

Đánh giá hiệu quả điều trị bằng Amikacin qua theo dõi nồng độ thuốc trong máu của bệnh nhân tại Khoa Ngoại Thận - Tiết niệu, Bệnh viện Nhân dân Gia Định

Nguyễn Thị Chi^{1*}, Nguyễn Hồng Hiền Trang¹, Phạm Hồng Thắm²

¹Khoa Dược, Đại học Nguyễn Tất Thành

²Khoa Dược, Bệnh viện Nhân dân Gia Định

*ntchi@ntt.edu.vn

Tóm tắt

Amikacin là kháng sinh thuộc nhóm aminoglycosid được sử dụng trong thực hành lâm sàng điều trị nhiễm khuẩn Gram (-) hiếu khí nặng đe dọa đến tính mạng người bệnh. Tuy nhiên, đây là kháng sinh phụ thuộc nồng độ và có khoảng trị liệu hẹp, độc tính cao nhất là độc tính trên thận và thính giác. Do đó, việc sử dụng amikacin hiệu quả và an toàn cần tuân thủ nghiêm ngặt về chỉ định, chế độ liều và phải được theo dõi hợp lý. Từ đó phát hiện sớm độc tính và điều chỉnh liều cho bệnh nhân. Khảo sát nồng độ amikacin trong máu của nhóm bệnh nhân độ tuổi trung bình ($57,0 \pm 15,3$) tuổi, thời gian nằm viện ($6,8 \pm 2,4$) ngày, với liều trung bình ($13,6 \pm 2,3$) mg/kg/ngày cho kết quả nồng độ khoảng giữa (Cmid-level) ở thời điểm (9 - 12) giờ có 36,4 % bệnh nhân trong vùng 24 giờ, 59,1 % dưới ngưỡng phát hiện và 4,5 % trên vùng 24 giờ. Ở chế độ liều nhiều lần trên ngày (MDD) trong khoảng trị liệu, 87,5 % bệnh nhân có nồng độ đỉnh (Cpeak). Nồng độ đỉnh chế độ liều một lần trên ngày (ODD) chỉ có 9,1 % bệnh nhân đạt khoảng trị liệu. Nồng độ đáy (Ctrough) chế độ liều ODD bệnh nhân trên ngưỡng trị liệu là 23,1 %. Trong số 5 % bệnh nhân độc thận có 2,5 % suy thận cấp sau 3 ngày. Chưa phát hiện bất thường trên thính giác và tiền đình trong quá trình điều trị.

Nhận 22.12.2020

Được duyệt 27.03.2021

Công bố 09.04.2021

Từ khóa

amikacin, khoảng trị liệu, hiệu quả điều trị, độc tính

© 2021 Journal of Science and Technology - NTTU

1 Đặt vấn đề

Amikacin là thuốc lựa chọn đầu tiên trong điều trị nhiễm khuẩn Gram âm như nhiễm trùng thận, đường tiểu, đường sinh dục, nhiễm khuẩn huyết, viêm màng trong tim, viêm màng não, nhiễm khuẩn hô hấp, nhiễm khuẩn da và xương khớp [1]. Đây là kháng sinh phụ thuộc nồng độ và có khoảng trị liệu hẹp, độc tính cao, nhất là độc tính trên tai và thận. Để thuận lợi cho việc sử dụng thuốc, người ta thường sử dụng liều chuẩn trong trị liệu, tuy nhiên dược động học của một số thuốc phụ thuộc vào nhiều yếu tố (tình trạng bệnh, tuổi, chức năng thận, cân nặng, bệnh lý đi kèm...) [1,2]. Đặc biệt, với bệnh nhân nằm viện có nhiều bệnh

lí kèm theo, các thông số dược động biến đổi phức tạp, nồng độ thuốc nhóm aminoglycosid cụ thể là amikacin trong máu dao động giữa các cá thể [3]. Ở bệnh nhân sử dụng liều amikacin kéo dài và liều không phù hợp dẫn đến không đạt tác dụng trị liệu mà bệnh nhân phải chịu tác dụng phụ không mong muốn, kéo dài thời gian nằm viện và đe dọa đến tính mạng trong những trường hợp nhiễm trùng nặng [2]. Tại các nước phát triển, có rất nhiều công trình nghiên cứu theo dõi nồng độ amikacin trong trị liệu (TDM- Therapeutic Drug Monitoring) và việc theo dõi nồng độ amikacin trong trị liệu là việc làm thường quy [4]. Tuy nhiên, tại Việt Nam điều kiện cơ sở vật chất và được lâm sàng chưa phát triển mạnh nên việc theo dõi

nồng độ thuốc trong trị liệu khi sử dụng amikacin chưa được phổ biến ở các bệnh viện. Do đó, theo dõi nồng độ thuốc amikacin nói riêng và các kháng sinh có khoảng trị liệu hẹp nói chung, giúp nâng cao hiệu quả điều trị cũng như giảm thời gian nằm viện, giảm chi phí, đồng thời sớm phát hiện độc tính dựa trên nồng độ thuốc [4]. Vì thế chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu đánh giá hiệu quả việc theo dõi nồng độ amikacin trong trị liệu và phát hiện sớm tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị.

2 Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân nội trú tại Khoa Ngoại Tiết niệu Bệnh viện Nhân dân Gia Định từ tháng 02/2019 đến 07/2019.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Bệnh nhân đủ điều kiện tham gia nghiên cứu khi thỏa các tiêu chí sau

- (1) Có chỉ định sử dụng amikacin trên 3 ngày;
- (2) Độ tuổi trên 18 tuổi [5];
- (3) Đồng ý tham gia nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại trừ

Phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú, bệnh nhân đang thẩm phân hoặc lọc máu,

Đối với bệnh nhân sử dụng chế độ liều ODD còn có thêm các tiêu chuẩn loại trừ sau

- (1) BN bỏng > 20 % diện tích da;
- (2) BN cổ trướng;
- (3) BN có độ thanh thải < 40 mL/phút hoặc > 120 mL/phút;
- (4) Dùng với mục đích đồng vận với kháng sinh khác;
- (5) BN có tiền sử hoặc dấu hiệu bị độc tính tai (giảm thính lực hoặc rối loạn tiền đình).

2.2 Phương pháp nghiên cứu

2.2.1 Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp mô tả tiến cứu có can thiệp, không có nhóm chứng.

2.2.2 Cỡ mẫu

Thực hiện theo dõi nồng độ thuốc trong máu khi sử dụng amikacin của 40 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chí nghiên cứu xây dựng quy trình tối ưu.

2.2.3 Phương pháp thực hiện

Bệnh nhân sau khi được chỉ định sử dụng amikacin thỏa mãn tiêu chí chọn bệnh sẽ được thực hiện việc áp dụng theo dõi nồng độ amikacin như sau

Bệnh nhân được chỉ định liều và chế độ liều dựa vào độ thanh thải creatinin (CrCl). Dựa vào công thức

Cockcroft-Gault để tính CrCl mỗi bệnh nhân (nếu bệnh nhân có cân nặng thực lớn hơn cân nặng lý tưởng 30 %, xét vào nhóm người béo phì, tính CrCl dựa vào công thức Salazar-Corcoran).

Liều khởi đầu amikacin được chỉ định dựa theo độ thanh thải creatinin như sau

+ Chế độ liều một lần trong ngày (ODD – once daily dose) 15 mg/kg/ngày nếu $CrCl \geq 60$ mL/phút, tiến hành đo Cmid-level, Cpeak (đo khi không can thiệp được liều đầu và liều bệnh nhân sử dụng không đúng liều trên toán đồ 15 mg/kg) và Ctrough (chỉ đo khi có yếu tố nguy cơ gây độc thận).

+ Chế độ liều nhiều lần trong ngày (MDD – multi daily dose) 7,5 mg/kg/ 12 giờ nếu $50 < CrCl < 60$ mL/phút, 7,5 mg/kg/ 24 giờ nếu $10 \leq CrCl \leq 50$ mL/phút, 7,5mg/kg/ 48 giờ nếu $CrCl < 10$ mL/phút, tiến hành đo Cpeak và Ctrough.

2.2.4 Phương pháp đo

Nồng độ thuốc trong huyết thanh được đo bằng phương pháp FPIA trên máy Cobas 501, hóa chất sử dụng của hãng Roche cung cấp. Mẫu máu định lượng Ctrough lấy ở (0 – 30) phút trước khi dùng liều tiếp theo khi máu đạt trạng thái ổn định - khoảng (4 – 5) lần $t_{1/2}$; định lượng Cpeak (lấy mẫu ngay sau khi kết thúc truyền tĩnh mạch, thời gian truyền thuốc là 60 phút); định lượng Cmid-level - lấy mẫu sau (9 – 12) giờ tính từ lúc bắt đầu truyền thuốc ở liều đầu tiên.

2.2.5 Tiêu chí đánh giá

Nồng độ trị liệu của amikacin tùy theo chế độ liều sử dụng

Với chế độ MDD Cpeak từ (15 – 35) μ g/mL và Ctrough từ (5 – 7) μ g/mL.

Với chế độ ODD Cmid-level (μ g/mL) được định nghĩa là “đạt” khi nồng độ nằm trong vùng diện tích khoảng cách liều đã chọn và “không đạt” khi nồng độ nằm dưới ngưỡng phát hiện (ngưỡng nồng độ < 2 μ g/mL). Cpeak từ (56 – 64) μ g/mL. Ctrough \leq 1 μ g/mL.

- Đánh giá hiệu quả điều trị theo nồng độ amikacin nằm trong khoảng giới hạn, kết quả lâm sàng và cận lâm sàng

- Theo dõi độc tính trên thận bằng cách định lượng creatinin huyết thanh trong thời gian sử dụng amikacin. Độc tính trên thận của amikacin được định nghĩa là khi có nồng độ creatinin huyết thanh tăng thêm trên 50 % giá trị ban đầu hoặc tăng thêm

0,5 mg/dL, sau khi đã loại trừ các trường hợp suy thận cấp do các nguyên nhân khác.

2.2.6 Phương pháp phân tích số liệu

Dữ liệu sẽ được phân tích bằng phần mềm SPSS, phiên bản 20.0; phần mềm hỗ trợ Excel 2013. Các biến liên tục (tuổi, chiều cao, cân nặng, nồng độ amikacin...) được trình bày bằng giá trị trung bình (\pm độ lệch chuẩn) hoặc số trung vị (khoảng tứ phân vị). Các biến phân loại được trình bày theo tần số và tỉ lệ phần trăm. Các biến liên tục được so sánh bằng kiểm định thống kê t-test cho 2 mẫu bất cặp hoặc kiểm định phi tham số Mann-Whitney. Phân tích đa biến bằng

hồi quy logistic được trình bày bằng OR (95 % CI) và giá trị p.

2.2.7 Y đức

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức Bệnh viện Nhân dân Gia Định số 24/CN-HĐĐĐ ngày 17/04/20219.

3 Kết quả nghiên cứu

3.1 Đặc điểm chung dân số nghiên cứu

Có 40 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu. Đặc điểm chung về bệnh nhân được trình bày trong Bảng 1

Bảng 1 Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu

Thông tin		Kết quả n (%)
Giới tính (nam/nữ)		17/23
Tuổi (năm)		57 \pm 15,3 (32 – 87)
Cân nặng (kg)		52,8 \pm 6,6 (39,7 – 65)
IBW - 130% IBW (%)		62,5
Liều dùng (mg/kg/ngày)		13,6 \pm 2,3
Thời gian sử dụng thuốc (ngày)		6,8 \pm 2,4 (3-12)
Thời gian nằm viện (ngày)		12,9 \pm 5,8
Phối hợp kháng sinh với amikacin		100,0
Liều dùng/lần (mg)		n (%)
500	1 lần/ngày	6 (15,0)
	2 lần/ngày	2 (5,0)
750	1 lần/ngày	32 (80,0)
Độ thanh thải creatinin (ml/phút)		
≥ 60		19 (47,5)
50-<60		3 (7,5)
10-<50		18 (45,0)
<10		0 (0,0)
Tổng		40 (100)

Thời gian nằm viện trung bình (12,9 \pm 5,8) ngày, trung vị 11 ngày (phân bố lệch phải), thời gian nằm viện ngắn nhất là 5 ngày, dài nhất là 29 ngày. Thời gian sử dụng amikacin trung bình trong mẫu nghiên cứu là (6,8 \pm 2,4) ngày, thời gian dùng amikacin ngắn nhất 3 ngày, thời gian dùng dài nhất 12 ngày. Trong nghiên cứu này, tất cả bệnh nhân (100 %) được chỉ định dùng amikacin có phối hợp kháng sinh khác, không có bệnh nhân nào sử dụng amikacin đơn trị.

Kháng sinh nhóm beta-lactam bao gồm nhóm cephalosporin thế hệ III/IV và nhóm carbapenem được phối hợp chiếm tỉ lệ lớn (95,2 %) và chỉ có 4,8 % amikacin phối hợp với nhóm quinolone.

Trong mẫu nghiên cứu, có 2 mức liều được sử dụng phổ biến nhất tại bệnh viện nghiên cứu là 500 mg và 750 mg, trong đó mức liều 750 mg được sử dụng chiếm tỉ lệ cao (80,0 %). Chế độ liều ODD chiếm tỉ lệ lớn (80 %).

3.2 Đánh giá hiệu quả sử dụng của amikacin

❖ Dựa trên kết quả theo dõi nồng độ trị liệu nồng độ đỉnh – Cpeak

Kết quả nồng độ đỉnh của amikacin trong mẫu nghiên cứu (Bảng 2) và nồng độ đỉnh ở hai chế độ liều (Bảng 3).

Bảng 2 Nồng độ đỉnh trung bình theo các mức liều và chế độ liều MDD

Chế độ liều	Cpeak			95% CI	p
	Giá trị cao nhất	Giá trị thấp nhất	TB ± độ lệch chuẩn		
500mg x 1 lần/ngày	38,3	26,8	32,9 ± 4,2	27,7 – 38,2	0,592
500mg x 2 lần/ngày	32,5	31,9	32,2 ± 0,4	28,4 – 36,0	
750mg x 1 lần/ngày	57,6	15,3	37 ± 10,4	31,5 – 42,6	

Ở chế độ MDD nồng độ đỉnh trung bình khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa các chế độ liều ($p > 0,05$), nồng độ đỉnh trung bình của nhóm liều 750 mg x 1 lần có giá trị cao nhất.

Bảng 3 Tỷ lệ bệnh nhân đạt nồng độ đỉnh trong chế độ liều ODD và MDD

	Mức liều dùng – Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đánh giá hiệu quả theo Cpeak ($\mu\text{g/ml}$) chế độ ODD		
	750 mg x 1 lần	
Dưới ngưỡng trị liệu (< 56)	10	90,9
Trong khoảng trị liệu (51 - 64)	1	9,1
Trên ngưỡng trị liệu (> 64)	0	0,0
Tổng	11	100
Đánh giá hiệu quả điều trị theo Cpeak ($\mu\text{g/mL}$) chế độ MDD		
	500 mg x 1 lần	500 mg x 2 lần
Dưới ngưỡng (< 15)	0 (0,0)	0 (0)
Trong khoảng (15 – 35)	5 (83,3)	2 (100,0)
Trên ngưỡng (> 35)	1 (16,7)	0 (0)
Tổng	6 (100,0)	2 (100,0)
		8 (100,0)

Trong 40 bệnh nhân có 8 bệnh nhân dùng chế độ liều MDD và 32 bệnh nhân dùng chế độ liều ODD (trong đó có 11 bệnh nhân không can thiệp được liều đầu tiên và dùng đúng liều 15 mg/kg để áp dụng toán đồ nên nhóm nghiên cứu đo Cpeak và Ctrough và 21 bệnh nhân can thiệp liều đầu tiên nên những bệnh nhân này được đo Cmid-level).

❖ *Dựa trên kết quả theo dõi nồng độ trị liệu Cmid-level*

Bảng 4 Đánh giá hiệu quả thông qua Cmid-level

Đánh giá hiệu quả theo Cmid-level ($\mu\text{g/mL}$)	Mức liều - Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
	750 mg/1 lần	
Đạt	8	36,4
Không đạt	13	59,1
Cao	1	4,5
Tổng	22	100

Kết quả cho thấy với số bệnh nhân ($n = 22$) thì tỷ lệ không đạt nồng độ Cmid-level chiếm tỷ lệ lớn (59,1 %) với mức liều 750 mg/1 lần (Bảng 4).

❖ *Dựa trên kết quả đáp ứng lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân*

Kết quả nghiên cứu trên 11 bệnh nhân được đo nồng độ đỉnh ở chế độ liều ODD thì tỷ lệ bệnh nhân đạt nồng độ đỉnh thấp (9,1 %). Ở chế độ liều MDD, có 8 bệnh nhân được đo nồng độ đỉnh thì phần lớn nồng độ đỉnh đạt trong khoảng trị liệu (87,5 %), số bệnh nhân trên ngưỡng trị liệu chiếm tỷ lệ nhỏ (12,5 %), không có bệnh nhân nào dưới ngưỡng trị liệu (< 15 $\mu\text{g/mL}$).

Tình trạng sốt của bệnh nhân sau khi điều trị amikacin giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Hầu hết bệnh nhân sau khi điều trị thân nhiệt trở về bình thường. Các chỉ số WBC và CRP sau điều trị giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) so với trước điều trị. Trong quá trình theo dõi, chúng tôi ghi nhận chỉ số CRP giảm nhanh thì bệnh nhân đáp ứng lâm sàng nhanh.



3.3 Đánh giá tính an toàn của amikacin trong trị liệu

❖ Dựa trên kết quả theo dõi nồng độ đáy – Ctrough

Kết quả nghiên cứu cho thấy ở chế độ liều MDD, tất cả bệnh nhân có nồng độ đáy đều đạt nồng độ mục

tiêu theo khuyến cáo (100 %) và tỉ lệ đạt nồng độ tối ưu chiếm 71,4 % khác biệt giữa các mức độ liều.

Bảng 5 Tỉ lệ bệnh nhân đạt các mức nồng độ đáy ở chế độ liều MDD

Đánh giá an toàn điều trị theo Ctrough ($\mu\text{g/mL}$)	Các mức liều dùng – n (%)		Tổng (%)
	500 mg x 1 lần	500 mg x 2 lần	
Tối ưu (< 5)	3 (60,0)	2 (100,0)	5 (71,4)
Gần tối ưu (5 - 7)	2 (40,0)	0 (0,0)	2 (28,6)
Không đạt (> 7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tổng	5 (100)	2 (100)	7 (100)

Nồng độ đáy của amikacin ở chế độ ODD có dao động từ (0 – 6,8) $\mu\text{g/mL}$ (trung vị là 0,2 $\mu\text{g/mL}$). Tỉ lệ bệnh nhân đạt nồng độ đáy chiếm tỉ lệ lớn 76,9 % và tỉ lệ không đạt nồng độ đáy chiếm 23,1 %.

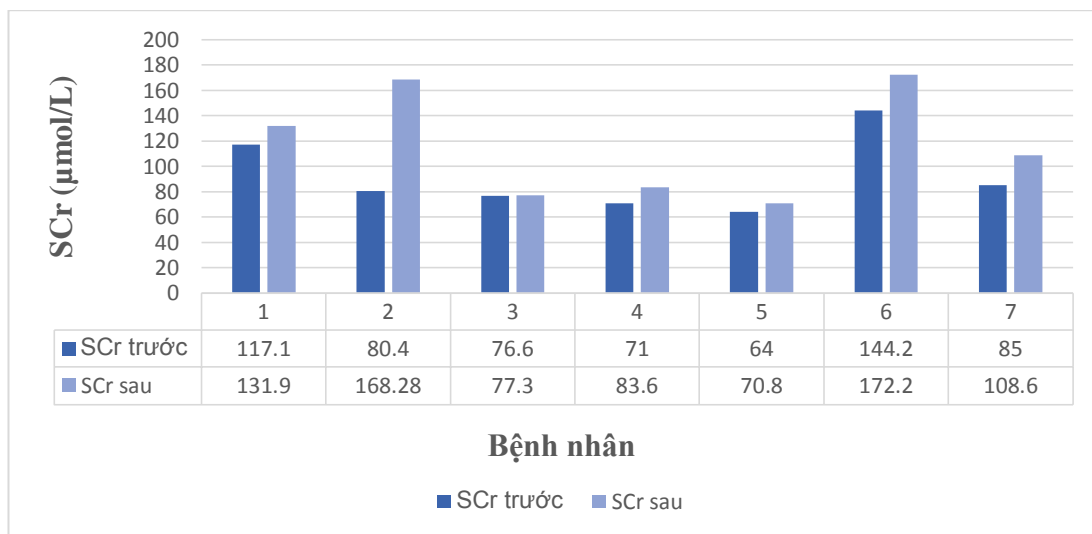
Bảng 6 Tỉ lệ bệnh nhân đạt các mức nồng độ đáy ở chế độ liều ODA

Đánh giá an toàn điều trị theo Cđáy ($\mu\text{g/ml}$)	750 mg x 1 lần	Tỉ lệ (%)
Đạt (Ctrough \leq 1 $\mu\text{g/mL}$)	20	76,9
Không đạt (Ctrough > 1 $\mu\text{g/mL}$)	6	23,1
Tổng	26	100

❖ Dựa trên kết quả thay đổi nồng độ creatinine huyết thanh

Có 7 bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có nồng độ creatinin huyết thanh tăng sau khi điều trị, trong đó có 1 bệnh nhân có dấu hiệu độc tính trên thận (nồng độ creatinin huyết thanh tăng 68,3 % so với trước khi sử

dụng) và một bệnh nhân có dấu hiệu suy thận cấp sau 3 ngày điều trị và được chỉ định ngừng sử dụng amikacin được thể hiện qua Hình 1.



Hình 1 So sánh nồng độ creatinin lần 1 và lần 2 ở nhóm bệnh nhân có SCr tăng

Chưa phát hiện các bất thường trên thính giác và tiền đình (Độc tính trên ốc tai gây ra điếc hoặc nhẹ hơn là mất khả năng cảm nhận các âm thanh ở tần số cao, sau đó giảm khả năng nghe các âm thanh tần số thấp, có

thể xảy ra trong quá trình điều trị hoặc ngay cả khi đã kết thúc điều trị (4 – 6) tuần; độc tính trên tiền đình gây đau đầu, buồn nôn, nôn, rung giật nhãn cầu, mất thăng bằng [10]).

4 Bàn luận

Có 40 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu có độ tuổi trung bình là $(57 \pm 15,3)$ tuổi, giới tính nữ 57,5 % nhiều hơn nam 42,5 %. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của tác giả Lưu Huỳnh Ngọc Dũng và cộng sự (2010) có tỉ lệ phân bố giới tính nam, nữ lần lượt là 44,0 % và 56,0 % [6]; và nghiên cứu của Duszynska W và cộng sự (2013) có tỉ lệ phân bố giới tính nữ cao hơn nam (65,1 % so với 34,1 %) [7]. Trong khi đó, nghiên cứu của tác giả Phạm Thị Thúy Vân và cộng sự (2012) có tỉ lệ giới tính nữ (37,4 %) ít hơn so với nam (62,1 %) [8] và nghiên cứu Du Toit M. và cộng sự (2019) có tỉ lệ phân bố nữ (36,9 %) ít hơn nam (63,1 %) [9].

Thời gian sử dụng amikacin trung bình trong mẫu nghiên cứu là $(6,8 \pm 2,4)$ ngày, kết quả này thấp hơn so với một số nghiên cứu khác. Nghiên cứu của Raveh D. và cộng sự (2002) tại Israel cho thấy thời gian sử dụng trên 11 ngày có nguy cơ suy thận do thuốc cao hơn [3]. Thời gian sử dụng amikacin ở nghiên cứu này ngắn hơn của nghiên cứu của Phạm Thị Thúy Vân (2012) là $(16,4 \pm 8,7)$ ngày [8].

Kết quả kháng sinh đồ cho thấy tác nhân gây bệnh chủ yếu là vi khuẩn Gram âm. *E. Coli* tiết ESBL đề kháng với nhiều loại kháng sinh được phân lập có tỉ lệ nhạy cảm với amikacin chiếm tỉ lệ cao (92,8 %). Trong nhóm vi khuẩn nhạy cảm với amikacin hầu hết có MIC ≤ 2 $\mu\text{g/mL}$, có 2 bệnh nhân có MIC = 4 $\mu\text{g/mL}$, 1 bệnh nhân có MIC = 8 $\mu\text{g/mL}$ và 1 bệnh nhân có MIC = 16 $\mu\text{g/mL}$. Kết quả nghiên cứu cho thấy 52,5 % bệnh nhân có chức năng thận suy giảm (độ thanh thải < 60 mL/phút, với độ thanh thải trung bình là $(56,2 \pm 22,4)$ mL/phút, tương đồng với nghiên cứu của Ben Romdhane H và cộng sự (2018) [10], chức năng thận tính theo độ thanh thải creatinin là chỉ số cần thiết để thiết lập liều và chế độ liều cho bệnh nhân.

Trong mẫu nghiên cứu, có 2 mức liều được sử dụng phổ biến nhất tại bệnh viện nghiên cứu là 500 mg và 750 mg, trong đó mức liều 750 mg được sử dụng chiếm tỉ lệ cao (80,0 %), thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Phạm Thị Thúy Vân và cộng sự (2012) sử dụng mức độ liều 1 000 mg chiếm tỉ lệ lớn (61,4 %) [8]. Liều dùng trung bình trong nghiên cứu là $(13,6 \pm 2,3)$ mg/kg/ngày, thấp hơn so với mức khuyến cáo (so với liều tính cho bệnh nhân có chức năng thận bình thường là 15 mg/kg).

Nghiên cứu của tác giả Sadeghi K. và cộng sự (2018) liều tính theo cân nặng cao hơn cho 2 nhóm nghiên cứu là 15 mg/kg và 25 mg/kg [2]. Nghiên cứu phân tích gộp của tác giả Jenkins A. và cộng sự (2016) phân tích trên 17 nghiên cứu thì có 15 nghiên cứu có liều 15 mg/kg [4]. Nghiên cứu của Phạm Thị Thúy Vân và cộng sự (2012) với liều là $(17,7 \pm 4,2)$ mg/kg/ngày [8]. So với các nghiên cứu khác thì kết quả liều tính theo cân nặng thấp hơn, nhưng so với <https://clincalc.com/Aminoglycoside/> thì liều tính theo cân nặng cao hơn.

Tỉ lệ bệnh nhân đáp ứng điều trị cao (87,5 %), với chế độ liều MDD có nồng độ đỉnh trung bình của nhóm liều 750 mg 1 lần/ngày có giá trị cao nhất và kết quả nồng độ đỉnh của các bệnh nhân phần lớn có giá trị lớn hơn 30 $\mu\text{g/mL}$, điều này có thể giải thích do cách chỉ định “chẩn ống” nên bệnh nhân luôn nhận được liều cao hơn khuyến cáo. Tỉ lệ bệnh nhân đạt nồng độ đỉnh ở chế độ ODD rất thấp (9,1 %), tương đồng với nghiên cứu của tác giả Phạm Thị Thúy Vân và cộng sự (2012) với tỉ lệ bệnh nhân đạt tỉ lệ nồng độ đỉnh là 9,3 % [8]. Kết quả cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của Sadeghi K. và cộng sự (2018) [2].

Từ nghiên cứu của Sadeghi K. và cộng sự [2] và nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tính liều theo khuyến cáo đơn thuần không đảm bảo nồng độ trị liệu. Việc theo dõi nồng độ thuốc trong máu và hiệu chỉnh liều không thể dự đoán được từ các chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân cần phải dựa trên các thông số dược động học, có thể cải thiện tốt hơn khả năng đạt nồng độ đỉnh của thuốc.

Trong quá trình nghiên cứu, có 6 bệnh có kết quả đo Cmid-level dưới vùng 24 giờ, bệnh nhân đáp ứng lâm sàng chậm nên chúng tôi can thiệp hiệu chỉnh liều phù hợp cho bệnh nhân. Có 5/6 bệnh nhân được chuyển từ chế độ ODD với liều 750 mg (1 lần/ngày) sang dùng chế độ MDD với liều 500 mg (2 lần/ngày) để duy trì nồng độ trị liệu cho bệnh nhân và cho thấy bệnh nhân được cải thiện lâm sàng nhanh hơn.

Các bệnh nhân được sử dụng chế độ liều MDD không có dấu hiệu độc tính trên thận và tai. Tuy nhiên, nhóm bệnh nhân có nồng độ đạt mức gần tối ưu cần phải theo dõi thường quy các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng, chưa phát hiện các bất thường độc tính trên thính giác trong quá trình điều trị.

5 Kết luận

Nghiên cứu cho thấy nồng độ amikacin dao động lớn giữa các thể đặc biệt trên đối tượng bệnh nhân nhiễm trùng nặng, nhiễm trùng huyết, sốc nhiễm trùng làm tăng thể tích phân bố thuốc Vd nên đáp ứng lâm sàng kém và bệnh nhân suy thận giảm độc đào thải thuốc tăng nguy cơ gây độc tính. Do đó, theo dõi nồng độ

amikacin trong trị liệu hữu ích cho việc phát hiện sớm độc tính và hiệu chỉnh liều kịp thời cho bệnh nhân.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu được tài trợ bởi Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ Đại học Nguyễn Tất Thành, đề tài mã số 2020.01.067/HĐ-KHCN.

Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế (2016). Dược thư Quốc gia. *NXB Y học*, Hà Nội, tr. 176-179.
2. Sadeghi K, Hamishehkar H, Najmeddin F, Ahmadi A, Hazrati E, Honarmand H, Mojtahedzadeh M (2018). High-dose amikacin for achieving serum target levels in critically ill elderly patients. *Infect Drug Resist*, 11, pp. 223-228.
3. Raveh D (2002). Risk factors for nephrotoxicity in elderly patients receiving once-daily aminoglycosides. *Q J Med*, 95, pp. 291-297.
4. Jenkins A, Thomson A H, Brown N M, Semple Y, Sluman C, MacGowan A, Lovering A M, Wiffen P J (2016). 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*, 71, (10) pp. 2754-2759.
5. Zhao L, Yang P, Li P, Wang X, Qin W, Zhang X (2014). Efficiency of individual dosage of digoxin with calculated concentration. *Clin Interv Aging*, 9, pp. 1205-1210.
6. Lưu Huỳnh Ngọc Dũng (2010). Theo dõi thuốc trị liệu amikacin tại khoa Ngoại niệu Bệnh viện Bình Dân. *Luận văn thạc sĩ Dược học, ĐHY Dược Tp. Hồ Chí Minh*.
7. Duszynska W, Taccone F S, Hurkacz M, Kowalska-Krochmal B, Wiela-Hojeńska A, Kübler A (2013). Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients, *Critical Care*, 17, (4)R165.
8. Phạm Thị Thúy Vân (2012). Đánh giá tính hiệu quả và an toàn của amikacin với chế độ liều hiện dùng trong điều trị một số loại nhiễm khuẩn. *Luận văn thạc sĩ Dược học, ĐHY, Hà Nội*.
9. Du Toit M, Burger J R, Rakumakoe D M, Rheeders M (2019). Standards of aminoglycoside therapeutic drug monitoring in a South African private hospital perspectives and implications. *Ghana Med*, 53, (1) pp. 8-12.
10. Ben Romdhane H, Ben Fredj N, Chaabane A, Ben Aicha S, Chadly Z, Ben Fadhel N, Boughattas N, Aouam K (2019). Interest of therapeutic drug monitoring of aminoglycosides administered by a monodose regimen. *Nephrol Ther*, 15, (2) pp. 110-114.

Evaluation of the effectiveness of treatment with Amikacin through tracking drug concentration in the blood of patients at the Department of Kidney - Urology Surgery, Gia Dinh People's Hospital

Nguyen Thi Chi^{1*}, Nguyen Hong Hien Trang¹, Phạm Hồng Tham²

¹Pharmacy Faculty of Nguyen Tat Thanh University

²Pharmacy Faculty of Gia Dinh People's Hospital

* ntchi@ntt.edu.vn

Abstract Amikacin is an aminoglycoside antibiotic used in clinical practice for the treatment of life-threatening severe aerobic Gram (-) infections that threaten the patient's life. However, this is a concentration-dependent antibiotic and has a narrow therapeutic range, the highest toxicity is nephrotoxicity and ototoxicity. Therefore, to use amikacin effectively and safely, it is necessary to strictly adhere to indications, dosage regimen and reasonable monitoring. From there, detect toxicity early and adjust the dose for the patient. From investigation of amikacin blood levels of patients with average age (57.0 ± 15.3) years old, hospital stay (6.8 ± 2.4) days, with average dose (13.6 ± 2.3) mg/ kg/day, results have been obtained Cmid-level at (9 – 12) hours has 36.4 % of patients in the 24-hour region, 59.1 % below the detection threshold and 4.5% above the 24-hour region. At the dose regime multiple daily dosing day (MDD) within the therapeutic range, 87.5% of patients had peak concentration (C_{peak}). Peak once-daily dosing (ODD) concentrations in only 9.1 % of patients reached the therapeutic range. The trough concentration (C_{trough}) in the ODD dose regimen of patients above the therapeutic threshold was 23.1 %. 5 % of patients with nephrotoxicity in which 2.5 % of patients with acute renal failure after 3 days. Hearing and vestibular abnormalities were not detected during treatment.

Keywords amikacine, therapeutic range, drug effectively, toxicity.