập vi khuẩn gram âm đề kháng cao với hầu hết các kháng sinh nhóm beta-lactam, cephalosporin thế hệ 3 và fluoroquinolone nhưng vẫn còn nhạy với các kháng sinh trong nhóm aminoglycosid, đặc biệt là amikacin<sup>(1)</sup>. Tuy nhiên, trở ngại lớn nhất của bác sĩ lâm sàng trong kê đơn là độc tính của nhóm kháng sinh này. Do đó, cần có thêm dữ liệu về việc sử dụng aminoglycosid trên người bệnh tại cơ sở điều trị để từ đó xây dựng các hướng dẫn sử dụng nhằm tối ưu hóa hiệu quả điều trị, giảm thiểu độc tính và giới hạn sự phát triển của đề kháng kháng sinh. Nghiên cứu này được tiến hành với mục tiêu khảo sát tình hình đề kháng kháng sinh của các chủng vi khuẩn lưu hành, việc sử dụng thuốc, theo dõi nồng độ thuốc trong trị liệu (TDM) và biến cố bất lợi của amikacin tại khoa HSTC Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh (BV ĐHYD TPHCM).

**ĐỐI TƯỢNG-PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**Đối tượng nghiên cứu**

Tất cả hồ sơ bệnh án (HSBA) được chỉ định sử dụng amikacin tại khoa HSTC BV ĐHYD TP.HCM trong khoảng thời gian từ tháng 5/2019 đến tháng 5/2020, loại trừ hồ sơ bệnh án của

bệnh nhân có một trong các đặc điểm sau: bệnh nhân < 18 tuổi, được chỉ định sử dụng amikacin < 72 giờ, không có chẩn đoán nhiễm khuẩn, có tiến hành lọc máu ngay trước khi sử dụng amikacin và phụ nữ mang thai.

**Phương pháp nghiên cứu, cỡ mẫu**

Nghiên cứu cắt ngang mô tả trên tất cả các bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và không thuộc tiêu chuẩn loại trừ trong thời gian nghiên cứu.

**Các tiêu chí khảo sát trong nghiên cứu**

Các chủng vi khuẩn phân lập được trong mẫu nghiên cứu và tỷ lệ đề kháng kháng sinh

Đặc điểm sử dụng amikacin: chế độ liều (một lần/ngày hoặc nhiều lần/ngày); liều dùng theo cân nặng (mg/kg); đường dùng; thời gian điều trị với amikacin (ngày).

Kết quả thực hiện TDM amikacin: giá trị nồng độ đáy (Cđáy), nồng độ đỉnh (Cđỉnh); tỷ lệ Cđáy và Cđỉnh đạt mục tiêu điều trị; so sánh kết quả TDM giữa các chế độ liều. Mục tiêu Cđỉnh và Cđáy được trình bày trong Bảng 1.

**Bảng 1.** Nồng độ mục tiêu trong điều trị<sup>(2,3)</sup>

Amikacin	Nồng độ đỉnh	Nồng độ đáy
Chế độ MDD	20-30 mcg/mL	< 8 mcg/mL
Chế độ ODD	Viêm phổi: 60-80 mcg/ml Nhiễm khuẩn khác: 40-60 mcg/mL	< 4 mcg/mL
ODD: chế độ liều 1 lần/ngày; MDD: chế độ liều nhiều lần/ngày Nồng độ đáy (Cđáy): lấy mẫu máu trong khoảng 30 phút trước khi dùng liều kế tiếp, nồng độ đỉnh (Cđỉnh): lấy mẫu 30 phút sau khi kết thúc tiêm truyền (nếu truyền trong 30 phút) hoặc lấy mẫu ngay khi kết thúc truyền (nếu truyền trong 60 phút) (ở trạng thái ổn định (4 – 5 T <sub>1/2</sub> ))		

Độc tính trên thận: chức năng thận trước và sau điều trị; tỷ lệ phát sinh độc tính trên thận và mức độ nghiêm trọng của độc tính trên thận; so sánh đặc điểm các biến cố có hại (ADE) trên thận

ở các chế độ liều; các yếu tố liên quan đến độc tính trên thận.

Độc tính trên thận được định nghĩa là tăng nồng độ creatinin huyết thanh (SCr) > 1,5 lần hoặc độ lọc cầu thận giảm trên 25% so với thời điểm trước khi bắt đầu dùng thuốc. Độ thanh thải creatinin huyết thanh (CrCl) và tốc độ lọc cầu thận tính theo công thức Cockcroft -Gault đối với cân nặng thực tế hoặc cân nặng hiệu chỉnh (bệnh nhân béo phì)<sup>(4,5)</sup>. Mức độ nghiêm trọng của độc tính trên thận được đánh giá theo tiêu chuẩn RIFLE<sup>(6)</sup>.

**Phân tích dữ liệu**

Các dữ liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2019 và SPSS 25.0. Các biến định lượng phân phối chuẩn được mô tả bằng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn, biến phân phối không chuẩn mô tả bằng trung vị, khoảng tứ phân vị. Các biến định tính được trình bày dưới dạng tỷ lệ phần trăm. Sự khác biệt giữa hai hoặc nhiều tỷ lệ, hai hoặc nhiều giá trị trung bình được xem là có ý nghĩa thống kê khi p < 0,05. Các yếu tố liên quan đến độc tính trên thận được phân tích bằng hồi quy logistic đơn biến.

**KẾT QUẢ**

**Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu**

Trong thời gian từ tháng 5/2019 đến tháng 5/2020, có 74 BN thỏa mãn các tiêu chí lựa chọn bệnh nhân đưa vào nghiên cứu. Đặc điểm của mẫu nghiên cứu được trình bày trong *Bảng 2*.

**Đặc điểm nhiễm khuẩn**

Trong tổng số 74 hồ sơ bệnh án, có 72 trường hợp (97,3%) được chỉ định lấy mẫu bệnh phẩm để định danh vi khuẩn và làm kháng sinh đồ với 156 mẫu bệnh phẩm. Số mẫu bệnh phẩm phân lập được vi khuẩn gây bệnh là 145 (92,9%) (*Hình 1*).

Tỷ lệ mẫu bệnh phẩm phân lập được vi khuẩn đa kháng thuốc (MDR) là 77,2%, cụ thể như sau:

*Acinetobacter baumannii* có 25/27 (92,6%) mẫu MDR.

*Klebsiella pneumoniae* có 56/61 (91,8%) mẫu MDR.

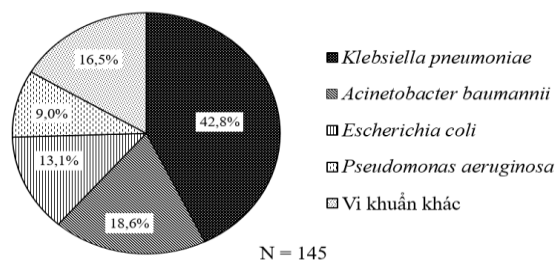
*Escherichia coli* có 8/13 (61,5%) mẫu MDR.

*Pseudomonas aeruginosa* có 9/19 (47,4%) mẫu MDR.

Trong tổng số 136 mẫu bệnh phẩm có thực hiện kháng sinh đồ trên amikacin, có 47 trường hợp ghi nhận vi khuẩn đề kháng với amikacin. Trên các mẫu bệnh phẩm có đo MIC amikacin, nhóm nghiên cứu ghi nhận MIC của tất cả các mẫu *Acinetobacter baumannii* đều cao hơn 32 mcg/mL, 23,1% các mẫu *Klebsiella pneumoniae* có MIC ≥ 8 mcg/mL.

**Bảng 2.** Đặc điểm của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu (N = 73)

Đặc điểm chung	
Tuổi	74,0 (59,8 - 89,0)
Giới tính (nữ) (%)	54%
Cân nặng (kg)	54,4 ± 10,6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21,64 ± 3,69
Chỉ số bệnh kèm Charlson	2 (1 - 3)
Chức năng thận	
SCr (mg/dL)	0,9 (0,6 - 1,3)
CrCl (mL/phút)	43,4 (29,5 - 70,4)
Tình trạng bệnh nhân	
Thở máy (%)	73,0%
Sốc nhiễm khuẩn (%)	35,1%
Sử dụng thuốc vận mạch (%)	39,2%
Bệnh lý nhiễm khuẩn	
Viêm phổi	67,6%
Nhiễm khuẩn huyết	28,4%
Nhiễm khuẩn đường mật	10,8%
Nhiễm khuẩn đường tiết niệu	9,5%
Nhiễm khuẩn khác	10,8%



**Hình 1.** Tỷ lệ các chủng vi khuẩn phân lập được trong mẫu nghiên cứu (xét trên số bệnh phẩm) (N = 145)

**Đặc điểm sử dụng amikacin**

Trong tổng số 74 bệnh nhân sử dụng amikacin trong mẫu nghiên cứu, có 52 trường hợp được chỉ định amikacin dựa trên kháng sinh đồ. Chúng tôi ghi nhận có 54/74 (72,9%) sử dụng đường tiêm truyền tĩnh mạch (TTTM) và 20/74 (27%) sử dụng phối hợp phun khí dung (PKD) và TTTM.

Trong mẫu nghiên cứu, có 59 bệnh nhân sử dụng chế độ liều 1 lần/ngày (ODD) với liều trung bình là  $16,5 \pm 3,4$  mg/kg và 15 bệnh nhân sử dụng chế độ liều truyền thống (MDD) với liều trung bình là  $7,7 \pm 1,4$  mg/kg. Trên nhóm sử dụng liều ODD, chỉ có 10/42 (23,8%) BN sử dụng liều khởi đầu  $\geq 20$  mg/kg và liều khởi đầu cao nhất ghi nhận được là 23,1 mg/kg. Trung vị thời gian điều trị với amikacin trong mẫu nghiên cứu là 8,0 (5,0 – 11,3) ngày, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh số ngày điều trị giữa hai chế độ liều ( $p = 0,845$ ).

**Kết quả TDM amikacin**

Có 51/74 (68,9%) bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu có thực hiện TDM amikacin. Bảng 3 trình bày kết quả nồng độ amikacin ghi nhận được ở lần đo đầu tiên theo chế độ liều ODD và MDD.

**Bảng 3.** Kết quả TDM amikacin ghi nhận được ở lần đo đầu tiên trong mẫu nghiên cứu

	Chế độ ODD (n = 42)	Chế độ MDD (n = 9)	p
Giá trị nồng độ (mcg/mL)			
Nồng độ đỉnh	46,5 (40,0 - 54,3)	32,2 (30,6 - 40,2)	< 0,001
Nồng độ đáy	3,0 (0,4 - 7,1)	8,5 (5,3 - 17,4)	0,045
Tỷ lệ nồng độ đạt mục tiêu (%)			
Nồng độ đỉnh	40,5	88,9	0,01
Nồng độ đáy	64,3	33,3	0,136

Trên những BN sử dụng chế độ liều ODD, chúng tôi ghi nhận nhóm bệnh nhân CrCl nền < 50 mL/phút có giá trị nồng độ đáy cao hơn nhóm có CrCl nền  $\geq 50$  mL/phút có ý nghĩa thống kê (7,3 (3,2 - 16,6 mcg/mL) so với 0,5 (0,1 - 2,7 mcg/mL),  $p < 0,001$ ). Nhóm bệnh nhân CrCl < 50 mL/phút có tỷ lệ mẫu đạt nồng độ

đáy mục tiêu thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm CrCl  $\geq 50$  mL/phút (47,6% so với 81,0%,  $p = 0,024$ ).

Mẫu nghiên cứu ghi nhận có 43/74 (58,1%) bệnh nhân được điều trị thành công (khỏi hoặc đỡ/giảm), trong đó nhóm có thực hiện TDM amikacin có tỷ lệ điều trị thành công cao hơn so với nhóm không thực hiện TDM (62,7% so với 47,8%).

**Độc tính trên thận và các yếu tố liên quan đến độc tính trên thận**

**Độc tính trên thận**

Chức năng thận của bệnh nhân có chiều hướng suy giảm khi điều trị với amikacin. Khi so sánh các thông số về chức năng thận trước và sau khi điều trị, chúng tôi ghi nhận creatinine huyết thanh sau điều trị tăng có ý nghĩa thống kê (1,0 (0,6 - 2,0) mg/dL so với 0,9 (0,6 - 1,3) mg/dL,  $p = 0,002$ ). CrCl giảm có ý nghĩa sau điều trị (39,9 (22,4 - 62,7) mL/phút so với 43,4 (29,6 - 70,4) mL/phút,  $p = 0,01$ ).

Sau khi điều trị với amikacin có 21/74 (28,4%) bệnh nhân xuất hiện độc tính trên thận và 11 bệnh nhân trong số đó có chỉ định lọc máu sau đó. Tỷ lệ phát sinh độc tính và mức độ độc tính trên thận theo chế độ liều được trình bày trong Bảng 4.

**Bảng 4.** Độc tính trên thận của bệnh nhân sử dụng amikacin trong mẫu nghiên cứu

Tiêu chí	Liều MDD (n = 15)	Liều ODD (n = 59)	p
Độc tính trên thận			
Tỷ lệ phát sinh độc tính (%)	4 (26,7)	17 (28,8)	1,000
Mức độ độc tính trên thận			
Risk - Nguy cơ	4 (26,7)	8 (13,6)	
Injury - Tổn thương	0	5 (8,5)	
Failure - Suy thận	0	4 (6,8)	

**Các yếu tố liên quan đến độc tính trên thận**

Dựa trên đặc điểm phát sinh độc tính trên thận, chúng tôi phân chia bệnh nhân thành hai nhóm, nhóm có ghi nhận độc tính trên thận và nhóm chưa ghi nhận độc tính trên thận. Các yếu tố có thể liên quan đến độc tính trên thận được

phân tích bằng hồi quy logistic đơn biến. Kết quả phân tích hồi quy logistic đơn biến được trình bày trong *Bảng 5*.

**Bảng 5.** Kết quả phân tích hồi quy logistic đơn biến các yếu tố liên quan đến nguy cơ độc tính trên thận trên bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu (N = 74)

Yếu tố khảo sát	p	OR (Khoảng tin cậy 95%)
Tuổi	0,586	0,992 (0,962 - 1,022)
Chế độ liều ODD	0,869	1,113 (0,311 - 3,986)
Thời gian sử dụng amikacin	0,222	1,066 (0,962 - 1,182)
Có TDM amikacin	0,769	1,181 (0,390 - 3,577)
CrCl nền	0,649	1,004 (0,985 - 1,024)
Bệnh mắc kèm		
Tăng huyết áp	0,378	1,758 (0,501 - 6,163)
Đái tháo đường	0,147	2,139 (0,765 - 5,978)
Bệnh thận mạn	0,903	1,095 (0,255 - 4,707)
Bệnh hô hấp	0,833	1,150 (0,312 - 4,238)
Ung thư	0,634	1,344 (0,398 - 4,539)
<b>Thuốc độc thận sử dụng đồng thời</b>		
Furosemid	0,046	2,609 (1,096 - 7,511)
Vancomycin	0,189	2,250 (0,672 - 7,538)
Colistin	0,555	1,754 (0,272 - 11,332)
Thuốc cản quang	0,003	5,974 (1,857 - 19,222)
ACEi/ARB*	0,991	1,011 (0,180 - 5,664)

ACEI: thuốc ức chế men chuyển, ARB: thuốc chặn thụ thể angiotensin II

Kết quả hồi quy logistic đơn biến cho thấy có 2 yếu tố liên quan có ý nghĩa đến độc tính trên thận trong mẫu nghiên cứu là sử dụng đồng thời furosemid (OR = 2,609; khoảng tin cậy 95%: 1,096 – 7,511; p = 0,046) và sử dụng đồng thời thuốc cản quang (OR = 5,974; khoảng tin cậy 95%: 1,857 – 19,222; p = 0,003).

**BÀN LUẬN**

**Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu**

Cân nặng trung bình của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu là 54,4 ± 10,6 kg. Đối với bệnh nhân sử dụng amikacin, cân nặng là thông tin quan trọng để tính toán liều sử dụng cũng như được sử dụng để ước tính độ thanh thải

creatinine của bệnh nhân. Hiện nay, có khác biệt về việc lựa chọn cân nặng thực tế (TBW) hay cân nặng lý tưởng (IBW) để tính liều amikacin trong các nghiên cứu. Taccone và cộng sự (2010) đã mô phỏng việc tính liều amikacin theo các cách khác nhau và ghi nhận rằng khi tính liều amikacin theo IBW, tỷ lệ đạt mục tiêu Cđỉnh (> 64 mcg/mL) thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với việc tính liều theo TBW<sup>(7)</sup>. Trong nghiên cứu này, liều amikacin (mg/kg) được tính theo TBW.

Trong mẫu nghiên cứu, viêm phổi và nhiễm khuẩn huyết là hai loại bệnh nhiễm khuẩn được ghi nhận nhiều nhất. Amikacin khó đạt nồng độ cao tại vị trí nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới khi sử dụng đường toàn thân. Chính vì vậy, khi sử dụng aminoglycosid trên bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới như viêm phổi cần liều cao hơn để đạt hiệu quả điều trị<sup>(8-10)</sup>. Bên cạnh đó, tỷ lệ vi khuẩn đa đề kháng phân lập được trong mẫu nghiên cứu chiếm tỷ lệ khá cao (77,2%) gây khó khăn trong việc lựa chọn kháng sinh điều trị cũng như việc đánh giá hiệu quả của amikacin.

**Đặc điểm sử dụng và TDM amikacin**

**Đặc điểm sử dụng amikacin**

Nghiên cứu ghi nhận có 20 BN sử dụng đường PKD phối hợp với đường TTTM để điều trị viêm phổi. Amikacin đường PKD được sử dụng như một liệu pháp hỗ trợ trong điều trị viêm phổi với mục tiêu làm tăng nồng độ thuốc tại phổi mà không gây tăng phơi nhiễm toàn thân<sup>(11)</sup>. Hướng dẫn Hội bệnh nhiễm Hoa Kỳ (IDSA) năm 2016 đã ủng hộ việc sử dụng kháng sinh đường PKD phối hợp kháng sinh đường toàn thân để điều trị bệnh nhân viêm phổi liên quan thở máy do trực khuẩn gram âm chỉ còn nhạy với aminoglycoside hoặc polymyxin<sup>(11,12)</sup>. Tuy nhiên, hai nghiên cứu RCT gần đây, IASIS (2017) và INHALE (2020) lại cho thấy việc sử dụng amikacin đường PKD kết hợp kháng sinh tiêm tĩnh mạch không mang lại thêm lợi ích về giảm tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân viêm phổi liên quan đến thở máy do vi khuẩn gram âm kháng thuốc<sup>(12-14)</sup>.

Liều khởi đầu trung bình tính theo cân nặng của chế độ liều ODD trong nghiên cứu là  $16,46 \pm 3,39$  mg/kg. Đối với chế độ liều ODD, liều khởi đầu amikacin 15 – 20 mg/kg được khuyến cáo trong nhiều hướng dẫn sử dụng amikacin trong điều trị<sup>(15,16)</sup>. Trên những bệnh nhân có tình trạng bệnh nặng, phức tạp và các thông số được động thay đổi đáng kể như điều trị ở khoa HSTC có thể cần liều khởi đầu cao hơn (25 – 30 mg/kg) để đạt hiệu quả điều trị, đặc biệt trên những bệnh nhân điều trị viêm phổi<sup>(9)</sup>. Mẫu nghiên cứu có tỷ lệ cao BN sử dụng amikacin điều trị viêm phổi nhưng không ghi nhận trường hợp bệnh nhân sử dụng liều  $\geq 25$  mg/kg.

### **Kết quả TDM amikacin trong điều trị**

Hiện nay, TDM và hiệu chỉnh liều amikacin có thể tiến hành trên nồng độ đỉnh, nồng độ đáy và nồng độ khoảng giữa nhưng tại khoa HSTC BV ĐHYD TP.HCM, việc TDM amikacin chỉ tập trung vào 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. Điều này có thể giải thích do nhóm bệnh nhân sử dụng chế độ liều ODD có tỷ lệ bệnh nhân viêm phổi cao (71,4%) đòi hỏi mức mục tiêu nồng độ đỉnh cao hơn rất nhiều so với các nhóm đối tượng còn lại. Bên cạnh đó, khi xem xét nồng độ đáy, nhóm ODD có giá trị nồng độ đáy thấp hơn và có tỷ lệ mẫu đạt mục tiêu nồng độ đáy cao hơn nhóm MDD. So sánh với nghiên cứu của Montmollin (2014)<sup>(17)</sup>, nồng độ đáy của bệnh nhân sử dụng liều ODD trong nghiên cứu này thấp hơn, 3,0 (0,4 - 7,1) mcg/mL so với 9,7 (2,6 - 17,6) 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 khả quan hơn (64,3% so với 34,7%).

Việc nồng độ đáy cao hơn ở những bệnh nhân có CrCl nền  $< 50$  ml/phút đã gợi ý rằng sử

dụng amikacin ở những bệnh nhân này làm gia tăng nguy cơ tích lũy nồng độ thuốc trong cơ thể và có thể dẫn đến việc tăng nguy cơ xuất hiện độc tính trên thận.

### **Độc tính trên thận và các yếu tố liên quan**

Kết quả nghiên cứu cho thấy có 28,4% bệnh nhân có xuất hiện độc tính trên thận khi sử dụng amikacin. Kết quả này cao hơn so với kết quả nghiên cứu của Duszynska (2013) với tỷ lệ độc tính ghi nhận được trên 24%, trong đó đa số độc tính xuất hiện trên bệnh nhân có CrCl  $< 50$  mL/phút khi bắt đầu điều trị<sup>(18)</sup>. Tuy nhiên, tỷ lệ phát sinh độc tính trên thận trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn rất nhiều so với kết quả từ nghiên cứu của Oliveira (2009) (58%)<sup>(19)</sup>. Sự khác biệt trong các kết quả có thể do khác biệt trong cách định nghĩa độc tính trên thận. Trong nghiên cứu này, chúng tôi định nghĩa độc tính trên thận theo tiêu chuẩn RIFLE trong khi đó nghiên cứu của Duszynska (2013) xác định độc tính trên thận theo tiêu chuẩn AKIN<sup>(18)</sup>, nghiên cứu Oliveira (2009) lại định nghĩa độc thận khi eGFR giảm  $> 20\%$  so với eGFR nền<sup>(19)</sup>. Những khác biệt trong việc định nghĩa độc tính trên thận cũng gây khó khăn trong việc diễn giải những khác biệt về tỷ lệ độc tính trên thận giữa các nghiên cứu.

Do nghiên cứu có cỡ mẫu nhỏ nên nhóm nghiên cứu sử dụng phương pháp hồi quy logistic đơn biến để đánh giá sơ bộ các yếu tố liên quan đến độc tính trên thận ở những BN sử dụng amikacin. Kết quả hồi quy logistic đơn biến cho thấy có 2 yếu tố có liên quan đến độc tính trên thận là sử dụng đồng thời furosemid và sử dụng đồng thời thuốc cản quang. Mối liên quan giữa độc tính trên thận và việc sử dụng các thuốc có độc tính trên thận ở những BN sử dụng amikacin cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Oliveira (2009)<sup>(19)</sup>. Oliveira và cộng sự ghi nhận những yếu tố liên quan đến gia tăng độc tính trên thận ở bệnh nhân sử dụng amikacin và gentamicin bao gồm bệnh kèm đái tháo đường, sử dụng thuốc cản quang và các thuốc độc thận khác, trong đó việc sử dụng đồng thời thuốc cản

quang cho kết quả khá tương đồng với nghiên cứu này (OR = 2,13; khoảng tin cậy 95%: 1,02 – 4,43 và p < 0,043)<sup>(19)</sup>.

**Hạn chế của nghiên cứu**

Việc thiết kế nghiên cứu mô tả trên dữ liệu từ HSBA có thể bị thiếu sót thông tin, đặc biệt là tiền sử bệnh, tiền sử dùng kháng sinh và thời gian chính xác bệnh nhân được lấy mẫu đo nồng độ thuốc. Bên cạnh đó, nghiên cứu không ghi nhận các thông tin sau khi bệnh nhân ngưng điều trị với amikacin nên chưa đánh giá được các biến cố xuất hiện muộn cũng như việc hồi phục chức năng thận của bệnh nhân.

**KẾT LUẬN**

Các kết quả nghiên cứu cho thấy những lợi ích của việc thực hiện TDM và sử dụng chế độ liều ODD trên BN sử dụng amikacin tại khoa HSTC BV ĐHYD TPHCM. Liều amikacin sử dụng ở chế độ ODD còn thấp hơn so với các hướng dẫn. Khi sử dụng amikacin ở những bệnh nhân tại khoa HSTC, có thể cần nhắc sử dụng liều khởi đầu 25-30 mg/kg (nếu có thể) để tối ưu hóa hiệu quả điều trị. Nghiên cứu ghi nhận furosemide và thuốc cản quang có liên quan đến việc làm tăng nguy cơ độc thận khi sử dụng đồng với amikacin nên cần thận trọng và theo dõi chức năng thận thường xuyên ở bệnh nhân sử dụng đồng thời những thuốc này.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh (2019). Báo cáo về việc giám sát tác nhân gây bệnh và tính đề kháng kháng sinh của tác nhân gây bệnh trong năm 2019.
2. Gilbert DN, Eliopoulos GM, Chambers HF, et al (2019). The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2019. *Antimicrobial Therapy Inc, USA*.
3. Winter ME (2010). Aminoglycoside antibiotics In: Basic clinical pharmacokinetics, 5<sup>th</sup> ed, pp.134-181. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
4. Cockcroft DW, Gault H (1976). Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 16(1):31-41.
5. Pachorek RE (2017). Estimating creatinin clearance. In: Murphy JE (Eds.) *Clinical Pharmacokinetics*, 6<sup>th</sup> ed, pp.9-21. *American Society of Health-System Pharmacists Publication*, New York.

6. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al (2004). Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The second international consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) group. *Critical care*, 8(4):R204.
7. Taccone FS, Laterre PF, Spapen H, et al (2010). Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Critical Care*, 14(2):R53.
8. Rodvold KA, George JM, Yoo L (2011). Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid: focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinetics*, 50(10):637-664.
9. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, et al (2014). Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *The Lancet Infectious Diseases*, 14(6):498-509.
10. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al (2009). International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*, 302(21):2323-2329.
11. Bassetti M, Luyt CE, Nicolau DP, et al (2016). Characteristics of an ideal nebulized antibiotic for the treatment of pneumonia in the intubated patient. *Annals of Intensive Care*, 6(1):35-35.
12. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al (2016). Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American thoracic society. *Clin Infect Dis*, 63(5):e61-e111.
13. Kollef MH, Ricard JD, Roux D, et al (2017). A randomized trial of the amikacin fosfomycin inhalation system for the adjunctive therapy of gram-negative ventilator-associated pneumonia: IASIS trial. *Chest*, 151(6):1239-1246.
14. Niederman MS, Alder J, Bassetti M, et al (2020). Inhaled amikacin adjunctive to intravenous standard-of-care antibiotics in mechanically ventilated patients with gram-negative pneumonia (INHALE): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3, superiority trial. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(3):330-340.
15. Craig WA (2011). Optimizing aminoglycoside use. *Crit Care Clin*, 27(1):107-121.
16. Leggett JE (2015). Aminoglycosides. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (Eds.) *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8<sup>ed</sup>, pp.310-321.e317. *Elsevier Inc, Philadelphia*.
17. Montmollin de E, Bouadma L, Gault N, et al (2014). Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen. *Intensive Care Medicine*, 40(7):998-1005.
18. Duszynska W, Taccone FS, Hurkacz M, et al (2013). Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients. *Critical Care* 17(R165).
19. Oliveira JF, Silva CA, Barbieri CD, et al (2009). Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in intensive care units. *Antimicrob Agents Chemother*, 53(7):2887-2891.

Ngày nhận bài báo: 24/12/2020  
 Ngày phản biện nhận xét bài báo: 09/03/2021  
 Ngày bài báo được đăng: 20/08/2021