

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi.

Các số liệu, kết quả nêu trong luận án là trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ một công trình nào khác.

Tác giả luận án

LỜI CẢM ƠN

Trước hết, tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới: **GS. TS. Hoàng Thị Kim Huyền** - Người Thầy đã trực tiếp hướng dẫn và chỉ bảo tận tình, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn DSKII. Nguyễn Thị Hồng Thủy- Trưởng khoa Dược bệnh viện Bạch Mai- đồng chủ nhiệm đề tài cấp bộ và PGS.TS. Nguyễn Văn Yên- Phó Giám đốc Sở Y tế Hà Nội,-chủ nhiệm đề tài cấp thành phố, đã cho phép tôi sử dụng các số liệu từ nghiên cứu từ các đề tài này trong luận án của mình.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban Giám đốc bệnh viện, Ban lãnh đạo và các cán bộ nhân viên phòng Kế hoạch tổng hợp và bộ phận lưu trữ hồ sơ - các bệnh viện TWQĐ108, Bạch Mai, Thanh Nhàn và Saint Paul đã tạo điều kiện và giúp đỡ tôi thực hiện luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban lãnh đạo và các bác sỹ, điều dưỡng khoa Lao và bệnh phổi - bệnh viện TWQĐ108, Trung tâm Hô hấp - bệnh viện Bạch Mai, Khoa Hồi sức tích cực – bệnh viện Thanh Nhàn và khoa Nội 1, Nội 2 – bệnh viện Saint Paul đã tạo điều kiện và giúp đỡ tôi thực hiện luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban lãnh đạo và các cán bộ khoa Dược – các bệnh viện TWQĐ 108, bệnh viện Bạch Mai, bệnh viện Thanh Nhàn và bệnh viện Saint Paul mà đặc biệt là các anh chị DSKII. Nguyễn Thị Hồng Thủy, TS. Nguyễn Sơn Nam, TS. Phạm Minh Hưng đã rất nhiệt tình giúp đỡ tôi hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban lãnh đạo và các cán bộ khoa Vi sinh – các bệnh viện TWQĐ 108, Bạch Mai, Thanh Nhàn và Saint Paul, khoa Hóa sinh- bệnh viện Bạch Mai mà đặc biệt là các anh chị: DSKII Nguyễn Thị Hương, PGS.TS. Đoàn Mai Phương, TS. Lê Ánh Hồng đã rất nhiệt tình giúp đỡ tôi hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn tới Ban Giám hiệu, Phòng Đào tạo sau đại học, các bạn đồng nghiệp ở Bộ môn Dược lâm sàng trường Đại học Dược Hà Nội và các em sinh viên đã động viên, chia sẻ, hỗ trợ và tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình thực hiện đề tài.

Cuối cùng, tôi vô cùng cảm ơn bố mẹ, gia đình, người thân và bạn bè, những người đã luôn bên tôi động viên và giúp đỡ tôi trong cuộc sống và học tập.

Tôi xin chân thành cảm ơn.

Hà nội ngày 10 /10/2012

Nghiên cứu sinh

Phạm Thị Thúy Vân

MỤC LỤC

Trang bìa phụ

Lời cam đoan

Lời cảm ơn

Mục lục

Danh mục các ký hiệu, chữ viết tắt

Danh mục các bảng

Danh mục các hình vẽ, đồ thị

ĐẶT VẤN ĐỀ1

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN3

1.1. TỔNG QUAN VỀ NHÓM KHÁNG SINH AMINOGLYCOSID VÀ

AMIKACIN.....3

1.1.1. Cấu trúc hóa học.....3

1.1.2. Đặc điểm dược động học.....3

1.1.3. Đặc điểm dược lực học.....5

1.1.4. Liều dùng và chế độ liều của kháng sinh aminoglycosid.....9

1.2. MỐI LIÊN QUAN DƯỢC ĐỘNG HỌC/ DƯỢC LỰC HỌC

(PHARMACOKINETIC / PHARMACODYNAMIC – PK/PD) CỦA KHÁNG

SINH VÀ KHÁNG SINH NHÓM AMINOGLYCOSID12

1.2.1. Chỉ số PK/PD của kháng sinh và ứng dụng12

1.2.2. Chỉ số dược động học- dược lực học của aminoglycosid15

1.3. GIÁM SÁT ĐIỀU TRỊ VÀ GIÁM SÁT ĐIỀU TRỊ AMIKACIN19

1.3.1. Giám sát điều trị19

1.3.2. Giám sát điều trị khi sử dụng kháng sinh nhóm aminoglycosid20

1.3.3. Một số nghiên cứu tại Việt Nam về chế độ liều của aminoglycosid và
giám sát nồng độ của aminoglycosid:28

1.4. ĐÁNH GIÁ SỬ DỤNG THUỐC VÀ ĐÁNH GIÁ SỬ DỤNG KHÁNG SINH

AMINOGLYCOSID.....29

1.4.1. Đại cương về đánh giá sử dụng thuốc29

1.4.2.	Vai trò của dược sĩ trong công tác đánh giá sử dụng thuốc	30
1.4.3.	Một số nghiên cứu về đánh giá sử dụng kháng sinh aminoglycosid.	32
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU		34
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU		34
2.1.1.	Lựa chọn bệnh viện nghiên cứu	34
2.1.2.	Đối tượng của nghiên cứu hồi cứu	34
2.1.3.	Đối tượng của nghiên cứu tiền cứu:	35
2.2. MẪU NGHIÊN CỨU		36
2.2.1.	Nghiên cứu hồi cứu	36
2.2.2.	Nghiên cứu tiền cứu	38
2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU		40
2.3.1.	Nghiên cứu hồi cứu	40
2.3.2.	Nghiên cứu tiền cứu:	41
2.4. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU.....		45
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU		46
3.1. NGHIÊN CỨU HỒI CỨU VỀ TÌNH HÌNH SỬ DỤNG AMIKACIN.....		46
3.1.1.	Đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu.....	46
3.1.2.	Đặc điểm bệnh nhiễm khuẩn	50
3.1.3.	Đặc điểm sử dụng thuốc	54
3.2. NGHIÊN CỨU TIỀN CỨU ĐÁNH GIÁ SỬ DỤNG AMIKACIN.....		64
3.2.1.	Đặc điểm bệnh nhân của mẫu nghiên cứu tiền cứu.....	64
3.2.2.	Các đặc điểm bệnh nhiễm khuẩn và phác đồ kháng sinh.....	65
3.2.3.	Đặc điểm về liều dùng và cách dùng amikacin	68
3.2.4.	Đánh giá hiệu quả sử dụng của amikacin.....	69
3.2.5.	Đánh giá tính an toàn của amikacin	73
3.2.6.	Một số yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ đỉnh, khả năng không đạt ngưỡng tối ưu của nồng độ đỉnh, nồng độ đáy, C _{peak} /MIC và tăng nồng độ creatinin huyết thanh	75
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN		80

4.1. BÀN LUẬN VỀ ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU.....	80
4.1.1. Bàn luận về đặc điểm chung của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu .	80
4.1.2. Bàn về đặc điểm chức năng thận.....	81
4.2. BÀN LUẬN VỀ ĐẶC ĐIỂM BỆNH LÝ NHIỄM KHUẨN	83
4.2.1. Về bệnh lý nhiễm khuẩn của các bệnh nhân	83
4.2.2. Bàn luận về xét nghiệm vi khuẩn gây bệnh.....	84
4.3. Bàn luận về đặc điểm dùng thuốc	90
4.3.1. Về phác đồ kháng sinh có aminoglycosid	90
4.3.2. Về liều dùng của kháng sinh aminoglycosid.....	92
4.3.3. Về chế độ liều của kháng sinh aminoglycosid	96
4.3.4. Bàn luận về cách dùng của aminoglycosid	98
4.4. BÀN LUẬN VỀ CÁC NỒNG ĐỘ AMIKACIN TRONG HUYẾT THANH	100
4.4.1. Về các nồng độ và chỉ số PK/PD dự báo hiệu quả điều trị	100
4.4.2. Bàn luận về an toàn điều trị.....	105
4.5. BÀN LUẬN VỀ GIÁM SÁT ĐIỀU TRỊ	107
4.5.1. Giám sát điều trị trong nghiên cứu hồi cứu:.....	107
4.5.2. Giám sát điều trị trong nghiên cứu tiền cứu:	109
4.6. BÀN LUẬN VỀ MỘT SỐ HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU	109
4.6.1. Hạn chế của nghiên cứu hồi cứu:	109
4.6.2. Hạn chế của nghiên cứu tiền cứu:	110

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI

TÀI LIỆU THAM KHẢO

PHỤ LỤC

Phụ lục 1: Quyết định giao đề tài nghiên cứu cấp bộ và cấp thành phố

Phụ lục 2: Mẫu phiếu tóm tắt bệnh án nội trú

Phụ lục 3: Mẫu phiếu nhập tin bổ sung

Phụ lục 4: Danh sách bệnh nhân nghiên cứu hồi cứu

Phụ lục 5: Danh sách bệnh nhân nghiên cứu tiền cứu

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

AUC	:	Diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian (<i>Area Under the Curve of Concentration versus Time</i>)
AUC₀₋₂₄	:	Diện tích dưới đường cong nồng độ thời gian từ thời điểm 0 tới 24h (<i>Area Under the Curve of Concentration versus Time from 0 to 24h</i>)
BN	:	Bệnh nhân
BV	:	Bệnh viện
BV 108	:	Bệnh viện trung ương quân đội 108
BV BM	:	Bệnh viện Bạch Mai
BV SP	:	Bệnh viện Saint Paul
BV TN	:	Bệnh viện Thanh Nhàn
Clcr	:	Độ thanh thải creatinin (<i>Clearance creatinin</i>)
CLSI	:	Viện chuẩn thức lâm sàng và xét nghiệm Hoa Kỳ (<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>)
C_{max}	:	Nồng độ tối đa trong huyết tương
C_{peak}	:	Nồng độ đỉnh trong huyết tương
C_{trough}	:	Nồng độ đáy trong huyết tương
DUE	:	Đánh giá sử dụng thuốc (<i>Drug Use Evaluation</i>)
EID	:	Chế độ liều giãn cách (<i>Extended-Interval Dosing</i>)
EUCAST	:	Ủy ban về thử nghiệm độ nhạy cảm của châu Âu (<i>The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i>)
Gr (-)	:	Gram âm
Gr (+)	:	Gram dương
IATDMCT	:	Hiệp hội quốc tế về giám sát điều trị thuốc và độc chất học lâm

sàng (*International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology*)

KS	:	Kháng sinh
MBC	:	Nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (<i>Minimum Bactericidal Concentration</i>)
MDD	:	Chế độ liều nhiều lần/ngày (<i>Multiple Daily Dosing</i>)
MIC	:	Nồng độ ức chế tối thiểu (<i>Minimum Inhibitory Concentration</i>)
MIC₉₀	:	Nồng độ ức chế tối thiểu sự phát triển 90% vi khuẩn
MUE	:	Đánh giá sử dụng thuốc (<i>Medication Use Evaluation</i>)
NK	:	Nhiễm khuẩn
ODD	:	Chế độ liều một lần/ngày (<i>Once Daily Dosing</i>)
OR	:	Tỷ suất chênh (<i>Odds Ratio</i>)
PAE	:	Hiệu quả sau kháng sinh (<i>Post Antibiotic Effect</i>)
PD	:	Dược lực học (<i>Pharmacodynamic</i>)
PK	:	Dược động học (<i>Pharmacokinetic</i>)
TDM	:	Giám sát điều trị (<i>Therapeutic Drug Monitoring</i>)
TM	:	Tĩnh mạch
Vd	:	Thể tích phân bố

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng	Tên bảng	Trang
1.1	Liều dùng amikacin trên bệnh nhân có chức năng thận bình thường	10
1.2	Hiệu chỉnh liều của amikacin theo chức năng thận-1	10
1.3	Hiệu chỉnh liều của amikacin theo chức năng thận -2	11
1.4	Giảm liều amikacin theo độ thanh thải creatinin	11
1.5	Các loại kháng sinh và chỉ số PK/PD dự báo hiệu quả tương ứng	14
1.6	Hướng dẫn về các nồng độ cần đạt trong huyết thanh	21
1.7	Liều dùng của amikacin chế độ ODD theo hướng dẫn Sanford	24
3.1	Tuổi và giới tính của bệnh nhân tại bốn bệnh viện	46
3.2	Đặc điểm về thời gian điều trị amikacin	48
3.3	Chức năng thận của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu	49
3.4	Bệnh nhiễm khuẩn của bệnh nhân nghiên cứu	51
3.5	Xét nghiệm tìm vi sinh vật gây bệnh của bệnh nhân nghiên cứu	52
3.6	Kết quả phân lập vi sinh vật gây bệnh	53
3.7	Phác đồ kháng sinh	55
3.8	Liều dùng của kháng sinh amikacin	56
3.9	Phân tích hồi quy logistic ảnh hưởng của các yếu tố đến liều dùng của amikacin	58
3.10	Phân tích hồi quy tuyến tính ảnh hưởng của các yếu tố đến liều dùng (tính theo cân nặng) của amikacin	59
3.11	Liều dùng amikacin theo các mức chức năng thận	60
3.12	Cách dùng của kháng sinh amikacin	62
3.13	Giám sát sử dụng kháng sinh amikacin	63

3.14	Biến cố (ADE) trên thận gặp phải trong mẫu nghiên cứu	64
3.15	Đặc điểm mẫu nghiên cứu tiến cứu	65
3.16	Đặc điểm bệnh lý nhiễm khuẩn và phác đồ kháng sinh trong mẫu nghiên cứu tiến cứu	66
3.17	Đặc điểm về vi khuẩn trong mẫu bệnh nhân nghiên cứu tiến cứu	67
3.18	Đặc điểm về vi khuẩn tại các bệnh viện	68
3.19	Liều dùng và cách dùng amikacin	69
3.20	Nồng độ đỉnh trung bình theo các mức liều	71
3.21	Tỷ lệ bệnh nhân đạt nồng độ đỉnh ở các mức liều dùng (mg/lần)	71
3.22	Tỷ lệ bệnh nhân đạt các mức C _{peak} /MIC	73
3.23	Tỷ lệ bệnh nhân đạt các mức nồng độ đáy theo các mức liều	74
3.24	Tỷ lệ bệnh nhân có ADE trên thận (tăng nồng độ creatinin huyết thanh)	75
3.25	Phân tích hồi quy tuyến tính ảnh hưởng của các yếu tố đến nồng độ đỉnh C _{peak}	76
3.26	Phân tích hồi quy logistic ảnh hưởng của các yếu tố đến khả năng đạt các mức nồng độ đỉnh	77
3.27	Phân tích hồi quy logistic ảnh hưởng của các yếu tố đến khả năng đạt các mức nồng độ đáy, có ADE trên thận	78
3.28	Khả năng đạt chỉ số PK/PD theo MIC của vi khuẩn phân lập từ bệnh nhân và MIC quần thể vi khuẩn ở từng bệnh viện trên bệnh nhân dùng ODD	79

DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ, ĐỒ THỊ

Hình	Tên hình	Trang
1.1	Cấu trúc hóa học của một số kháng sinh aminoglycosid	3
1.2	Mô hình dược động học của aminoglycosid	5
1.3	Các chỉ số PK/PD	14
1.4	Nồng độ thuốc trong máu của hai chế độ liều của aminoglycosid: 1 lần/ngày và 3 lần/ngày (cách 8 giờ)	17
1.5	Toán đồ Hartford xác định khoảng đưa liều của gentamicin	27
2.1	Mẫu nghiên cứu hồi cứu tại từng bệnh viện	38
3.1	Phân bố bệnh nhân theo các mức chức năng thận theo creatinin huyết thanh (trái) và theo độ thanh thải creatinin (phải)	50
3.2	Kết quả phân lập vi khuẩn	54
3.3	Các chế độ liều của amikacin tại 4 bệnh viện	57
3.4	Phân bố liều dùng của amikacin theo chức năng thận	60
3.5	Liều dùng trung bình của amikacin theo các mức chức năng thận	61
3.6	Phân bố nồng độ đỉnh của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu (theo liều dùng tính theo cân nặng)	70
3.7	Phân bố nồng độ đỉnh của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu (theo liều dùng tính theo tổng lượng thuốc)	70
3.8	Đánh giá về nồng độ đỉnh của bệnh nhân trong toàn mẫu nghiên cứu	72
3.9	Tỷ số C _{peak} /MIC của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu	72
3.10	Nồng độ đáy của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu	73
3.11	Nồng độ đáy của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu theo liều dùng	74

ĐẶT VẤN ĐỀ

Aminoglycosid là nhóm kháng sinh được sử dụng trong các trường hợp nhiễm khuẩn hoặc nghi ngờ nhiễm khuẩn Gram (-) nặng. Đây là nhóm kháng sinh có đặc tính diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ và nồng độ thuốc liên quan chặt chẽ với hiệu quả và tính an toàn. 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 cần ≥ 8 , đặc biệt với một số vi khuẩn Gr(-); nồng độ đáy Ctrough cần thấp dưới ngưỡng quy định để đảm bảo tính an toàn cho bệnh nhân.

Nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy liều lượng của aminoglycosid (tính theo cân nặng của bệnh nhân) cần phải tăng lên để đảm bảo hiệu quả diệt khuẩn, đặc biệt là đối với các bệnh nhân nhiễm trùng nặng. Các nghiên cứu cũng chứng minh tính ưu việt của chế độ liều một lần/ngày (once daily dosing - ODD) vì ODD giúp nâng cao hiệu quả và giảm thiểu tác dụng không mong muốn của thuốc. Trong thực tế, tại nhiều nước phát triển như Mỹ, Pháp, Úc..., các kháng sinh nhóm aminoglycosid đã được chuyển sang dùng theo chế độ liều ODD, đồng thời giám sát nồng độ thuốc trong huyết thanh được coi là xét nghiệm thường qui khi sử dụng các kháng sinh nhóm này.

Tại Việt Nam, chế độ liều của aminoglycosid hiện dùng không thống nhất giữa các bệnh viện, một số bác sĩ đã chuyển sang kê đơn theo chế độ liều ODD, số khác vẫn duy trì chế độ liều kinh điển 2-3 lần/ngày. Thêm vào đó thói quen sử dụng liều theo ống khiến cho liều tính theo mg/kg cân nặng của bệnh nhân dao động rất nhiều. Các hướng dẫn kê đơn hiện nay qui định không thống nhất về chế độ liều của các aminoglycosid cũng gây khó khăn cho bác sĩ trong kê đơn nhóm thuốc này.

Hiện tại chưa có một nghiên cứu nào được tiến hành với qui mô lớn đa trung tâm nhằm khảo sát thực trạng sử dụng aminoglycosid thông qua giám sát nồng độ thuốc trong huyết thanh, có so sánh với MIC của kháng sinh với vi khuẩn để đưa ra một chế độ liều phù hợp trong điều trị tại Việt Nam.

Khảo sát sử dụng thuốc tại nhiều bệnh viện cho thấy amikacin là kháng sinh sử dụng khá phổ biến và có xu hướng ngày càng gia tăng. Xuất phát từ thực tế trên, đề tài

“Đánh giá tính hiệu quả và an toàn của amikacin với chế độ liều hiện dùng trong điều trị một số loại nhiễm khuẩn” được thực hiện **với các mục tiêu nghiên cứu:**

1. Khảo sát tình hình sử dụng của amikacin trong điều trị tại một số bệnh viện.
2. Đánh giá tính hiệu quả và an toàn của việc sử dụng amikacin trên cơ sở phân tích các chỉ số dược động học/dược lực học (Cpeak, Cpeak/MIC, Ctrough) của kháng sinh amikacin.

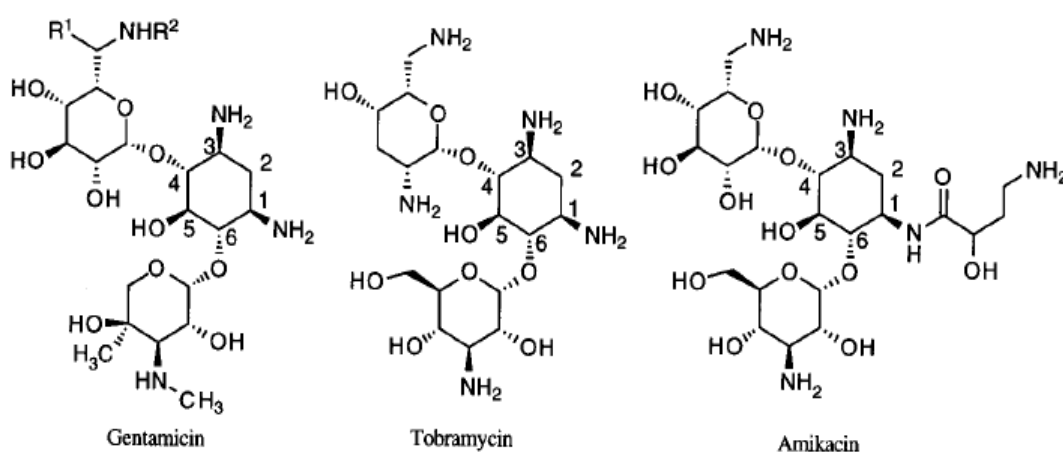
Từ đó góp phần đề xuất ý kiến nhằm nâng cao hiệu quả sử dụng kháng sinh này ở Việt Nam.

Chương 1. TỔNG QUAN

1.1. TỔNG QUAN VỀ NHÓM KHÁNG SINH AMINOGLYCOSID VÀ AMIKACIN

1.1.1. Cấu trúc hóa học

Các kháng sinh aminoglycosid đều có cấu trúc chung là heterosid gồm có 2 phần. Phần Genin là vòng aminocyclitol và phần đường là các đường amin 6 hoặc 5 cạnh như D- glucosamin, neosamin, L-streptose, D-ribose...[18],[44]



Hình 1.1. Cấu trúc hóa học của một số kháng sinh aminoglycosid [44]

1.1.2. Đặc điểm dược động học

1.1.2.1. Hấp thu

Aminoglycosid nói chung và amikacin nói riêng là các cation phân cực, không qua được màng nhầy niêm mạc ruột nên rất ít được hấp thu khi dùng theo đường tiêu hóa [44],[79], chỉ dưới 1% liều thuốc được hấp thu khi dùng theo đường uống hoặc đặt trực tràng [44].

Thuốc được hấp thu tốt khi dùng theo đường tiêm. Hấp thu thuốc xảy ra rất nhanh tại vị trí tiêm bắp, nồng độ đỉnh đạt được trong vòng 30 đến 90 phút sau khi tiêm. Amikacin có thể dùng đường tĩnh mạch theo một trong 3 cách: truyền tĩnh mạch ngắt quãng, truyền tĩnh mạch liên tục hoặc tiêm bolus chậm. Tuy nhiên truyền tĩnh mạch ngắt quãng trong vòng 30-60 phút được xem là an toàn và thường được sử dụng

nhiều hơn trong thực tế [96]. Thuốc được phân bố vào cơ thể ngay trong quá trình truyền và nồng độ đỉnh đạt được 1 giờ sau khi bắt đầu truyền [2],[44],[79].

1.1.2.2. Phân bố

Sau khi hấp thu vào máu, thuốc phân bố rộng vào trong các dịch cơ thể như: dịch màng tim, màng bụng, màng phổi, màng hoạt dịch và dịch apxe, cổ trướng... Tuy nhiên, aminoglycosid không vào được trong tế bào, hệ thần kinh trung ương và mắt. Thuốc khuếch tán rất ít vào dịch não tủy ngay cả khi màng não bị viêm (<25% nồng độ thuốc trong huyết tương). Ngoại trừ streptomycin, các aminoglycosid khác đều có tỷ lệ liên kết với protein huyết tương rất thấp (<10%). Thể tích phân bố Vd của thuốc tương đương với thể tích dịch ngoại bào. [44],[71],[79] Một số yếu tố như viêm, thay đổi tính thấm thành mạch, thoát mạch, mất dịch gian bào, và một số bệnh lý như ung thư bạch cầu, bọng nặng, suy tim xung huyết, xơ gan, viêm phúc mạc, các trường hợp phải nuôi dưỡng ngoài ruột... có thể dẫn đến thay đổi đáng kể thể tích phân bố. Bệnh nhân càng nặng, thể tích phân bố càng tăng cao [107], [104].

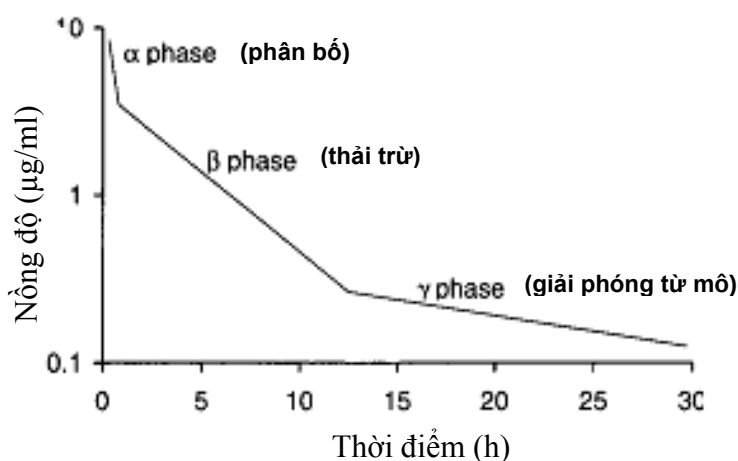
1.1.2.3. Chuyển hóa và thải trừ

Aminoglycosid không bị chuyển hóa tại gan, được thải trừ gần như hoàn toàn ở dạng hoạt tính nhờ quá trình lọc cầu thận, chỉ một phần rất nhỏ được tái hấp thu ở ống thận. Phần lớn thuốc được thải trừ trong vòng 24 giờ, trong đó sự thải trừ xảy ra rất nhanh trong 12 giờ đầu. Thông thường, thời gian bán thải của các aminoglycosid là từ 2-3 giờ. Trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận, $t_{1/2}$ kéo dài, với amikacin có thể lên tới 30 đến 86 giờ. Đối với các bệnh nhân suy thận giai đoạn cuối, sự thải trừ ngoài thận trở nên rất quan trọng, lượng thuốc thải trừ ngoài thận có thể chiếm tới 3/4 tổng lượng thuốc được thải trừ [104].

Sau khi dùng một liều đơn aminoglycosid, thuốc được bài xuất ra khỏi huyết tương vượt quá ngưỡng thải trừ ở thận 10 đến 20%. Sau 1 đến 2 ngày điều trị, gần như 100% liều dùng tiếp theo được thu hồi ở nước tiểu. Điều này cho thấy có sự bão hòa vị trí liên kết thuốc tại các mô. Sự thải trừ thuốc từ trong các mô kéo dài hơn rất nhiều so với trong huyết tương, do vậy, một lượng nhỏ thuốc vẫn có thể được phát hiện trong nước tiểu trong vòng 10 đến 20 ngày sau khi ngừng dùng thuốc [2],[44],[79].

1.1.2.4. Mô hình dược động học

Sau khi hấp thu vào máu, aminoglycosid thể hiện mô hình dược động học ba ngăn. Pha thứ nhất (pha α) là quá trình nồng độ thuốc trong máu giảm nhanh do thuốc phân bố từ máu vào các mô, quá trình này tương đương với sự thải trừ thuốc ra khỏi huyết tương làm nồng độ thuốc trong huyết tương giảm. Cho đến khi nồng độ thuốc trong huyết tương và trong các mô đạt đến trạng thái cân bằng, thuốc được thải trừ ra khỏi cơ thể, đây là pha thứ 2 (pha β). Cuối cùng, pha γ - nồng độ thuốc trong máu còn lại rất thấp, lúc này thuốc giải phóng từ các vị trí liên kết ở mô để trở lại máu và tiếp tục được thải trừ ra khỏi cơ thể. Mặc dù mô hình dược động học 3 ngăn thể hiện được sự tích lũy thuốc trong các mô và độc tính của thuốc, nhưng do sự phức tạp về mặt toán học, thông thường, mô hình một ngăn được sử dụng rộng rãi và vẫn đảm bảo độ chính xác [33].



Hình 1.2. Mô hình dược động học của aminoglycosid [33]

1.1.3. Đặc điểm dược lực học

Đặc điểm nổi bật của nhóm kháng sinh aminoglycosid là khả năng diệt khuẩn nhanh và phụ thuộc nồng độ. Tốc độ và mức độ diệt khuẩn càng tăng khi nồng độ đỉnh càng cao. Các nghiên cứu *in vitro* cho thấy, vi khuẩn nhanh chóng bị tiêu diệt hoàn toàn khi nồng độ thuốc tăng cao gấp nhiều lần nồng độ ức chế tối thiểu - MIC

Một đặc điểm quan trọng khác của aminoglycosid là hiệu quả sau kháng sinh (post antibiotic effect-PAE) phụ thuộc nồng độ. Có nghĩa là thuốc vẫn còn tác dụng diệt khuẩn ngay cả khi nồng độ thuốc đã giảm xuống dưới MIC, PAE càng kéo dài khi

nồng độ đỉnh càng cao. Ngoài ra, PAE còn phụ thuộc vào các yếu tố khác như chủng vi khuẩn, MIC, khả năng diệt khuẩn của kháng sinh và khoảng thời gian vi khuẩn tiếp xúc với kháng sinh. Thông thường PAE có thể kéo dài từ 0,5 đến 8 giờ [35].[46]

1.1.3.1. Cơ chế diệt khuẩn của aminoglycosid

Aminoglycosid có tác dụng diệt khuẩn nhanh bằng cách ức chế tổng hợp protein và phá vỡ toàn bộ màng tế bào vi khuẩn, quá trình này xảy ra phức tạp và qua nhiều bước. Qua các kênh dẫn nước, thuốc khuếch tán vào trong tế bào và được vận chuyển qua màng tế bào chất nhờ năng lượng từ hệ thống vận chuyển electron của một quá trình phụ thuộc O_2 . Pha vận chuyển này có thể bị ức chế bởi các cation Ca^{2+} , Mg^{2+} , giảm pH và tăng áp lực thẩm thấu.

Sau khi qua màng, thuốc được vận chuyển nhanh đến gắn với các tiểu đơn vị của ribosom làm giảm độ chính xác của các ARN thông tin, dẫn đến kết hợp sai các acid amin trong chuỗi polypeptid của vi khuẩn. Một số kháng sinh khác như tetracyclin, cloramphenicol cũng tác dụng theo cơ chế này nhưng chỉ là kháng sinh kìm khuẩn. Do đó, người ta cho rằng cơ chế tác dụng của aminoglycosid có thể phức tạp hơn nhiều, và vẫn còn các yếu tố khác tạo nên đặc tính diệt khuẩn của thuốc nhưng chưa được biết tới [35], [115].

1.1.3.2. Phổ tác dụng

Các aminoglycosid nói chung có tác dụng hạn chế trên vi khuẩn Gr(+). Thuốc chủ yếu được dùng trong điều trị nhiễm khuẩn Gr(-) hiếu khí. Phổ tác dụng bao gồm: *Serratia* spp, *Proteus* spp, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *E. Coli*, *Acinetobacter* spp, *Providencia* spp, *Flavobacter* spp. So với các thuốc trong nhóm, amikacin có phổ tác dụng rộng hơn vì thuốc ít bị tác động bởi các enzym của vi khuẩn có khả năng làm mất hoạt tính kháng sinh. Ngoài ra, amikacin còn có tác dụng trên chủng vi khuẩn lao *M. tuberculosis* gồm cả vi khuẩn đã kháng streptomycin và vi khuẩn lao không điển hình [2],[79]

Bên cạnh tác dụng diệt khuẩn độc lập, aminoglycosid còn thể hiện tác dụng hiệp đồng với các kháng sinh β -lactam. Phối hợp aminoglycosid và penicillin có tác dụng hiệp đồng trong điều trị viêm màng trong tim do *Enterococcus*. Phối hợp aminoglycosid với vancomycin hoặc penicillin kháng penicillinase làm tăng tác dụng

diệt khuẩn đối với chủng tụ cầu vàng *Staphylococcus aureus*. Ngoài ra, aminoglycosid còn có tác dụng hiệp đồng với một số kháng sinh trên vi khuẩn Gr(-) như: với ticarcillin, carbecillin trên vi khuẩn *Pseudomonas aeruginosa*; với cephalosporin trên *Klebsiella* spp....[2],[44],[115].

1.1.3.3. Cơ chế đề kháng thuốc của vi khuẩn

Vi khuẩn đề kháng thuốc nguyên phát chủ yếu bằng cách ngăn cản quá trình vận chuyển thuốc vào tế bào. Các chủng vi khuẩn kỵ khí có khả năng kháng thuốc tự nhiên do chúng không có kênh vận chuyển phụ thuộc O₂ nên thuốc không xâm nhập được vào tế bào. Tương tự, enterococci, streptococci cũng kháng thuốc tự nhiên do có thành tế bào là các hàng rào ngăn cản sự vận chuyển thuốc.

Trong khi đó, kháng thuốc mắc phải thường xảy ra theo 3 cơ chế sau: thay đổi tính thấm màng tế bào (i); biến đổi thuốc dẫn đến bất hoạt do có các enzym chuyển hóa thuốc (ii) hoặc thay đổi đích tác dụng của thuốc (iii). Trên lâm sàng, cơ chế kháng mắc phải thường gặp nhất là bất hoạt thuốc. Các gen mã hóa enzym biến đổi thuốc được tiếp nhận chủ yếu qua trung gian plasmid. Do cấu trúc hóa học của amikacin chỉ là cơ chất của một số ít các enzym chuyển hóa thuốc nên nhiều chủng đa kháng với các thuốc khác trong nhóm vẫn còn nhạy cảm với amikacin [2],[79],[115].

Trên lâm sàng, để hạn chế kháng thuốc, việc lựa chọn chế độ liều để tối đa hóa tốc độ và mức độ diệt khuẩn là một cách tiếp cận nhận được sự tán thành rộng rãi. Cách này sẽ làm hạn chế sự phát triển tính kháng *in vivo*, do sự tối ưu hóa dược lực học của aminoglycosid cho thấy có tác dụng này trên các nghiên cứu *in vitro* [66]

Hơn nữa, người ta đã chứng minh tính kháng thuốc thích nghi và sự khó tiêu diệt của vi khuẩn với aminoglycosid trên mô hình *in vitro* và mô hình chuột bị giảm bạch cầu trung tính trong đó *P. aeruginosa* có tiếp xúc thuốc ở nồng độ $\leq$ MIC [48]. Việc tiếp xúc liên tục với một aminoglycosid dẫn đến tác dụng diệt khuẩn bị giảm. Do vậy, khoảng thời gian giữa hai lần dùng kéo dài hơn như trong chế độ liều 1 lần/ngày, có thể tạo ra một giai đoạn “không thuốc” (vi khuẩn không tiếp xúc với thuốc) và có thể bảo toàn được hoạt tính kháng khuẩn của nhóm thuốc này sau khi dùng nhiều liều.

1.1.3.4. Tác dụng không mong muốn

- *Độc tính trên tai*: bao gồm độc tính trên thính giác và tiền đình.

Biểu hiện về rối loạn ốc tai và độc tính trên tiền đình có thể xảy ra trong quá trình điều trị hoặc ngay cả khi đã kết thúc điều trị 4-6 tuần [33] [96]. Triệu chứng đối với độc tính trên thính giác bao gồm ù tai, mất khả năng cảm nhận âm thanh tần số cao, nếu không được phát hiện và xử lý, khả năng nghe những âm thanh thông thường cũng bị mất; đối với độc tính về tiền đình: đau đầu, buồn nôn và nôn, rung giật nhãn cầu, viêm mê đạo tai mãn, mất điều hòa, mất thăng bằng.[44]

Rối loạn chức năng thính giác và tiền đình có thể xảy ra sau khi sử dụng aminoglycosid với mọi đường dùng. Nghiên cứu trên người và động vật ghi nhận sự tích lũy tiến triển của các thuốc này ở ngoại và nội dịch tai trong. Tích lũy chủ yếu xảy ra khi nồng độ thuốc trong huyết tương cao. Sự khuếch tán trở lại máu là rất chậm, và thời gian bán thải của aminoglycosid trong dịch tai cao gấp 5 đến 6 lần so với trong huyết tương. Khuếch tán trở lại máu phụ thuộc vào nồng độ đặc biệt là nồng độ đáy của thuốc trong huyết tương. Độc tính trên tai thường không hồi phục được và gây ra bởi sự phá hủy các tế bào cảm thụ ốc tai và tiền đình. Aminoglycosid được cho là tác động lên bơm Natri-Kali do đó làm thay đổi điện tích và áp suất thẩm thấu của dịch nội bào. Khác với độc tính trên thận, độc tính trên tai thường không có khả năng hồi phục. Aminoglycosid được cho là có tác động lên bơm Na-K-ATPase làm thay đổi điện tích và áp suất thẩm thấu của dịch nội bào. Các thay đổi này ảnh hưởng tới các tế bào lông nhận cảm ở ốc tai, dẫn đến giảm khả năng nghe các âm ở tần số cao > 4000Hz. Dạng sớm của các tổn thương này thường không được phát hiện và kiểm soát. Khi bị tổn thương nặng hơn, các tế bào lông bị thoái hóa, dẫn đến giảm khả năng nghe các âm ở tần số giao tiếp thông thường, lúc này tổn thương thường là vĩnh viễn hoặc chỉ có thể hồi phục được một phần. Khoảng 2-10% bệnh nhân sử dụng aminoglycosid được báo cáo có xảy ra độc tính trên tai, tần suất này tăng lên đáng kể khi sử dụng các xét nghiệm cận lâm sàng như phương pháp đo thính giác hoặc ghi điện đồ rung giật nhãn cầu. Tuy nhiên với điều kiện thiết bị y tế bệnh viện thì các xét nghiệm này là không khả thi [96], [104].

- Độc tính trên thận

Độc tính gây ra do sự tích lũy và ứ lại của aminoglycosid ở các tế bào ống lượn gần. Suy thận do aminoglycosid hầu như có thể hồi phục vì tế bào ống lượn gần có khả

năng tái tạo. Độc tính tương ứng với tổng lượng thuốc đưa vào cơ thể. Do đó, độc tính dễ gặp phải nếu sử dụng thuốc trong thời gian dài cũng như khi truyền liên tục hơn là truyền ngắt quãng. Giám sát nồng độ thuốc trong máu rất có lợi, đặc biệt khi điều trị thời gian dài với liều cao. Tuy nhiên, điều đó không có nghĩa là độc tính có thể được ngăn chặn nhờ tránh cho nồng độ đỉnh và đáy của thuốc vượt quá mức cho phép. Thực tế, kinh nghiệm về chế độ đơn liều ủng hộ rằng nồng độ đỉnh cao (ví dụ 25µg/ml hay cao hơn) cũng không làm tăng độc tính. Triệu chứng bao gồm giảm sức lọc cầu thận, protein niệu, tăng creatinin huyết thanh ($>0,5\text{mg/dl}$); ngoài ra các dấu hiệu như hoại tử ống thận cấp, giảm kali, canxi và photphat huyết ít gặp hơn. [44]

- Bloc thần kinh cơ

Aminoglycosid có thể ức chế giải phóng acetylcholin tiền synap đồng thời giảm sự nhạy cảm ở hậu synap đối với chất dẫn truyền và gây bloc thần kinh cơ. [44]

1.1.4. Liều dùng và chế độ liều của kháng sinh aminoglycosid

1.1.4.1. Chế độ liều:

Hiện nay có hai chế độ liều được áp dụng là chế độ liều kinh điển nhiều lần/ngày (Multiple daily dosing-MDD) và chế độ liều mới 1 lần/ngày (Once daily dosing-ODD). Phần cơ sở lý thuyết về chế độ liều sẽ được trình bày kỹ hơn ở phần 1.2.2.2

1.1.4.2. Liều dùng của kháng sinh amikacin

Nhiều tài liệu khác nhau công bố các mức liều khác nhau của các kháng sinh aminoglycosid. Một số liều dùng và chế độ liều cho người lớn của amikacin được đề cập đến trong các tài liệu tham khảo thường được sử dụng để tra cứu như sau:

*** Với bệnh nhân suy thận:**

Liều dùng của amikacin được trình bày trong bảng như sau:

Bảng 1.1. Liều dùng amikacin trên bệnh nhân có chức năng thận bình thường

Liều dùng/ngày	Khoảng đưa liều	Liều tối đa	Tài liệu tham khảo
15 mg/kg/ngày	8 hoặc 12 giờ/lần hoặc dùng 1 lần/ngày	15 mg/kg/ ngày hoặc 1,5 g / ngày	- Dược thư Quốc gia Việt Nam[2] - Tài liệu AHFS Drug Information [79] - Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics[44] - Antibiotic essentials 2011 [47]
15mg/kg/ngày 22,5mg/kg /ngày	12 giờ/lần 8 giờ/lần	1,5 g/ngày x 10 ngày (liều tích lũy tối đa 15 g).	- Tài liệu Dược thư Anh 58 [41]
1g/24 giờ			- Antibiotic essentials 2011 [47]

*** Với bệnh nhân suy thận:**

- Cần đo nồng độ thuốc trong huyết thanh và hiệu chỉnh liều theo nồng độ thuốc đo được [2], [41],[79], [100].

- Dựa vào độ thanh thải creatinin hoặc nồng độ creatinin huyết thanh, có các cách hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận:

+ Giảm khoảng cách đưa thuốc:

Dược thư Quốc gia Việt Nam [2] giới thiệu cách hiệu chỉnh liều bằng cách sử dụng cố định mức liều 7,5 mg/kg/lần và khoảng cách đưa thuốc được điều chỉnh theo chức năng thận như trong bảng 1.2

Bảng 1.2. Hiệu chỉnh liều của amikacin theo chức năng thận-1

Creatinin huyết thanh ($\mu\text{mol/L}$)	Độ thanh thải creatinin (ml/phút/1,7m²)	Khoảng cách liều (giờ)
≤ 110	>100	12
111-150	100-55	15
151-200	54-40	18
201-255	39-30	24
256-335	29-22	30
≥ 336	<22	36 hoặc lâu hơn nữa

+ Giảm liều và giãn khoảng cách đưa thuốc: Tài liệu AHFS Drug Information [79] sử dụng toán đồ Sarubi-Hull để tính liều hiệu chỉnh với chế độ liều MDD, còn tài liệu Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics[44] sử dụng phương pháp vừa giảm liều (đối với bệnh nhân có $Cl_{cr} \geq 25\text{ml/phút}$) và vừa giảm liều vừa giãn khoảng cách đưa thuốc (đối với bệnh nhân có $Cl_{cr} < 25\text{ml/phút}$) theo như bảng 1.3. Một cách hiệu chỉnh liều khác được giới thiệu trong tài liệu Antibiotic essentials 2011 [47] (bảng 1.4).

Bảng 1.3. Hiệu chỉnh liều của amikacin theo chức năng thận-2

Độ thanh thải creatinin	%Liều tối đa hàng ngày*	Khoảng cách dùng thuốc
100	100	24 giờ
75	75	
50	50	
25	25	
20	80	48 giờ
10	60	

Ghi chú: Liều tối đa hàng ngày của amikacin là 15 mg/kg.

Bảng 1.4. Giảm liều amikacin theo độ thanh thải creatinin

Độ thanh thải creatinin	Liều amikacin
Cl_{Cr} 50-80 ml/phút	7,5 mg/kg/24 giờ hoặc 500mg/24h
Cl_{Cr} 10-50 ml/phút	7,5 mg/kg/48 giờ hoặc 500 mg/48h
$Cl_{Cr} < 10$ ml/phút	3,75 mg/kg/48 giờ hoặc 250 mg/48 giờ

Như vậy liều khuyến cáo qua các tài liệu đều thống nhất một số điểm như sau:

- Liều dùng được tính theo cân nặng của bệnh nhân.
- Nên dùng liều tải ban đầu cho bệnh nhân. Mức liều này bằng mức liều một lần dành cho bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

- Với các bệnh nhân có giảm chức năng thận, cần đo nồng độ thuốc trong máu để làm cơ sở giảm liều hoặc phải giảm liều hoặc giãn khoảng cách đưa thuốc dựa trên độ thanh thải creatinin huyết thanh.

1.2. MỐI LIÊN QUAN DƯỢC ĐỘNG HỌC/ DƯỢC LỰC HỌC (PHARMACOKINETIC / PHARMACODYNAMIC – PK/PD) CỦA KHÁNG SINH VÀ KHÁNG SINH NHÓM AMINOGLYCOSID

1.2.1. Chỉ số PK/PD của kháng sinh và ứng dụng

1.2.1.1. Một số khái niệm liên quan tới dược lực học của kháng sinh

Dược lực học (pharmacodynamic-PD) là khái niệm phản ánh mối liên quan giữa lượng thuốc trong huyết thanh, mô và dịch cơ thể với tác dụng và độc tính của thuốc. Đối với kháng sinh, dược lực học tập trung vào mối liên quan nồng độ và tác dụng kháng khuẩn, trong đó, hai khái niệm nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) và nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (MBC) thông thường vẫn được sử dụng để đo lường tác dụng diệt khuẩn của kháng sinh [46].

Một khái niệm cũng được sử dụng trong đo lường tác dụng kháng khuẩn là “tác dụng hậu kháng sinh- post-antibiotic effect”. Đây là thuật ngữ mô tả sự duy trì ức chế phát triển của vi khuẩn sau khi tiếp xúc với kháng sinh với thời gian ngắn. Tác dụng hậu kháng sinh phản ánh thời gian cần thiết để vi khuẩn hồi phục sau khi chịu tác dụng của kháng sinh và phát triển lại. Tùy theo loại kháng sinh, tác dụng hậu kháng sinh có thể kéo dài mức độ khác nhau: kéo dài - trung bình - ngắn hoặc không có [46].

- Kháng sinh phụ thuộc nồng độ/ thời gian: Hoạt tính diệt khuẩn của các kháng sinh thể hiện theo hai kiểu chính:

+ Kiểu diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ: nồng độ thuốc cao hơn tạo ra tốc độ và mức độ diệt khuẩn lớn hơn. Aminoglycosid, fluoroquinolon, daptomycin, ketolid, metronidazol, amphotericin B có kiểu diệt khuẩn này.

+ Kiểu diệt khuẩn phụ thuộc thời gian hay còn gọi là kiểu diệt khuẩn ít phụ thuộc nồng độ: tốc độ diệt khuẩn đạt bão hòa khi nồng độ chỉ gấp vài lần MIC (thường là 4-5 lần). Ở mức nồng độ cao hơn, tốc độ và mức độ diệt khuẩn không tăng hơn và mức độ diệt khuẩn phụ thuộc chủ yếu vào thời gian vi khuẩn tiếp xúc với kháng sinh.

Nhóm β -lactam, macrolid, clindamycin, glycopeptid, tetracyclin, linezolid có kiểu diệt khuẩn thuộc nhóm này.[46]

Phân loại kháng sinh theo đặc tính dược lực học:

Kết hợp các đặc tính kiểu diệt khuẩn và đặc tính PAE, các kháng sinh được phân thành 3 loại (bảng 1.5):

- *Kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ và có tác dụng hậu kháng sinh trung bình tới kéo dài*: nhóm kháng sinh này có hiệu quả và tốc độ diệt khuẩn càng cao khi nồng độ thuốc càng tăng. Tác dụng hậu kháng sinh kéo dài cho phép việc dùng kháng sinh này liều cao và không phải lặp lại liều thường xuyên. Mục tiêu điều trị là tối đa hóa nồng độ thuốc trong máu.

- *Kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc thời gian và có tác dụng hậu kháng sinh ngắn hoặc không có*: các kháng sinh này có hiệu quả diệt khuẩn phụ thuộc vào khoảng thời gian vi khuẩn tiếp xúc với thuốc ở nồng độ cao hơn MIC. Nồng độ tối ưu là khoảng 4-5 lần MIC. Mục tiêu cho chế độ liều của kháng sinh loại này là tối ưu hóa khoảng thời gian thuốc tiếp xúc với vi khuẩn.

- *Kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc thời gian và có tác dụng hậu kháng sinh kéo dài*: nhóm kháng sinh này có khả năng ngăn cản sự phát triển trở lại của vi khuẩn trong suốt khoảng thời gian giữa các lần đưa thuốc. Mục tiêu chế độ liều là tối ưu hóa liều kháng sinh để đảm bảo có tác dụng diệt khuẩn trong một khoảng thời gian nhất định giữa các lần đưa thuốc. Sau khoảng thời gian này, liều dùng cũng phải đảm bảo duy trì được tác dụng hậu kháng sinh đủ để ngăn cản sự tái phát triển của vi khuẩn trong khoảng thời gian còn lại trước khi đưa liều tiếp theo.[46]

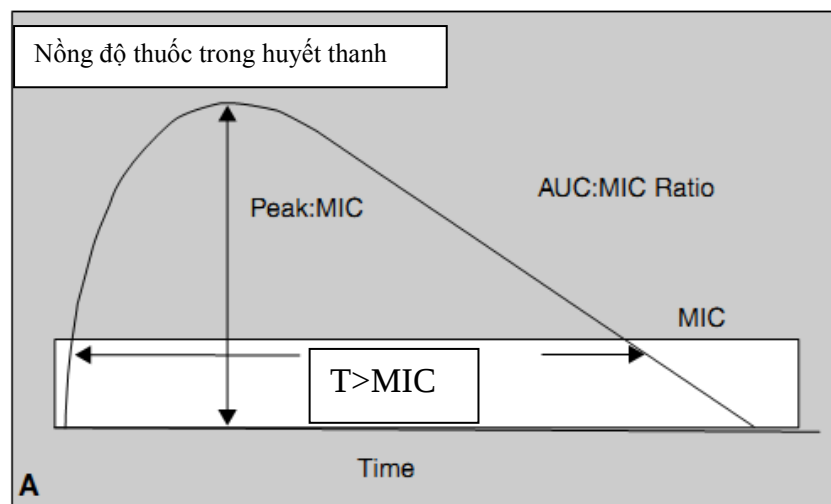
1.2.1.2. Các chỉ số PK/PD dự đoán hiệu quả điều trị

Chỉ số PK/PD của kháng sinh được thiết lập trên cơ sở dựa vào nồng độ thuốc trong huyết tương (giá trị đầu vào của dược động học) và nồng độ ức chế tối thiểu của kháng sinh đối với vi khuẩn (MIC) (giá trị đầu vào của dược lực học, thể hiện hoạt lực của kháng sinh trên vi khuẩn).

Từ các nghiên cứu *in vitro*, có ba chỉ số PK/PD cơ bản đánh giá tác dụng của kháng sinh là:

- $T > MIC$: thời gian nồng độ kháng sinh duy trì ở mức cao hơn MIC

- C_{peak}/MIC : Tỷ lệ giữa nồng độ đỉnh của kháng sinh và MIC
- AUC_{0-24}/MIC : Tỷ lệ diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian trong 24 giờ và MIC (hình 1.3). [8] [49]



Hình 1.3: Các chỉ số PK/PD [49]

Với cách phân loại kháng sinh như đã trình bày trong mục 1.2.1.1; mỗi loại kháng sinh có chỉ số PK/PD khác nhau có tương quan chặt chẽ với hiệu quả điều trị của nó. Các chỉ số cụ thể với mỗi nhóm kháng sinh được trình bày trong bảng 1.5.

Bảng 1.5. Các loại kháng sinh và chỉ số PK/PD dự báo hiệu quả tương ứng

Loại kháng sinh	Kháng sinh	Chỉ số PK/PD tương quan với hiệu quả
Kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ và có tác dụng hậu kháng sinh trung bình tới kéo dài	Aminoglycosid, ketolid, fluoroquinolon, metronidazol	C_{peak}/MIC và AUC_{0-24}/MIC
Kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc thời gian và có tác dụng hậu kháng sinh ngắn hoặc không có	Beta-lactam, Flucytosin	$T>MIC$
Kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc thời gian và có tác dụng hậu kháng sinh kéo dài	Macrolid, clindamycin, glycopeptid, tetracyclin,	AUC_{0-24}/MIC

Giá trị tối ưu của chỉ số PK/PD khác nhau đối với từng kháng sinh và từng loại vi khuẩn gây bệnh, có thể dùng để dự báo được hoạt lực của kháng sinh khi dùng trên lâm sàng.

1.2.1.4. Ứng dụng chỉ số được động học/được lực học.

Chỉ số PK/PD đã được nghiên cứu để tối ưu hóa hiệu quả điều trị của kháng sinh. Mặt khác, chỉ số PK/PD của kháng sinh cũng được coi là mục tiêu để hạn chế vi khuẩn kháng thuốc. Thông thường độ lớn của chỉ số PK/PD cho mục tiêu hạn chế kháng thuốc lớn hơn yêu cầu đảm bảo hiệu quả điều trị nhưng thay đổi tùy vào loại vi khuẩn.

Nghiên cứu được động học/được lực học kháng sinh có vai trò quan trọng trong các lĩnh vực: thiết lập chế độ liều mới tối ưu hơn cho một thuốc kháng sinh cụ thể, phát triển thuốc kháng sinh mới và công thức mới, thiết lập giá trị điểm gãy nhạy cảm (sensitive break-point) với kháng sinh và thiết lập hướng dẫn điều trị nhiễm khuẩn theo kinh nghiệm [82]

1.2.2. Chỉ số được động học- được lực học của aminoglycosid

1.2.2.1. Chỉ số được động học-được lực học dự báo hiệu quả điều trị

Amikacin và aminoglycosid có đặc tính diệt khuẩn và hiệu quả sau kháng sinh phụ thuộc nồng độ. Thời gian tiếp xúc với vi khuẩn không còn quan trọng. Các nghiên cứu trên người xác định các thông số PK/PD nhằm đánh giá hiệu quả của kháng sinh aminoglycosid vẫn còn hạn chế. Hai thông số có khả năng dự đoán chính xác hiệu lực diệt khuẩn của thuốc đã được xác định là AUC_{0-24}/MIC và C_{peak}/MIC .

Thông số AUC_{0-24}/MIC có độ nhạy cao hơn, ít nhất là về mặt lý thuyết. Bởi vì nồng độ đỉnh liên quan đến thể tích phân bố V_d , còn AUC liên quan đến cả V_d và độ thanh thải thuốc. Những trường hợp thải trừ thuốc quá nhanh, AUC giảm đáng kể trong khi nồng độ đỉnh hầu như không thay đổi, lúc này không thể nói rằng hiệu quả diệt khuẩn vẫn được duy trì như bình thường. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu lâm sàng với chế độ đơn liều, hai thông số này ít khi bị tách rời và thường có quan hệ tuyến tính với nhau. Ngoài ra, C_{peak}/MIC còn là một thông số rất hữu ích trong việc làm giảm nguy cơ đề kháng thuốc của vi khuẩn. Việc xác định nồng độ đỉnh là đơn

giản, do đó Cpeak/MIC thường được lựa chọn để đánh giá hiệu quả kháng sinh nhiều hơn [71],[104].

Tỷ số Cpeak/MIC của aminoglycosid nhằm tối ưu khả năng diệt khuẩn vẫn chưa được xác định rõ ràng, phụ thuộc vào vị trí cũng như mức độ nhiễm khuẩn. Nhiều nghiên cứu cho thấy để có hiệu quả điều trị tốt thì tỷ số Cpeak/MIC ít nhất phải đạt từ 8-10 [71]. Trong một số nghiên cứu, nồng độ Cmax cao hơn có liên quan đến tỷ lệ cải thiện trên các bệnh nhân viêm phổi và nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn Gr (-), đặc biệt là trong giai đoạn đầu điều trị trên các bệnh nhân nặng. Báo cáo cuối cùng của nhóm tác giả này đánh giá mối liên quan giữa tỷ số Cpeak/MIC và kết quả lâm sàng trên 4 thử nghiệm lâm sàng mù đôi, ngẫu nhiên có đối chứng trên các bệnh nhân có sử dụng gentamicin, tobramycin, hoặc amikacin để điều trị nhiễm trùng do trực khuẩn Gr(-). Nhóm nghiên cứu đã chứng minh rằng tỷ số Cmax (nồng độ peak cao nhất)/MIC đạt 8,5 và tỷ số Cpeak trung bình/MIC đạt 6,5 có liên quan đến đáp ứng lâm sàng. Mặc dù nghiên cứu này sử dụng chế độ liều cố định và không được thiết kế để đánh giá các thông số PK/PD *in vivo* và mối liên quan đến kết quả điều trị, các dữ liệu này đã cung cấp cho chúng ta những nền tảng để đưa ra các giá trị tỷ số peak/MIC trong thực hành lâm sàng. Tỷ số peak/MIC >8 hoặc 10 có liên quan đến hiệu quả điều trị cao đã được chứng minh trong một số nghiên cứu lâm sàng khác như của Deziel-Evans [50] hay Keating [70]. Mới đây, Kashuba và cộng sự [69] đã báo cáo tỷ số peak/MIC =10 trong vòng 48 giờ đầu điều trị bằng aminoglycoside trên bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn Gr(-) có khả năng có đáp ứng điều trị 90% tại ngày thứ 7 của đợt điều trị. Tuy nhiên, các tỷ số PK/PD có liên quan đến hiệu quả lâm sàng được tiến hành chủ yếu trên các bệnh nhân dùng chế độ liều ODD, còn trên bệnh nhân dùng chế độ liều MDD, dữ liệu nghiên cứu còn hạn chế.

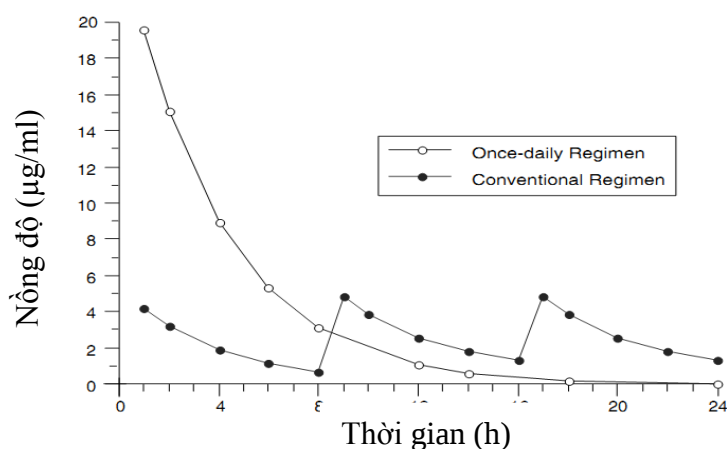
1.2.2.2. Phân tích PK/PD giúp lựa chọn chế độ liều kháng sinh phù hợp:

- Có 2 yếu tố chính ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị của kháng sinh:
- + Thay đổi PK: Sự thay đổi các thông số dược động học trên bệnh nhân (bệnh nhân khoa điều trị tích cực, bệnh nhân bỏng nặng, béo phì, tiểu đường, suy gan, suy thận, người già, trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ,...)

+ Thay đổi PD: Sự thay đổi độ nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh, gia tăng tính kháng kháng sinh (gia tăng MIC của vi khuẩn với kháng sinh) dẫn đến không đạt chỉ số PK/PD và thất bại điều trị trên lâm sàng ở chế độ liều khuyến cáo.

Để tối ưu hóa điều trị, tăng khả năng đạt chỉ số PK/PD khuyến cáo, trong một số trường hợp, phải thay đổi chế độ liều của kháng sinh.

Aminoglycosid là kháng sinh phụ thuộc nồng độ và chỉ số PK/PD dự báo hiệu quả điều trị tốt nhất là C_{peak}/MIC và hiệu quả điều trị đạt được khi C_{peak}/MIC từ 8-10. Để tối ưu hóa chỉ số này, chế độ liều một lần/ngày (Once daily dosing – ODD), hay còn gọi là chế độ liều giãn cách (extended – interval dosing – EID) được phát triển và ngày càng được ứng dụng rộng rãi. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng, việc đưa tổng liều vào 1 lần đưa thuốc làm gia tăng tỷ lệ bệnh nhân đạt được giá trị C_{peak}/MIC từ 8-10 và hiệu quả điều trị có thể cải thiện. Độc tính trên thận của nhóm kháng sinh này cũng ảnh hưởng đến chế độ liều. Khi dùng chế độ liều mới này, độc tính trên thận cũng có xu hướng giảm so với chế độ liều kinh điển.[22],[31],[56],[64],[65],[69]



Hình 1.4. Nồng độ thuốc trong máu của hai chế độ liều của aminoglycosid: 1 lần/ngày và 3 lần/ngày (cách 8 giờ)

Trong chế độ liều giãn cách của aminoglycosid, nồng độ đỉnh đạt được rất cao, nhưng không quan sát thấy sự gia tăng độc tính trên bệnh nhân. Một số giả thuyết được đề xuất để giải thích hiện tượng này là do cả độc tính trên thận và độc tính trên tai xảy ra do tích tụ aminoglycosid trong các mô thận và tai. Do khoảng đưa liều giãn cách dẫn đến nồng độ aminoglycoside thấp kéo dài trong một khoảng thời gian dài và có thể cho phép thuốc phân bố từ mô vào trong máu và tránh tích lũy thuốc ở tai và

thận. Ngoài ra, một số cơ chế hấp thu thuốc vào tai và thận có thể bị bão hòa, do đó nồng độ đỉnh của aminoglycosid trong huyết thanh cao không dẫn đến nồng độ cao trong mô thận hoặc tai.[33],[96]

Đa số nghiên cứu lâm sàng nhằm đánh giá hai chế độ liều này đều ủng hộ chế độ ODD. Một số bác sĩ gợi ý rằng không nên sử dụng aminoglycosid với chế độ ODD trên các bệnh nhân nhiễm trùng nặng và suy giảm đề kháng (ví dụ nhiễm trực khuẩn mủ xanh trên bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính) và/hoặc có tình trạng lâm sàng liên quan đến thanh thải thuốc nhanh hoặc có dược động học của aminoglycosid không dự đoán được (bệnh nhân bồng rộp, cổ trướng nhiều hoặc bệnh nhân xơ nang) do chế độ này có thể cho phép khoảng thời gian nồng độ ở mức không phát hiện được kéo dài vượt quá PAE. Aminoglycosid thường được sử dụng phối hợp với các kháng sinh khác (ví dụ các β -lactam) trên các bệnh nhân nhiễm trùng Gram (-) nặng để có tác dụng diệt khuẩn tăng cường. Tuy nhiên, một số bác sĩ gợi ý rằng chế độ liều MDD có ưu điểm hơn ODD trên bệnh nhân viêm màng trong tim do vi khuẩn Gr(+) (ví dụ enterococci), những bệnh nhân cần có tác dụng diệt khuẩn tăng cường. Chế độ liều ODD cũng không phù hợp trên bệnh nhân suy thận có thời gian bán thải thuốc kéo dài, do trên những bệnh nhân này, có thể không có khoảng thời gian nồng độ thuốc trong máu thấp với khoảng đưa liều 24 giờ. Trên những bệnh nhân này, cần giảm liều hoặc kéo dài khoảng đưa liều quá 24 giờ. [79]

Gần đây, cùng với sự gia tăng các chủng vi khuẩn kháng thuốc (tăng MIC), không những cần đưa thuốc vào 1 lần, với khoảng đưa liều giãn cách mà liều dùng của thuốc cũng được nâng lên đáng kể để tăng nồng độ đỉnh. Hiện nay, trên bệnh nhân mắc các chủng vi khuẩn có MIC cao như trực khuẩn mủ xanh, *Acinetobacter baumannii*, các trực khuẩn đường ruột đa kháng khác hoặc trên các bệnh nhân nhiễm trùng bệnh viện, liều dùng của amikacin đã đưa lên cao (28mg/ngày với amikacin)[4],[60],[93]

Như vậy, việc thay đổi chế độ liều, nhằm đạt được chỉ số PK/PD tối ưu được áp dụng rộng rãi trong nghiên cứu và trên thực hành lâm sàng đã làm gia tăng hiệu quả điều trị nhiễm trùng, gia tăng hiệu quả của các kháng sinh cũ trong điều kiện tốc độ

phát minh các kháng sinh mới ngày càng giảm xuống trong kỷ nguyên của kháng thuốc.

1.3. GIÁM SÁT ĐIỀU TRỊ VÀ GIÁM SÁT ĐIỀU TRỊ AMIKACIN

1.3.1. Giám sát điều trị

1.3.1.1. Một số khái niệm

Năm 1997, Hiệp hội quốc tế về giám sát điều trị thuốc và độc chất học lâm sàng (International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology – IATDMCT) đã đưa ra định nghĩa sau: *“Giám sát điều trị thuốc là việc tiến hành đo trong phòng thí nghiệm các thông số mà với sự biện giải phù hợp, sẽ ảnh hưởng trực tiếp đến việc kê đơn thuốc”*. Thông thường, việc đo các thông số trong môi trường sinh học của các chất ngoại sinh (nhưng cũng có thể là các chất nội sinh- được chỉ định để điều trị thay thế trên những người thiếu hụt về sinh lý hoặc bệnh lý các chất này)[103]

Năm 2003, Hiệp hội quốc tế về giám sát điều trị bằng thuốc và độc chất học lâm sàng (International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology –IATDMCT) đã đề xuất một định nghĩa mới, được chấp thuận năm 2004 và được sửa đổi bổ sung năm 2011. Theo định nghĩa này, giám sát điều trị là một chuyên ngành lâm sàng đa lĩnh vực có mục đích tăng cường chăm sóc bệnh nhân thông qua điều chỉnh liều dùng của thuốc ở từng bệnh nhân mà đối với các thuốc này, kinh nghiệm lâm sàng hoặc các thử nghiệm lâm sàng cho thấy có cải thiện kết quả điều trị trên quần thể bệnh nhân chung hoặc quần thể bệnh nhân đặc biệt. [120]

Phần này trình bày các tài liệu về giám sát điều trị thuốc, viết tắt là TDM, theo khía cạnh hẹp, tập trung vào việc sử dụng nồng độ thuốc, mối liên quan được động học/dược lực học để tối ưu hóa điều trị trên từng cá thể người bệnh.

1.3.1.2. Quy trình TDM

Nhìn chung, quy trình TDM thường bao gồm các bước sau:

- + Lựa chọn thuốc
- + Thiết kế chế độ liều
- + Đánh giá đáp ứng của bệnh nhân
- + Xác định nhu cầu đo nồng độ thuốc trong huyết thanh
- + Định lượng nồng độ thuốc trong dịch sinh học

- + Thực hiện đánh giá dược động học dựa trên nồng độ thuốc
- + Điều chỉnh lại chế độ liều, nếu cần
- + Giám sát nồng độ trong huyết thanh
- + Đưa ra những yêu cầu đặc biệt. [51],[97]

1.3.2. Giám sát điều trị khi sử dụng kháng sinh nhóm aminoglycosid

1.3.2.1. Mục đích:

Giám sát điều trị thường áp dụng với nhóm kháng sinh aminoglycosid là đo nồng độ thuốc trong máu. Đo nồng độ thuốc trong máu nhằm cá thể hóa chế độ liều của aminoglycosid đã trở nên phổ biến trong nhiều năm gần đây trên thế giới vì các lý do sau:

- Sự biến đổi nồng độ thuốc sau khi dùng một liều cố định trong từng cá thể bệnh nhân là rất rộng ngay cả với những người khỏe mạnh
- TDM giúp làm giảm sự biến đổi này và duy trì nồng độ trong phạm vi điều trị.
- Tốc độ và mức độ diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ
- Độc tính trên thận và tai xảy ra liên quan đến sự tiếp xúc với thuốc.

Cho đến nay, rất nhiều phương pháp đã được sử dụng để tính liều ban đầu và hiệu chỉnh liều đối với kháng sinh aminoglycosid, cùng với các phương pháp này, TDM cũng được thực hiện khác nhau ở nhiều nơi trên thế giới [102].

1.3.2.2. Hướng dẫn về lựa chọn các nồng độ đích

Với các aminoglycosid, có hai nồng độ được đưa vào giám sát là nồng độ đỉnh (C_{peak} -nồng độ đo khi kết thúc truyền) và nồng độ đáy (C_{trough} - đo ngay trước khi dùng liều tiếp theo). Các nghiên cứu đã chứng minh, nồng độ đỉnh cao có liên quan đến hiệu quả điều trị; nồng độ đỉnh và đặc biệt là nồng độ đáy cao liên quan nhiều đến độc tính của thuốc.

Các hướng dẫn về chế độ liều MDD và ODD đã được tính toán để thiết lập các giá trị tối thiểu của nồng độ đỉnh (để có hiệu quả lâm sàng tương đương) và giá trị tối đa của nồng độ đáy và nồng độ đỉnh (liên quan đến nguy cơ độc tính cao hơn). Nhiều tài liệu công bố các mức nồng độ cần đạt đối với các kháng sinh aminoglycosid [47],[61](Bảng 1.6)

Bảng 1.6. Hướng dẫn về các nồng độ cần đạt trong huyết thanh

Thuốc	Liều MDD	Nồng độ MDD	Liều ODD	Nồng độ ODD
Amikacin	7,5mg/kg/24h	Đỉnh: 15-30 µg/ml Đáy: 5-10 µg/ml	15mg/kg/24h	Đỉnh: 56-64 µg/ml Đáy: <1 µg/ml
Amikacin	7,5mg/kg/24h	Đỉnh: 20-30 µg/ml Đáy: 4-8 µg/ml	15mg/kg/24h	Đỉnh: 65-75 µg/ml Đáy: <1 µg/ml

Việc lựa chọn nồng độ đích cần đạt trên từng cá thể bệnh nhân nằm trong khoảng nồng độ khuyến cáo dựa vào một số yếu tố như tình trạng lâm sàng của bệnh nhân, vị trí nhiễm khuẩn và đặc biệt là giá trị MIC của các chủng vi khuẩn phân lập hoặc nghi ngờ gây bệnh trên bệnh nhân. Trên các bệnh nhân nhiễm hoặc nghi ngờ nhiễm vi khuẩn có MIC cao hoặc bệnh nhân mắc các bệnh lý nặng có nguy cơ cao gây tử vong, cần chọn trong khoảng khuyến cáo các giá trị đích nồng độ cao hơn. Tuy nhiên, các giá trị khuyến cáo này dựa trên các vi khuẩn có MIC với gentamicin từ 0,25-0,5 µg/ml, giá trị MIC điển hình của aminoglycosid những năm 1970 và 1980. Nếu cùng đích tác dụng với giá trị MIC như hiện nay (khoảng 1-2 µg/ml), thì tỷ số peak/MIC đạt được ≤ 6 . Do vậy, cần xem xét lại MIC của quần thể vi khuẩn tại cơ sở điều trị để thiết kế lại đích nồng độ cần đạt trên bệnh nhân.

1.3.2.3. Các phương pháp tính liều ban đầu đối với kháng sinh aminoglycosid

- Với chế độ đa liều/ngày (multiple daily dosing - MDD)

Một số phương pháp tính liều dựa trên dược động học quần thể đã được áp dụng để tính liều dùng đối với chế độ MDD. Các nghiên cứu chủ yếu được thực hiện với gentamicin và tương tự với tobramycin, netilmicin. Riêng amikacin, do MIC của vi khuẩn lớn hơn nên liều dùng phải lớn hơn. Các phương pháp thường được sử dụng là: Phương pháp “Rule of Eight”, phương pháp Chan, phương pháp Dettli và toán đồ Hull – Sarubbi [96].

Phương pháp “Rule of Eight” sử dụng liều gentamicin là 1-1,66mg/kg với khoảng đưa liều khác nhau được tính bằng 8 lần nồng độ creatinin huyết thanh (mg/dl), sau đó làm tròn để phù hợp với thực tế.

Phương pháp Chan sử dụng gentamicin liều đầu (loading dose) là 1,7mg/kg, liều duy trì được tính theo độ thanh thải creatinin với khoảng đưa liều là 8 giờ.

Phương pháp Dettli cho phép tính liều của các aminoglycosid theo chức năng thận của bệnh nhân [33]. Theo phương pháp này, hằng số tốc độ thải trừ thuốc được tính gián tiếp từ độ thanh thải creatinin theo phương trình tuyến tính bậc 1. Thể tích phân bố được tính bằng cách nhân giá trị trung bình của quần thể (0,25L/kg) với trọng lượng lý tưởng của bệnh nhân. Hai thông số này được sử dụng để tính liều dùng nhằm đạt được nồng độ đỉnh và đáy mong muốn theo phương trình dược động học một ngăn. Do vậy, phương pháp này còn có thể áp dụng với chế độ ODD.

Toán đồ của Hull - Sarubbi cho phép tính liều nhanh chóng dựa trên một biểu đồ liều dùng tương ứng với từng kháng sinh aminoglycosid, có thể áp dụng đối với chế độ liều MDD và ODD. Đầu tiên, chọn nồng độ đỉnh cần đạt được, xác định liều đầu để đạt nồng độ đỉnh mong muốn. Toán đồ có 3 khoảng đưa liều là 8h, 12h và 24h tương ứng với nó là mức liều thấp, liều trung bình và liều cao. Liều duy trì được biểu diễn dưới dạng phần trăm liều đầu giảm dần theo độ thanh thải creatinin. Dựa theo toán đồ Hull-Sarubbi này, nhiều tác giả khác đưa ra các biểu đồ tính liều đơn giản hơn bằng cách chia thành độ thanh thải creatinin thành các khoảng rộng hơn [33],[79],[90].

Nói chung, các phương pháp này giúp thầy thuốc tính liều dùng cho bệnh nhân một cách nhanh chóng và tương đối đơn giản. Tuy nhiên, hạn chế chung của các phương pháp là đều tính liều dựa trên độ thanh thải creatinin được tính toán từ nhiều công thức khác nhau. Trong khi đó, mối tương quan giữa độ thanh thải creatinin và thải trừ thuốc lại không hoàn toàn tuyến tính với nhau [75],[96],[104] và có sự khác biệt giữa độ thanh thải creatinin tính toán từ công thức và độ thanh thải creatinin thực tế đo được, đặc biệt là trên bệnh nhân nhiễm khuẩn. Hơn nữa, dược động học của aminoglycosid rất khác biệt giữa các bệnh nhân và biến đổi ngay trong từng cá thể. Do đó, liều dùng có thể không đạt được hiệu quả điều trị. Một nghiên cứu đánh giá 4 phương pháp này thực hiện trên 96 bệnh nhân sử dụng gentamicin cũng cho thấy rất ít bệnh nhân đạt được đích nồng độ điều trị [96]. Chính vì vậy, đo nồng độ thuốc trong máu cần phải được thực hiện để hiệu chỉnh liều dùng.

- *Với chế độ liều một lần/ngày (ODD)*

Chế độ ODD bắt đầu được thực hiện từ những năm 1970 và đang được sử dụng phổ biến trong những năm gần đây. Một số toán đồ đã được công bố nhằm tính liều cho chế độ ODD.

Đầu tiên, là một toán đồ nổi tiếng được nghiên cứu tại bệnh viện Hartford, nên được gọi là toán đồ Hartford. Liều dùng được cố định là 7mg/kg đối với gentamicin, tobramycin và 15mg/kg đối với amikacin. Khoảng cách đưa liều được sử dụng là 24, 36 hoặc 48 giờ tùy thuộc vào độ thanh thải creatinin [88].

Hai toán đồ khác cũng được sử dụng là toán đồ của trường đại học Rochester và bệnh viện Barnes-Jewish. Về cơ bản, hai toán đồ này cũng dựa trên nguyên tắc cố định liều và giãn khoảng cách đưa thuốc theo độ thanh thải creatinin tương tự như toán đồ Hartford. Tuy nhiên hai toán đồ này sử dụng với mức liều thấp hơn và toán đồ Rochester không áp dụng đối với bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút [77].

Cùng với các toán đồ cố định liều, giãn khoảng cách đưa thuốc, một số tác giả khác còn đưa ra chiến lược cố định khoảng cách đưa thuốc và giảm liều.

Phương pháp của Prins căn cứ theo toán đồ của Hull – Sarrubi, giữ nguyên khoảng cách đưa liều là 24h, liều tiêu chuẩn ban đầu là 4mg/kg đối với gentamicin và tobramycin. Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 80 ml/phút sẽ được giảm liều theo % liều tiêu chuẩn, mức liều thấp nhất là 2 mg/kg (50%) dành cho các bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút [90].

Phương pháp của Gilbert, hay chính là hướng dẫn điều trị kháng sinh Sanford. Với chế độ ODD, khoảng cách đưa liều được giữ nguyên là 24 giờ và giảm dần liều theo độ thanh thải creatinin. Khi độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút, bệnh nhân được giảm liều đồng thời giãn khoảng cách đưa liều. (bảng 1.7) [61].

Bảng 1.7. Liều dùng của amikacin chế độ ODD theo hướng dẫn Sanford

ClCr(mL/phút)	>80	60-80	40-60	30-40	20-30	10-20	<10
Liều dùng (mg/kg)	15 /24 giờ	12 /24 giờ	7,5 /24 giờ	4 /24 giờ	7,5 /48 giờ	4 /48 giờ	3 /72 giờ

Allison W. Wallas thực hiện một nghiên cứu nhằm đánh giá bốn toán đồ ODD gồm: toán đồ Hartford, toán đồ Barnes-Jewish, toán đồ của trường đại học Rochester và hướng dẫn sử dụng kháng sinh Sanford. Tác giả kết luận rằng cả 4 toán đồ này đều không đạt được liều dùng chính xác do sự khác biệt quá lớn về dược động học cá thể. Tác giả cũng khuyến cáo không nên sử dụng liều theo các toán đồ và ủng hộ quan điểm cá thể hóa liều dùng dựa vào TDM [109].

1.3.2.4. Các phương pháp hiệu chỉnh liều đối với kháng sinh aminoglycosid

- Hiệu chỉnh liều với chế độ MDD

Thông thường, giám sát nồng độ đỉnh và nồng độ đáy được thực hiện với chế độ MDD. Nồng độ đỉnh được xem là liên quan trực tiếp đến tác dụng diệt khuẩn của aminoglycosid, trong khi nồng độ đáy được xem là liên quan đến an toàn điều trị. Với chế độ MDD, nồng độ đỉnh mong muốn của gentamicin, tobramycin, netilmicin là 5-10 mg/L, nồng độ đáy là 2 mg/L, riêng với amikacin, nồng độ đỉnh cần đạt tới 15-30mg/L hoặc 20-40 mg/L và nồng độ đáy cho phép là 5-7 mg/L [30].

Do nồng độ đỉnh và đáy là cơ sở để thầy thuốc đưa ra quyết định thay đổi liều nhằm đạt đích nồng độ mong muốn. Nhiều phương pháp dựa trên dược động học đã được áp dụng để tính toán chế độ liều hiệu chỉnh nhằm đạt đích điều trị này. Một số phương pháp cụ thể như sau:

<1> Phương pháp hiệu chỉnh liều tuyến tính:

Với các thuốc tuân theo dược động học tuyến tính như aminoglycosid, liều dùng có thể được điều chỉnh tỷ lệ với sự tăng hoặc giảm nồng độ trong máu tại một thời điểm xác định ở trạng thái cân bằng và với khoảng cách đưa liều không thay đổi.

<2> Phương pháp hiệu chỉnh liều theo khái niệm dược động học:

Đây là một phương pháp hữu hiệu khi sự thay đổi liều dùng không còn tuyến tính với sự thay đổi nồng độ thuốc. Phương pháp này dựa trên đường cong biểu diễn logarit nồng độ thuốc trong huyết thanh với thời gian để từ đó ngoại suy ra $t_{1/2}$. $T_{1/2}$ được sử dụng để xác định khoảng đưa liều mới tương ứng với nồng độ đỉnh và đáy cần đạt được. Liều dùng hiệu chỉnh được tính theo công thức:

$$D_{hc} = \frac{[(C_{peak} - C_{trough}) \text{ mới}]}{[(C_{peak} - C_{trough}) \text{ cũ}]} \times D_{cũ}$$

Trong đó D_{hc} : Liều dùng hiệu chỉnh

$D_{cũ}$: liều dùng trước đó

<3> Phương pháp Sawchuk-Zaske

Giả thiết khi áp dụng phương pháp này là thuốc tuân theo dược động học một ngăn tuyến tính. Từ kết quả nồng độ thuốc thực tế, các thông số dược động học cá thể được tính toán theo phương trình dược động học một ngăn. Các thông số này là cơ sở để tính liều hiệu chỉnh. Phương pháp này có ưu điểm là không cần các thông số về dược động học quần thể trước đó và có thể áp dụng đối với chế độ ODD [33],[102].

- Hiệu chỉnh liều đối với chế độ ODD

Chế độ ODD đang được áp dụng rộng rãi trên thế giới, có nhiều phương pháp khác nhau để thực hiện TDM. Với đặc tính diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ, tỷ số C_{peak}/MIC cần đạt ít nhất từ 8-10, tuy nhiên giới hạn trên của tỷ số này vẫn chưa được xác định rõ ràng. Một số nghiên cứu cho thấy, khi C_{peak}/MIC lớn hơn 12, tác dụng diệt khuẩn không còn phụ thuộc nồng độ [77]. Khi đó, việc tăng nồng độ đỉnh là không cần thiết. Xác định MIC của vi khuẩn là không thực hiện được thường xuyên trên lâm sàng, cho nên nồng độ đỉnh thường được khuyến cáo theo một giá trị cụ thể. Trong các tài liệu, giá trị này là khác nhau, với amikacin, nồng độ đỉnh được khuyến cáo trong khoảng từ 40 đến 80 $\mu g/ml$ [31],[34],[47],[61],[95].

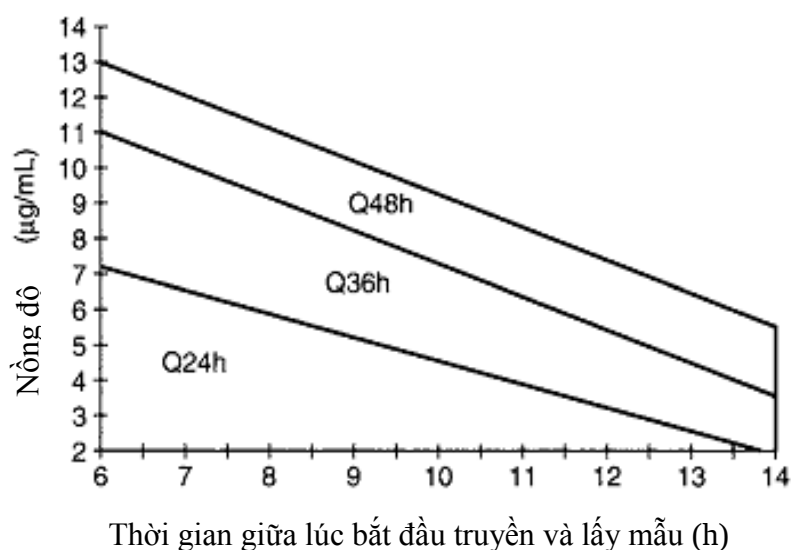
Với chế độ ODD, liều dùng lớn hơn tương ứng nồng độ đỉnh thu được cũng cao hơn, do vậy một số tác giả cho rằng chỉ cần đo nồng độ đáy và giảm liều khi nồng độ lớn hơn 2 hoặc 1 $\mu g/ml$. Tác giả Barclay phân tích từ hai nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng cho thấy, tuy nồng độ đáy được duy trì dưới 2 $\mu g/ml$ nhưng tỷ lệ độc tính trên

thận vẫn cao ở nhóm bệnh nhân suy giảm chức năng thận, do vậy nồng độ đáy cho phép tới 2 $\mu\text{g/ml}$ là quá cao [30]. Trong một số tài liệu và hướng dẫn điều trị khác, nồng độ đáy cho phép đối với tất cả các aminoglycosid nói chung là không quá 0,5 hoặc 1 $\mu\text{g/ml}$ [37],[42],[61],[95],[96].

Tuy nhiên, với chế độ liều ODD, trên các bệnh nhân có chức năng thận bình thường, nồng độ đáy thường rất thấp, hầu như không định lượng được. Chính vì vậy, bên cạnh các phương pháp giám sát nồng độ đỉnh và nồng độ đáy, nhiều phương pháp khác đã được đề xuất. Ba nhóm phương pháp đang được nghiên cứu và phát triển để thực hiện TDM với chế độ liều ODD gồm có: Các phương pháp một nồng độ; các phương pháp AUC và các phương pháp Bayesian.

- Các phương pháp một nồng độ

Phương pháp một nồng độ đầu tiên được nghiên cứu là phương pháp Hartford áp dụng với chế độ liều theo toán đồ Hartford (Hình 1.5). Một nồng độ thuốc được đo trong khoảng thời gian từ 6-14 giờ sau khi kết thúc truyền, sẽ được đối chiếu với toán đồ để xác định có tiếp tục duy trì liều đầu hay phải giãn khoảng thời gian đưa thuốc. Toán đồ được nghiên cứu với hơn 2000 bệnh nhân cho thấy hiệu quả điều trị cao. Tuy nhiên, nhiều ý kiến cho rằng, PAE là không đủ dài để ức chế sự phát triển trở lại của vi khuẩn trong một khoảng thời gian đưa thuốc quá dài như vậy [77]. Một phương pháp tương tự như trên cũng được áp dụng tại bệnh viện Barnes-Jewish nhưng liều dùng thấp hơn. Phương pháp thứ 3 đã trở thành phổ biến ở Úc nên được gọi là hướng dẫn điều trị kháng sinh, sử dụng liều thay đổi theo độ tuổi bệnh nhân và một nồng độ thuốc lấy giữa khoảng 6-14 giờ được so sánh với một đồ thị, nếu nồng độ này cao hơn hoặc thấp hơn vạch đích, liều dùng được hiệu chỉnh bằng phương pháp đại số thông thường để nồng độ ở liều tiếp theo nằm giữa vạch [81],[104].



Hình 1.5. Toán đồ Hartford xác định khoảng đưa liều của gentamicin[33]

Mặc dù các phương pháp này tương đối đơn giản, ít tốn kém nhưng có nhược điểm chung là cố định liều mà không xét đến sự thay đổi thể tích phân bố của thuốc, do vậy, liều dùng ban đầu có thể không đạt yêu cầu nhưng không được nhận ra.

- Các phương pháp AUC

Nhiều tác giả ủng hộ quan điểm hiệu chỉnh liều dựa trên diện tích dưới đường cong nồng độ nhằm giải quyết các khó khăn liên quan đến việc đo nồng độ đáy tại thời điểm 24 giờ. Phương pháp này dựa trên giả thiết: tác dụng kháng khuẩn và độc tính tương quan với AUC còn hình dạng của đường cong là không quan trọng. Liều hiệu chỉnh sẽ được tính theo công thức:

$$D_{hc} = \frac{\text{AUC đích}}{\text{AUC thực tế}} \times D_{cũ}$$

Có hai phương pháp AUC đã được nghiên cứu. Phương pháp thứ nhất được thực hiện tại bệnh viện Christchurch. Sau khi dùng liều ban đầu, một nồng độ thuốc được đo tại thời điểm 1 giờ và một nồng độ trong khoảng 6-22 giờ tùy theo chức năng thận được sử dụng để tính AUC theo mô hình hàm mũ bậc 1 [36],[104].

Phương pháp tương tự thứ 2, được gọi là phương pháp Aladdin hay phương pháp peak-AUC, sử dụng cả AUC và nồng độ đỉnh để tính liều hiệu chỉnh. AUC cũng được tính từ 2 nồng độ, một nồng độ tại thời điểm 0,5-1 giờ, và một nồng độ từ 6-14

giờ bằng cách sử dụng chương trình máy tính Aladdin. Liều dùng và khoảng đưa liều được hiệu chỉnh sao cho AUC và Cpeak đạt đích yêu cầu [104].

- Các phương pháp Bayesian

Nguyên tắc chung của các phương pháp Bayesian là sử dụng các giá trị được động học quần thể để đưa ra một xác suất tiên nghiệm. Việc hiệu chỉnh liều được thực hiện chỉ dựa trên một nồng độ thuốc hoặc có thể sử dụng nhiều nồng độ ở trong cùng một liều hoặc các liều khác nhau. Tất cả các biến số của bệnh nhân được tích hợp với nhau bằng một quá trình tối ưu hóa, càng có nhiều biến số thì phương pháp này càng chính xác. Hiện nay, phương pháp Bayesian đang được nghiên cứu và áp dụng để cá thể hóa liều dùng trên nhiều quần thể đặc biệt chẳng hạn như bệnh nhân ung thư bạch cầu, trẻ sơ sinh và bệnh nhân béo phì. Mặc dù có độ chính xác cao nhưng phương pháp Bayesian đòi hỏi người dùng phải có kỹ năng tốt. Do đó, phương pháp này thường chỉ được sử dụng trong các trường hợp phức tạp, không áp dụng được các phương pháp khác.

1.3.3. Một số nghiên cứu tại Việt Nam về chế độ liều của aminoglycosid và giám sát nồng độ của aminoglycosid:

Tại Việt Nam, hiện nay, các hướng dẫn sử dụng aminoglycosid không thống nhất. Dược thư quốc gia Việt Nam 2002 vẫn đề nghị dùng gentamicin và tobramycin với mức liều 3 mg/kg cân nặng/24h và amikacin với liều 15 mg/kg cân nặng/24h chia 3 lần ngày theo đường tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch [2]. Trong khi đó hướng dẫn điều trị 2006 của Bộ Y tế (tập 2- hướng dẫn điều trị một số bệnh nhiễm khuẩn thường gặp) đã khuyến cáo liều của gentamicin và tobramycin : 3-7 mg/kg cân nặng/24h; amikacin: 15 - 20 mg/kg cân nặng/24h, dùng 1 lần/ngày theo đường tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch [4].

Cho đến nay, ở Việt Nam chưa có nghiên cứu về đánh giá tính hợp lý của chế độ liều hiện dùng của aminoglycosid dựa trên các chỉ số PK/PD. Các nhận xét về liều lượng của aminoglycosid thông thường nằm trong các nghiên cứu khảo sát về việc sử dụng kháng sinh nói chung. Các nghiên cứu này đa phần có nhận xét về việc chỉ định liều theo ống mà không tính trên cân nặng của người bệnh, do vậy liều tính theo cân nặng dao động khá lớn [11],[16]. Hiện nay, mới chỉ có một vài nghiên cứu có liên

quan đến định lượng nồng độ aminoglycosid trong máu. Một nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thanh Lan và cs. định lượng nồng độ gentamicin trong máu bệnh nhân có chức năng gan thận bình thường với mức liều cố định 2 ống gentamicin 80mg /ngày chia 2 lần. Nghiên cứu này nằm trong một nghiên cứu lớn được thực hiện nhằm mục tiêu triển khai giám sát điều trị một số nhóm thuốc có phạm vi điều trị hẹp (TDM). Kết quả nghiên cứu cho thấy hơn 70% số bệnh nhân có nồng độ điều trị dưới khoảng liều khuyến cáo (<5mcg/ml) [87]. Nghiên cứu của tác giả Võ Thị Kiều Quyên ở bệnh viện nhân dân Gia Định năm 2009 định lượng nồng độ gentamicin trên 40 bệnh nhân cho thấy 100% bệnh nhân dùng liều gentamicin 1 lần/ngày không đạt nồng độ khuyến cáo.[14]

Nghiên cứu thứ 2 được tiến hành ở khoa điều trị tích cực bệnh viện Bạch Mai của bộ môn Dược lâm sàng, định lượng nồng độ tobramycin trong máu bệnh nhân với chế độ liều thực dùng. Kết quả của nghiên cứu này tương tự như kết quả của nghiên cứu trên, >70% số bệnh nhân có nồng độ thuốc thấp hơn nồng độ khuyến cáo [15]. [16]. Như vậy, hiện nay, ở nước ta chưa có được hướng dẫn điều trị thống nhất về việc sử dụng aminoglycosid và chưa có được những nghiên cứu đánh giá sử dụng dựa trên các chỉ số PK/PD.

1.4. ĐÁNH GIÁ SỬ DỤNG THUỐC VÀ ĐÁNH GIÁ SỬ DỤNG KHÁNG SINH AMINOGLYCOSID

1.4.1. Đại cương về đánh giá sử dụng thuốc

1.4.1.1. Một số khái niệm có liên quan đến đánh giá sử dụng thuốc

Tổ chức y tế thế giới (WHO) đã định nghĩa **Đánh giá sử dụng thuốc** (Drug use evaluation-DUE) hay còn gọi là **Bình duyệt sử dụng thuốc** (Drug utilization review) là một hệ thống tổng quan về tất cả các khía cạnh của việc sử dụng thuốc với các mục tiêu là đảm bảo chất lượng thuốc sử dụng, nâng cao công tác chăm sóc bệnh nhân và giảm giá thành điều trị. Đây là một hệ thống đánh giá việc sử dụng thuốc dựa trên bằng chứng, toàn diện và liên tục phát triển để đảm bảo thuốc được sử dụng phù hợp ở mức độ từng bệnh nhân cụ thể. Một DUE có thể áp dụng cho từng thuốc hoặc cho từng bệnh và có thể được cấu trúc hóa để có thể đánh giá quá trình kê đơn, cấp phát, hoặc sử dụng thuốc trong thực tế. [63],[111].

1.4.1.2. Các phương pháp sử dụng để đánh giá sử dụng thuốc

Có ba phương pháp để tiến hành DUE là:

DUE (DUR) tiền cứu: liên quan đến việc đánh giá sử dụng thuốc trước khi cấp phát thuốc cho bệnh nhân để phát hiện các vấn đề liên quan đến thuốc như tương tác thuốc hoặc chống chỉ định; việc trùng lặp thuốc điều trị hoặc nguy cơ gặp các sự cố có hại của thuốc.

DUE (DUR) đồng thời: liên quan đến việc bình duyệt đơn thuốc trong quá trình điều trị (thường diễn ra trong vòng 48 giờ kể từ khi bệnh nhân nhập viện). Phương pháp đánh giá này có ưu điểm trong việc điều chỉnh việc sử dụng thuốc dựa trên việc liên tục bổ sung các chẩn đoán và các xét nghiệm lâm sàng.

Một số tài liệu xếp DUE tiền cứu và DUE đồng thời là cùng một loại.[58],[76]

DUE (DUR) hồi cứu: liên quan đến việc đánh giá quá trình sử dụng thuốc sau khi quá trình này đã xảy ra. Phương pháp này sử dụng việc phân tích mô hình thực hành lâm sàng để xác định việc sử dụng các thuốc có chi phí cao; để so sánh việc sử dụng các nhóm thuốc đặc biệt ở các cơ sở điều trị khác nhau hoặc để giám sát sự tuân thủ các khuyến cáo về sử dụng thuốc theo các hướng dẫn điều trị của một số bệnh riêng biệt. Mặc dù đây là phương pháp tốn ít chi phí và dễ thực hiện nhất, nhưng không thể điều chỉnh việc sử dụng thuốc trên những bệnh nhân được thu thập dữ liệu. [27],[58],[76],[80]

1.4.2. Vai trò của dược sĩ trong công tác đánh giá sử dụng thuốc

1.4.2.1. Trên thế giới:

Tại nhiều nước phát triển, người dược sĩ trong bệnh viện, đặc biệt là dược sĩ lâm sàng - đóng vai trò quan trọng trong các hoạt động liên quan đến sử dụng thuốc trong đó có công tác đánh giá sử dụng thuốc. Tại Úc trong bộ tiêu chuẩn về thực hành dược lâm sàng đã quy định rõ, dược sĩ lâm sàng có hai nhóm nhiệm vụ cơ bản là nhóm nhiệm vụ cung cấp các dịch vụ chăm sóc bệnh nhân về dược và nhóm các nhiệm vụ hỗ trợ chính sách thuốc quốc gia bao gồm trong đó **đánh giá sử dụng thuốc** nằm trong nhóm nhiệm vụ thứ hai [99] . Những nhiệm vụ này cũng được đề cập đến trong các hướng dẫn hoạt động dược lâm sàng tại Mỹ [26]. Như vậy, đánh giá sử dụng thuốc là một trong những nhiệm vụ chính thức của dược sĩ lâm sàng tại các nước phát triển.

Để thực hiện các nhiệm vụ của mình, các dược sỹ cần được trang bị nhiều kiến thức liên quan đến sử dụng thuốc trong điều trị, thực hành giao tiếp hiệu quả với nhân viên y tế và với bệnh nhân và phải được đào tạo liên tục, cập nhật hàng năm các kiến thức trong lĩnh vực này. [24],[25]

1.4.2.2. Tại Việt Nam:

Tại Việt Nam, trong phân tổ chức, chức năng nhiệm vụ dược sỹ khoa được bệnh viện - bộ quy chế bệnh viện ban hành kèm theo Quyết định số 1895/1997/QĐ-BYT ngày 19 tháng 09 năm 1997 của Bộ trưởng Bộ Y tế, chưa có quy định cho dược sỹ lâm sàng. Hơn nữa, hoạt động đảm bảo sử dụng thuốc hợp lý trong bệnh viện mới chỉ được quy định chung, chưa có hướng dẫn thực hiện các hoạt động cụ thể [1]. Do vậy, tại thời điểm này, đánh giá sử dụng thuốc chưa phải là hoạt động được quy định chính thức trong các văn bản của Bộ Y tế và do vậy, chưa thực sự được triển khai rộng tại các bệnh viện.

Mới đây, ngày 10/6/2011, Bộ Y tế đã ban hành thông tư 22/2011/TT-BYT Quy định tổ chức và hoạt động của khoa Dược bệnh viện. Trong thông tư này, bộ phận Dược lâm sàng-thông tin thuốc đã chính thức nằm trong cơ cấu tổ chức của khoa dược và các nhiệm vụ của dược sỹ lâm đã chính thức được quy định. Đây là tiền đề rất quan trọng để dược sỹ lâm sàng triển khai các hoạt động về đánh giá sử dụng thuốc.[5],[6] Tuy nhiên, các kiến thức cơ sở làm nền tảng cần trang bị cho các dược sỹ lâm sàng như hóa sinh lâm sàng, sinh lý bệnh, sử dụng thuốc trong điều trị, chăm sóc dược... lại chưa được đưa vào chương trình đào tạo lại cho các cán bộ y tế cũng như chưa có trong chương trình đào tạo dược sỹ hệ chính quy, là một khó khăn rất lớn để triển khai hoạt động này tại bệnh viện. [117] . Tại Việt Nam, đánh giá sử dụng thuốc mới chỉ được đề cập trong một số nghiên cứu riêng lẻ phối hợp giữa các cơ sở đào tạo và bệnh viện. Do nhiều nguyên nhân (chưa được hội đồng thuốc và điều trị phê chuẩn, thiếu hợp tác từ các khoa lâm sàng, chức năng nhiệm vụ của dược sỹ chưa rõ ràng,...), các nghiên cứu này chủ yếu chỉ thực hiện được một phần của quy trình DUE, ghi nhận thực trạng sử dụng các thuốc riêng lẻ hoặc việc điều trị một bệnh lý nào đó mà chưa có các bước đánh giá sâu, sử dụng những tiêu chí đánh giá từ các hướng dẫn điều trị chuẩn.[11],[12],[13] Do vậy, tuy chưa có đánh giá lại nhưng dường như hiệu quả của

các nghiên cứu loại này trong vấn đề thay đổi hành vi kê đơn còn hạn chế. Để thực hiện tốt quy trình DUE/MUE tại các cơ sở khám chữa bệnh, cần phải bồi dưỡng thêm về kiến thức cũng như kỹ năng trong việc chuẩn bị, triển khai, thực hiện quy trình cho các dược sỹ lâm sàng.

1.4.3. Một số nghiên cứu về đánh giá sử dụng các kháng sinh aminoglycosid

Gần đây, các nghiên cứu đánh giá sử dụng kháng sinh theo thuốc hoặc nhóm thuốc đã được thực hiện khá nhiều.

Các kháng sinh được lựa chọn để đánh giá là các kháng sinh phổ rộng, đắt tiền, có độc tính cao hoặc là các kháng sinh dự trữ cho các trường hợp điều trị vi khuẩn kháng thuốc (kháng sinh hạn chế kê đơn) [111].

Những loại kháng sinh thường được đưa vào nghiên cứu gồm: các kháng sinh cephalosporin thế hệ 3,4 (ceftriaxon, cefoperazol sulbactam, ceftazidim, cefepim) các penicillin phổ rộng (piperacillin tazobactam), nhóm carbapenem (imipenem, meropenem); aminoglycosid (amikacin, netilmicin, gentamicin) các kháng sinh quinolon, các glycopeptid (vancomycin, teicoplanin), tigecyclin và linezolid.

Trong các nghiên cứu về đánh giá sử dụng theo thuốc, nhóm thuốc, nhiều nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp tiền cứu và có áp dụng các biện pháp can thiệp và sử dụng các chỉ tiêu hiệu quả lâm sàng bên cạnh các chỉ tiêu về quá trình sử dụng để đánh giá.

1.4.3.1. Một số nghiên cứu về đánh giá sử dụng aminoglycosid của thế giới:

Với kháng sinh nhóm aminoglycosid, tác giả Leong và cộng sự tiến hành đánh giá sử dụng gentamicin tại bệnh viện Melbourne trên 132 phác đồ điều trị có gentamicin. Kết quả cho thấy 66% số bệnh nhân không được dùng liều ban đầu phù hợp theo hướng dẫn của bệnh viện, 77% số bệnh nhân được giám sát nồng độ thuốc trong máu nhưng chỉ có 8,8% số bệnh nhân này được giám sát đúng quy trình. Tác giả kết luận rằng, mặc dù bệnh viện đã có hướng dẫn sử dụng gentamicin và đã đào tạo cho bác sỹ về vấn đề này, nhưng tỷ lệ sử dụng gentamicin không tối ưu vẫn còn rất cao và khuyến cáo áp dụng biện pháp can thiệp khác để có hiệu quả thay đổi hành vi kê đơn lớn hơn.[74]

Một nghiên cứu khác do tác giả Zahar và cộng sự thực hiện đánh giá sử dụng kháng sinh aminoglycosid trên 100 bệnh nhân tại một bệnh viện 900 giường ở Pháp với hai giai đoạn nghiên cứu (trước can thiệp và sau can thiệp bằng cách tư vấn sử dụng kháng sinh). Kết quả cho thấy tỷ lệ lựa chọn aminoglycosid phù hợp rất cao (93% trước can thiệp và 92% sau can thiệp) nhưng tỷ lệ sử dụng liều dùng và cách dùng đúng vẫn còn chưa cao (68% ở giai đoạn 1 và 66% ở giai đoạn 2) [116] và tỷ lệ thực hiện giám sát điều trị đúng vẫn còn rất thấp (40% ở giai đoạn 1 và 60% ở giai đoạn 2). Tư vấn sử dụng của dược sỹ tập trung vào vấn đề giám sát điều trị. Tác giả cũng cho rằng để đạt được hiệu quả cao, cần phải kết hợp cả các biện pháp hạn chế kê đơn và tư vấn sử dụng trực tiếp do dược sỹ thực hiện.[116]

Tác giả Roger và cộng sự [94], cũng áp dụng một can thiệp bằng cách áp dụng mẫu phiếu giám sát giữa hai lần đánh giá sử dụng gentamicin trên một nhóm nhỏ bệnh nhân. Nghiên cứu này chỉ ra rằng, để bổ sung cho phương pháp can thiệp bằng tư vấn của dược sỹ và cán bộ khoa vi sinh lâm sàng thì biện pháp dùng mẫu phiếu giám sát này cũng làm tăng tuân thủ của bác sỹ với hướng dẫn điều trị.

1.4.3.2. Một số nghiên cứu của Việt Nam:

Tại Việt Nam, các nghiên cứu về đánh giá sử dụng thuốc, sử dụng các chỉ tiêu đánh giá được xây dựng theo các hướng dẫn đúng quy trình đầy đủ như các bước ở trên mới được công bố chưa nhiều. Các công bố liên quan đến vấn đề này, mới chỉ dừng ở các bước khảo sát, nêu thực trạng về tình hình sử dụng thuốc của một số thuốc, một nhóm thuốc:

Một số các nhóm thuốc đã được khảo sát sử dụng như kháng sinh nói chung cũng như kháng sinh amikacin nói riêng [7],[9] [86].

Các nghiên cứu đã công bố liên quan đến mô hình can thiệp còn rất ít [10]

Như vậy, có thể nói, việc áp dụng quy trình DUE/MUE ở Việt Nam còn nhiều khó khăn, đòi hỏi sự hợp tác toàn diện giữa các bên liên quan đến quy trình sử dụng thuốc như bác sỹ kê đơn, dược sỹ lâm sàng, điều dưỡng,.. và đặc biệt là sự quan tâm của Hội đồng thuốc và điều trị trong việc xây dựng các hướng dẫn điều trị, xây dựng kế hoạch đánh giá sử dụng thuốc trong từng cơ sở, nhằm nâng cao chất lượng sử dụng thuốc.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Như đã trình bày trong phần đặt vấn đề, đề tài có hai mục tiêu, tương ứng có hai nội dung nghiên cứu lớn:

- Khảo sát hồi cứu trên bệnh án về tình hình sử dụng của amikacin trong điều trị (gọi tắt là nghiên cứu hồi cứu).
- Nghiên cứu tiến cứu trên bệnh nhân nhằm phân tích các chỉ số nồng độ đỉnh (Cpeak), nồng độ đáy (Ctrough) và chỉ số Cpeak/MIC của amikacin (gọi tắt là nghiên cứu tiến cứu).

Sau đây, phần đối tượng và phương pháp nghiên cứu sẽ được trình bày theo từng nội dung này.

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Lựa chọn bệnh viện nghiên cứu

Do nghiên cứu bao gồm hai nghiên cứu nhỏ là hồi cứu trên bệnh án và tiến cứu trên bệnh nhân, trong đó nghiên cứu tiến cứu cần tiến hành ở các cơ sở có điều kiện trang bị xét nghiệm phù hợp, nên đề tài lựa chọn 4 bệnh viện trên địa bàn Hà Nội để đảm bảo chất lượng cho quy trình định lượng nồng độ thuốc trong máu và xét nghiệm vi khuẩn gây bệnh. Bốn bệnh viện được lựa chọn là :

- 2 bệnh viện tuyến trung ương: Bệnh viện TUQĐ 108 và bệnh viện Bạch Mai.
- 2 bệnh viện tuyến thành phố: Bệnh viện đa khoa Thanh Nhân và bệnh viện đa khoa Saint Paul – Hà Nội.

2.1.2. Đối tượng của nghiên cứu hồi cứu

Bệnh án của các bệnh nhân có chỉ định dùng amikacin được điều trị tại 4 bệnh viện trong khoảng thời gian 2 năm 2008-2009 thỏa mãn các tiêu chuẩn sau:

2.1.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh án của các khoa hệ nội
- Trong bệnh án có sử dụng amikacin

2.1.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh án của các bệnh nhân nhi (<16 tuổi)
- Bệnh án không ghi chẩn đoán nhiễm khuẩn

- Bệnh nhân có thay đổi được động học (chủ yếu là thể tích phân bố) của thuốc:
 - + Phụ nữ có thai
 - + Các bệnh nhân có tiền hành lọc máu
 - + Các BN bị mất dịch ngoại bào nhiều: bỏng, nôn nhiều, ỉa chảy nặng
 - + Các bệnh nhân bị bệnh xơ nang (cystic fibrosis)
 - + BN bị cổ trướng hoặc phù
- Bệnh nhân sử dụng amikacin với các đường dùng khác ngoài đường tiêm.

2.1.1. Đối tượng của nghiên cứu tiến cứu:

Nội dung này được tiến hành trên 2 đối tượng nghiên cứu:

- 1) Bệnh nhân có chỉ định dùng amikacin để điều trị nhiễm khuẩn tại 4 bệnh viện
- 2) Vi khuẩn gây bệnh thu thập được tại 4 bệnh viện.

2.1.1.1. Bệnh nhân:

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân >16 tuổi
- Bệnh nhân dùng amikacin tối thiểu 3 ngày
- Bệnh nhân có chẩn đoán nhiễm khuẩn
- Bệnh nhân điều trị tại khoa lâm sàng sử dụng nhiều amikacin.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân có thay đổi thể tích phân bố của thuốc :
 - + Phụ nữ có thai
 - + Các bệnh nhân có tiền hành lọc máu
 - + Các BN bị mất dịch ngoại bào nhiều: bỏng, nôn nhiều, ỉa chảy nặng
 - + Các bệnh nhân bị bệnh xơ nang (cystic fibrosis)
 - + BN bị cổ trướng hoặc phù.
- BN suy thận nặng (Clcr <15ml/phút)
- Bệnh nhân sử dụng amikacin với các đường dùng khác ngoài đường tiêm (xông họng, khí dung, đường nhỏ mắt, nhỏ tai hoặc dùng ngoài,...)
- Bệnh nhân có cách sử dụng amikacin không đúng như khuyến cáo của các tài liệu hướng dẫn sử dụng kháng sinh (tiêm tĩnh mạch nhanh hơn 2 phút, khoảng cách đưa thuốc không đều,.....)

- Bệnh nhân không được xét nghiệm creatinin trước khi dùng thuốc và trong quá trình dùng thuốc
- Bệnh nhân được chẩn đoán là có suy thận không ổn định
- Bệnh nhân không được định lượng nồng độ thuốc trong máu theo protocol nghiên cứu.

2.1.1.2. Vi khuẩn gây bệnh:

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- + Vi khuẩn được phân lập từ các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu
- + Vi khuẩn được phân lập từ bệnh phẩm cùng loại của các bệnh nhân có cùng nơi điều trị và cùng khoảng thời gian điều trị với các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Các mẫu phân lập có kết quả xét nghiệm mức độ nhạy cảm bằng phương pháp khoanh giấy là trung gian và kháng với amikacin theo tiêu chí biện giải kết quả của Viện chuẩn thức lâm sàng và xét nghiệm Hoa Kỳ (Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI).

2.2. MẪU NGHIÊN CỨU

Phần mô tả chi tiết cách tính cỡ mẫu và phương pháp lấy mẫu được trình bày tại phụ lục 1.

2.2.1. Nghiên cứu hồi cứu

Mẫu và phương pháp lấy mẫu trong nghiên cứu hồi cứu được mô tả theo sơ đồ tại hình 2.1.

2.2.1.1. Cỡ mẫu nghiên cứu:

Với chỉ tiêu khảo sát quan trọng là liều dùng tính theo cân nặng của amikacin, đề tài áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho việc ước tính giá trị trung bình trong quần thể:

$$n = Z^2_{(1-\alpha/2)} \frac{S^2}{d^2}$$

Trong đó: n: cỡ mẫu nghiên cứu cần có

S: độ lệch chuẩn (ước tính từ nghiên cứu thử)

d: ước lượng khoảng sai lệch cho phép giữa tham số thu được từ mẫu nghiên cứu và tham số quần thể

α : mức độ tin cậy $Z_{(1-\alpha/2)}$: hệ số tin cậy

Chọn $\alpha = 0,05$, tra bảng có $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$

Khảo sát thử 30 bệnh án sử dụng amikacin ở BV TƯQĐ 108, mức liều trung bình của amikacin là $15,5 \pm 5,5$, chọn $d = 0,8$. Cỡ mẫu bệnh án sử dụng amikacin cần có của BV TƯQĐ 108 là: 181 bệnh án.

Tính tương tự, cỡ mẫu khảo sát amikacin ở bệnh viện Bạch Mai tính được là 260 bệnh án, bệnh viện Saint Paul là 223 bệnh án.

Do tại BV TƯQĐ 108, chưa áp dụng phần mềm quản lý sử dụng thuốc trên từng bệnh nhân nên không thể lập được danh sách bệnh nhân sử dụng thuốc. Do vậy, để tránh sai số chọn mẫu, đề tài quyết định chọn hệ số lấy mẫu = 1,5. Như vậy, số bệnh án amikacin cần lấy là 272 bệnh án.

Tại bệnh viện Saint Paul và bệnh viện Bạch Mai, do có thể lập được danh sách chọn mẫu, đề tài chọn hệ số lấy mẫu là 1,2, và do vậy số mẫu cần lấy tại bệnh viện Saint Paul là 268 và tại bệnh viện Bạch Mai là 278 bệnh án.

Riêng tại bệnh viện Thanh Nhàn, do số lượng sử dụng kháng sinh amikacin trong khoảng thời gian nghiên cứu không nhiều nên tất cả các bệnh án sử dụng amikacin đều được thu thập.

2.2.1.2. Phương pháp lấy mẫu:

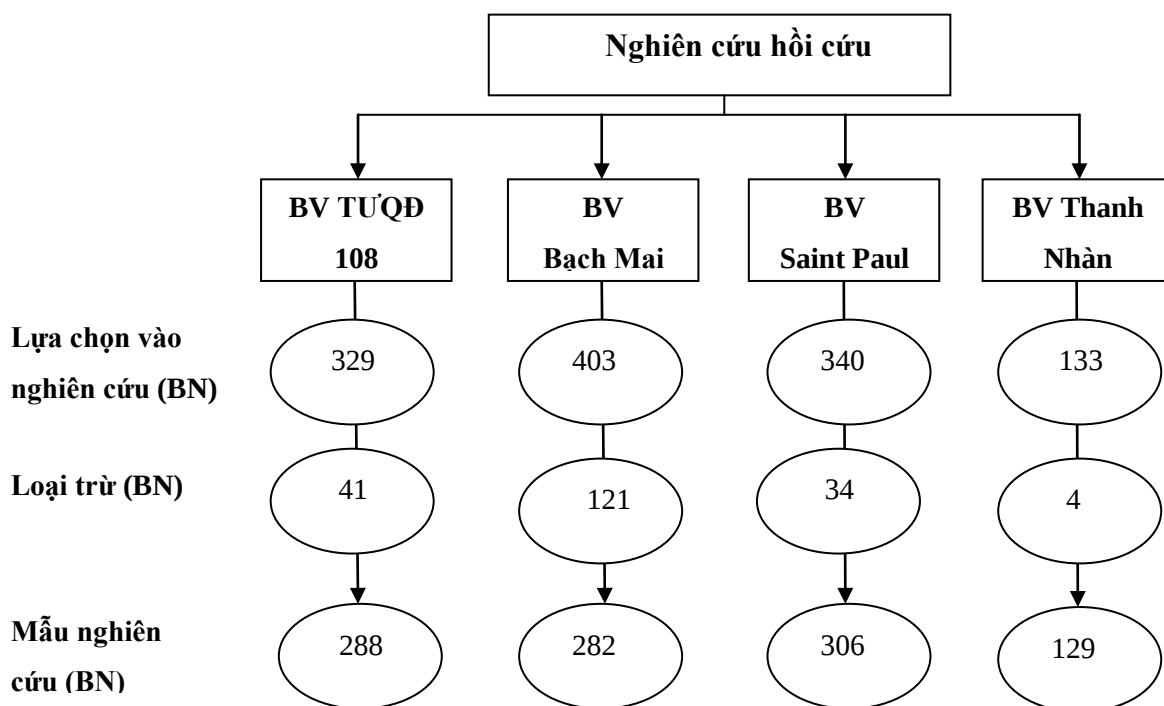
Tùy từng mô hình quản lý thông tin bệnh nhân và thuốc sử dụng tại từng bệnh viện mà cách thu thập bệnh án khác nhau.

- Tại bệnh viện TƯQĐ 108, do chưa có phần mềm quản lý sử dụng thuốc trên từng bệnh nhân cụ thể nên dựa trên số lượng sử dụng thuốc tại các khoa hệ nội theo từng quý, chúng tôi phân bố số lượng bệnh án cần lấy theo từng khoa theo từng quý theo tỷ lệ thuốc được sử dụng. Bệnh án đủ tiêu chuẩn lựa chọn được thu nhận ngẫu nhiên từ số bệnh án của khoa điều trị cho đến khi đủ số lượng với số dư 20% để phòng các trường hợp nằm trong tiêu chuẩn loại trừ.

Tổng số bệnh án sử dụng amikacin rút ra là 329 loại trừ 41 bệnh án, còn lại đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu là: 288 bệnh án.

- Tại bệnh viện Bạch Mai và bệnh viện Saint Paul, do đã có phần mềm quản lý sử dụng thuốc trên bệnh nhân nên có thể lập danh sách các bệnh nhân có sử dụng amikacin. Việc chọn mẫu từ danh sách này được tiến hành theo kỹ thuật ngẫu nhiên phân tầng (theo khoa, theo thời gian nhập viện), sử dụng phần mềm Excel 2007, với số dư 30% số bệnh án để dự phòng các trường hợp không tìm thấy bệnh án hoặc bệnh án có các tiêu chuẩn loại trừ. Số bệnh án được lập vào danh sách chọn mẫu tại bệnh viện Bạch Mai là 468 bệnh án và tại bệnh viện Saint Paul là 414 bệnh án.

Sau khi thu thập bệnh án theo danh sách lập trước và loại bỏ danh sách các bệnh án không tìm thấy và không đủ tiêu chuẩn chọn mẫu, số bệnh án sử dụng amikacin thu vào nghiên cứu tại bệnh viện Bạch Mai là 403 và tại bệnh viện Saint Paul là 340 bệnh án.



Hình 2.1. Mẫu nghiên cứu hồi cứu tại từng bệnh viện

2.2.2. Nghiên cứu tiền cứu

2.2.2.1. Cỡ mẫu nghiên cứu:

- *Bệnh nhân nghiên cứu:*

Chỉ tiêu quan trọng của nghiên cứu này là tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ nằm trong khoảng nồng độ khuyến cáo, quyết định chủ yếu bởi sự biến thiên về thông số

được động học của bệnh nhân. Do vậy, công thức tính cỡ mẫu cho việc ước tính tỷ lệ trong quần thể được áp dụng để tính cỡ mẫu:

$$n = Z^2_{(1-\alpha/2)} \frac{P(1-P)}{d^2}$$

Trong đó: n: cỡ mẫu nghiên cứu cần có

P: Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ nằm ngoài khoảng khuyến cáo

d: ước lượng khoảng sai lệch cho phép giữa tham số thu được từ mẫu nghiên cứu và tham số quần thể

α : mức độ tin cậy

$Z_{(1-\alpha/2)}$: hệ số tin cậy

Chọn $\alpha = 0,05$, tra bảng có $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$

Chọn $P = 0,7$ (Số liệu lấy từ 2 nghiên cứu tham chiếu của Thái Hoài Thu và cộng sự, và của Nguyễn Thanh Lan và cs., tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ thuốc trong máu nằm ngoài khoảng nồng độ khuyến cáo $>70\%$).

Chọn $d = 0,1$

Từ công thức trên, số mẫu cần lấy là: $n = 80$

Do không thể tiến hành đồng thời việc thu nhận bệnh nhân nghiên cứu tại cả 4 bệnh viện nên đề tài dự tính lấy 120 bệnh nhân (gấp 1,5 lần số mẫu cần thiết) để khắc phục sai số lấy mẫu.

- *Vi khuẩn gây bệnh:*

Sau khi khảo sát sơ bộ tình hình phân lập vi khuẩn của từng bệnh viện, đề tài thu thập tất cả các vi khuẩn đủ tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ vào nghiên cứu

2.2.2.2. Phương pháp lấy mẫu:

- Bệnh nhân: Quá trình thu nhận bệnh nhân được tiến hành lần lượt tại từng bệnh viện.

Tại mỗi bệnh viện, bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được thu nhận lần lượt vào nghiên cứu đến khi đủ số mẫu quy định. Quá trình thu thập mẫu được tiến hành tại 4 bệnh viện trong khoảng thời gian 3 năm 2009-2011 và tổng số bệnh nhân thu được trong mẫu nghiên cứu là 140 bệnh nhân.

- Vi khuẩn : Toàn bộ số lượng vi khuẩn được lưu giữ tại từng bệnh viện trong cùng khoảng thời gian thu nhận bệnh nhân nghiên cứu.

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.3.1. Nghiên cứu hồi cứu

2.3.1.1. Phương pháp nghiên cứu:

- Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên một số bệnh án của các bệnh nhân được chỉ định dùng amikacin.

2.3.1.2. Thiết kế nghiên cứu:

- Thông tin về bệnh nhân được thu thập theo phiếu thu thập bệnh án (phụ lục số 2) và được nhập vào máy tính, xử lý thống kê theo các tiêu chí xác định trước.

2.3.1.3. Các chỉ tiêu nghiên cứu

- Đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu:

+ Đặc điểm chung: tuổi, giới, cân nặng, chiều cao

+ Đặc điểm về chức năng thận: phân loại theo chỉ số creatinin huyết thanh và độ thanh thải creatinin (ngoại suy từ công thức Cockcroft & Gault).

- Đặc điểm bệnh lý nhiễm khuẩn:

+ Bệnh nhiễm khuẩn của bệnh nhân

+ Tỷ lệ bệnh nhân được xét nghiệm vi khuẩn

+ Tỷ lệ bệnh nhân cấy khuẩn dương tính và vi khuẩn nhạy cảm với amikacin.

- Đặc điểm sử dụng kháng sinh aminoglycosid

+ Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng amikacin trong phác đồ ban đầu

+ Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng amikacin đơn độc hoặc phối hợp

+ Tỷ lệ sử dụng phác đồ phối hợp nhiều nhất

+ Liều dùng của amikacin (liều dùng theo lượng thuốc, liều tính theo thể trọng bệnh nhân)

+ Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến liều dùng: thể trọng, chức năng thận và tuổi của bệnh nhân.

2.3.2. Nghiên cứu tiến cứu:

2.3.2.1. Phương pháp nghiên cứu:

- Nghiên cứu mô tả tiến cứu không can thiệp liều dùng.

Quy trình nghiên cứu xác định nồng độ thuốc:

- Bệnh nhân được thu nhận vào nghiên cứu sẽ được thu thập thông tin theo mẫu bệnh án nghiên cứu (phụ lục số 2)

- Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều được chỉ định amikacin với liều dùng, đường dùng do bác sĩ chỉ định. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân được chỉ định amikacin đường truyền tĩnh mạch thì quy định thời gian truyền trong 30-60 phút

- Mỗi bệnh nhân được định lượng nồng độ kháng sinh trong máu để xác định nồng độ đỉnh (Cpeak) và (Ctrough) theo quy trình sau:

- + Lịch lấy mẫu máu: Máu được lấy khi nồng độ thuốc đạt được ở trạng thái cân bằng ở ngày điều trị thứ 3. Mẫu máu đo nồng độ đáy được lấy ngay trước khi tiêm/truyền thuốc. Mẫu máu đo nồng độ đỉnh được lấy sau 1 giờ kể từ khi bắt đầu tiêm/truyền.

- + Xử lý mẫu máu: Mẫu máu (3ml máu tĩnh mạch) sau khi lấy được cho vào ống nghiệm thường (không có chất chống đông), để đông tự nhiên, ly tâm tách lấy huyết thanh theo quy trình xét nghiệm thường quy. Huyết thanh được tách ra cho vào ống nghiệm nút kín, có dán nhãn, mã hoá và bảo quản trong tủ lạnh -40°C cho đến khi định lượng tại khoa Hoá sinh bệnh viện Bạch Mai.

- + Định lượng amikacin: Việc định lượng amikacin được thực hiện tại khoa Hóa sinh – Bệnh viện Bạch Mai, sử dụng kỹ thuật miễn dịch đồng nhất (Homogeneous immunoassay) trên hệ máy Cobas 501, thuốc thử sử dụng Kit No.04791959 của hãng Roche – Hitachi, Thụy Sĩ.

- + Trong suốt quá trình điều trị bằng amikacin, các bệnh nhân được làm xét nghiệm đo nồng độ creatinin huyết thanh tại các thời điểm trước khi điều trị và sau mỗi 3-5 ngày để giám sát chức năng thận, đồng thời giám sát các biểu hiện lâm sàng của độc tính trên thính giác của thuốc.

Quy trình phân lập vi khuẩn gây bệnh và xác định MIC

- Phân lập vi khuẩn:

- + Vi khuẩn được phân lập từ các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu.
- + Vi khuẩn được phân lập từ bệnh phẩm cùng loại của các bệnh nhân có cùng nơi điều trị và cùng khoảng thời gian điều trị với các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu.
- + Các xét nghiệm vi khuẩn trên các mẫu bệnh phẩm được thực hiện theo quy trình chuẩn tại bệnh viện. Kết quả xét nghiệm được ghi nhận trong bệnh án nghiên cứu.
- + Các mẫu phân lập của các vi khuẩn đáp ứng đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, có kết quả xét nghiệm nhạy cảm với amikacin theo tiêu chí biện giải kết quả của Viện chuẩn thức lâm sàng và xét nghiệm Hoa Kỳ (Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI) bằng phương pháp khoan giấy, được lưu giữ tại khoa vi sinh của từng bệnh viện theo quy trình thường quy của WHO.
- Cuối đợt nghiên cứu của từng bệnh viện, các vi khuẩn này được xác định MIC với amikacin bằng phương pháp E- test của hãng BioMérieux Clinical Diagnostics, tại các khoa vi sinh của bệnh viện đó. Riêng các mẫu vi khuẩn của bệnh viện Thanh Nhàn được chuyển về bệnh viện Bạch Mai để tiến hành xác định MIC.

2.3.2.2. Chỉ tiêu nghiên cứu

- Đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu:
 - + Đặc điểm chung: tuổi, giới, cân nặng
 - + Đặc điểm về chức năng thận: phân loại theo chỉ số creatinin huyết thanh và độ thanh thải creatinin
 - + Bệnh nhiễm khuẩn của bệnh nhân
 - + Tỷ lệ xét nghiệm vi khuẩn dương tính, loại vi khuẩn phân lập được và mức độ nhạy cảm với amikacin
 - + Tỷ lệ sử dụng phác đồ phối hợp nhiều nhất
 - + Liều dùng của amikacin.
- Đặc điểm về vi khuẩn học
 - + Các loại vi khuẩn phân lập được trong mẫu nghiên cứu
 - + MIC₉₀ của từng loại vi khuẩn và cả quần thể vi khuẩn.
- Nồng độ đỉnh và nồng độ đáy của thuốc trên mẫu bệnh nhân nghiên cứu

- Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ đỉnh, nồng độ đáy và chỉ số PK/PD nằm trong khoảng khuyến cáo.
- Phân tích mối liên quan giữa nồng độ đỉnh, nồng độ đáy và một số yếu tố ảnh hưởng: tuổi, chức năng thận, liều dùng tính theo cân nặng của bệnh nhân.
- Tỷ lệ bệnh nhân có các tác dụng không mong muốn trên thận.

2.3.2.3. Các tiêu chí được sử dụng để đánh giá hiệu quả và an toàn của việc sử dụng amikacin

Hiệu quả sử dụng và an toàn được đánh giá qua nồng độ thuốc trong máu được đề cập và kết hợp từ các tài liệu hướng dẫn sử dụng thuốc như Antibiotic essentials, The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, AHFS drug information, [44],[79],[47],[61] và qua chỉ số PK/PD được đề cập và kết hợp từ các tài liệu tham khảo [69] và [40],[114]

- Đánh giá hiệu quả sử dụng:

+ Chỉ số PK/PD: Dích dùng để đánh giá bệnh nhân có chế độ liều ODD do các nghiên cứu trên chế độ liều MDD còn ít.

Tối ưu :	$C_{peak}/MIC \geq 10$
Gần tối ưu:	$8 \leq C_{peak}/MIC < 10$
Không đạt:	$C_{peak}/MIC < 8$.

+ Nồng độ đỉnh C_{peak} ($\mu g/ml$):

Với chế độ MDD:	Tối ưu :	$20 \leq C_{peak} \leq 35$
	Gần tối ưu:	$15 \leq C_{peak} < 20$
	Không đạt:	$C_{peak} < 15$
Với chế độ ODD:	Tối ưu :	$56 \leq C_{peak} \leq 75$
	Gần tối ưu:	$45 \leq C_{peak} < 56$
	Không đạt:	$C_{peak} < 45$

- Đánh giá an toàn của việc sử dụng:

+ Đánh giá an toàn sử dụng qua nồng độ đáy:

Với chế độ MDD:	Tối ưu :	$C_{trough} < 5$
	Gần tối ưu:	$5 \leq C_{trough} \leq 10$
	Không đạt :	$C_{trough} > 10$

Với chế độ ODD:	Đạt:	Ctrough ≤ 1
	Không đạt:	Ctrough > 1

+ Đánh giá an toàn qua sự thay đổi creatinin huyết thanh: Dựa trên tài liệu [113], bệnh nhân được coi là có các biểu hiện của độc tính trên thận khi có một trong hai trường hợp sau:

- + 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.

2.3.2.4. Một số phương pháp được áp dụng để phân loại bệnh nhân trong nghiên cứu:

- Đánh giá chức năng thận của bệnh nhân dựa vào độ thanh thải creatinin ngoại suy từ phương trình Cockcroft & Gault đối với bệnh nhân nam có chức năng thận ổn định :

$$Cl_{CR} = \frac{(140 - \text{Tuổi}) \times \text{Thể trọng}}{\text{Creatinin} \times 72}$$

Bệnh nhân nữ: nhân kết quả với 0,85.

Trong đó: Tuổi tính bằng năm,
 Thể trọng tính bằng kg,
 Creatinin huyết bằng mg/dl.

- Phân loại mức độ suy thận để tính liều dùng aminoglycosid theo tài liệu Antibiotic essential 2011

- + Chức năng thận bình thường: $Cl_{cr} \geq 80$ ml/phút
- + Suy thận nhẹ: $50 \leq Cl_{cr} < 80$ ml/phút.
- + Suy thận trung bình: $10 < Cl_{cr} < 50$ ml/phút

- Các bệnh nhân cần giám sát chức năng thận trong quá trình điều trị là những bệnh nhân có thời gian sử dụng kháng sinh amikacin ≥ 5 ngày.

Đề tài là kết quả của một phần các đề tài cấp bộ và đề tài cấp thành phố và đã được thông qua đề cương nghiên cứu tại các hội đồng khoa học và đạo đức (phụ lục 1)

2.4. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU

- Các dữ liệu thu được từ bệnh án và bệnh nhân nghiên cứu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 18.0

Phân tích số liệu bằng các phương pháp

- Thống kê mô tả

- Kiểm định thống kê: sử dụng các test thống kê sau:

+ So sánh hai giá trị trung bình bằng test T

+ So sánh nhiều giá trị trung bình bằng test ANOVA one-way, sử dụng kiểm định sâu bằng test Turkey

+ So sánh các tỷ lệ bằng test χ^2

Sự khác biệt giữa hai hoặc nhiều tỷ lệ, hai hoặc nhiều giá trị trung bình được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

- Phân tích tương quan cho biến liên tục bằng phương pháp phân tích hồi quy tuyến tính

- Phân tích tương quan cho biến phân hạng bằng phương pháp hồi quy logistic
Ảnh hưởng của các yếu tố có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$

- Số liệu thu được về MIC của vi khuẩn sẽ được tính MIC₉₀ của từng loại vi khuẩn và của quần thể vi khuẩn bằng phần mềm WHONET 5.0.

Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. NGHIÊN CỨU HỒI CỨU VỀ TÌNH HÌNH SỬ DỤNG AMIKACIN

Số lượng bệnh án sử dụng amikacin tại 4 bệnh viện thu được trong nghiên cứu hồi cứu như sau:

- Bệnh viện TƯQĐ 108 (ký hiệu là 108): 288 bệnh án
- Bệnh viện Bạch Mai (ký hiệu là BM): 282 bệnh án
- Bệnh viện Saint Paul (ký hiệu là SP): 306 bệnh án
- Bệnh viện Thanh Nhàn (ký hiệu là TN): 129 bệnh án

3.1.1. Đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu

3.1.1.1. Các đặc điểm chung: Các đặc điểm về giới tính, tuổi, cân nặng của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được trình bày trong bảng 3.1

Bảng 3.1. Tuổi và giới tính của bệnh nhân tại 4 bệnh viện

	108 n (%)	BM n (%)	SP n (%)	TN n (%)	p
Giới tính					
Nam	233 (80,9)	190 (67,4)	136 (44,4)	76 (58,9)	0,00
Nữ	55 (19,1)	92 (32,6)	170 (55,6)	53 (41,1)	
Tổng	288 (100,0)	282(100,0)	306(100,0)	129(100,0)	
Tuổi (năm)					
16-19	4 (1,4)	7 (2,5)	16 (5,2)	2 (1,6)	0,00
20-39	10 (3,5)	56 (19,9)	116 (37,9)	5 (3,9)	
40-59	54 (18,8)	87 (30,9)	65 (21,2)	29 (22,5)	
60-79	175 (60,8)	116 (41,1)	84 (27,5)	72 (55,8)	
≥ 80	45 (15,6)	16 (5,7)	25 (8,2)	21 (16,3)	
Tổng	288 (100,0)	282 (100,0)	306 (100,0)	129 (100,0)	
Tuổi TB (năm)	65,9 ± 12,8	54,0 ± 18,2*	44,6 ± 18,6**	66,9 ± 15,8	0,00
Cân nặng TB (kg)	49,9 ± 9,6	49,5 ±9,5	57,4 ± 10,9*	50,4 ± 9,1	0,00

Ghi chú: *, **: khác biệt có ý nghĩa thống kê với các giá trị khác (kết quả hậu kiểm Turkey)

Nhận xét:

- Các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu có đầy đủ thông tin về tuổi và giới tính nhưng không có đủ thông tin về cân nặng, do vậy cân nặng trung bình được tính trên khoảng 1/3 số bệnh án có ghi đủ thông tin.

- Sự phân bố về giới tính, tuổi trung bình và cân nặng trung bình của bệnh nhân có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các bệnh viện.

- Tỷ lệ bệnh nhân là người cao tuổi (>60 tuổi) chiếm tỷ lệ cao tại bệnh viện Thanh Nhàn và bệnh viện 108 (>70% tổng số bệnh nhân).

- Nhóm bệnh nhân ở BV Saint Paul có tuổi trung bình thấp hơn và cân nặng cao hơn có ý nghĩa thống kê với 3 bệnh viện còn lại.

- Đặc điểm về thời gian điều trị:

Aminoglycosid là nhóm kháng sinh có tác dụng diệt khuẩn nhanh, thời gian có đáp ứng nhanh và do vậy liệu trình điều trị thường không kéo dài. Hơn nữa, thời gian điều trị aminoglycosid là một trong những yếu tố nguy cơ gây tích lũy thuốc, tăng độc tính trên thận và thính giác. Do vậy, các đặc điểm về thời gian nằm viện, thời gian sử dụng kháng sinh và thời gian sử dụng amikacin của các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được khảo sát và kết quả được trình bày trong bảng 3.2.

Nhận xét bảng 3.2: - Tỷ lệ bệnh nhân có thời gian sử dụng thuốc >7 ngày (là nhóm cần giám sát điều trị chặt chẽ) khá lớn (>70% số bệnh nhân ở các bệnh viện).

- Thời gian điều trị, thời gian sử dụng kháng sinh khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa các bệnh viện, ở BV Thanh Nhàn và Bạch Mai dài hơn BV 108 và Saint Paul.

- Nhìn chung, thời gian điều trị amikacin trung bình của các bệnh viện chưa vượt quá khoảng thời gian khuyến cáo (>10 ngày) và chiếm khoảng $\frac{1}{2}$ - $\frac{3}{4}$ thời gian điều trị.

Bảng 3.2. Đặc điểm về thời gian điều trị amikacin

	108 n (%)	BM n (%)	SP n (%)	TN n (%)	p
Thời gian sử dụng amikacin (ngày)					
<3 ngày	6 (2,2)	17 (6,0)	20 (6,5)	0 (0,0)	
3-<7	49 (17,0)	55 (19,5)	63 (20,6)	40 (31,0)	
7-<10 ngày	109 (37,8)	74 (26,2)	96 (31,4)	26 (20,2)	
10–14 ngày	113 (39,2)	84 (29,8)	121 (39,5)	39 (30,2)	
>14 ngày	11 (3,8)	52 (18,5)	6 (2,0)	24 (18,6)	
Tổng	288 (100,0)	282 (100,0)	306 (100,0)	129 (100,0)	
Thời gian dùng amikacin TB (ngày)	8,3 ± 2,5	10,2 ± 5,8**	7,9 ± 2,6	9,5 ± 4,2*	0,00
Thời gian dùng kháng sinh TB (ngày)	9,24 ± 3,3	15,4 ± 9,7**	9,1 ± 3,0	18,7 ± 13,6*	0,00
Thời gian điều trị TB (ngày)	11,2 ± 5,6	20,2 ± 10,9**	11,0 ± 4,1	23,3 ± 19,5*	0,00

Ghi chú: *, **: khác biệt có ý nghĩa thống kê với các giá trị khác (kết quả hậu kiểm Turkey)

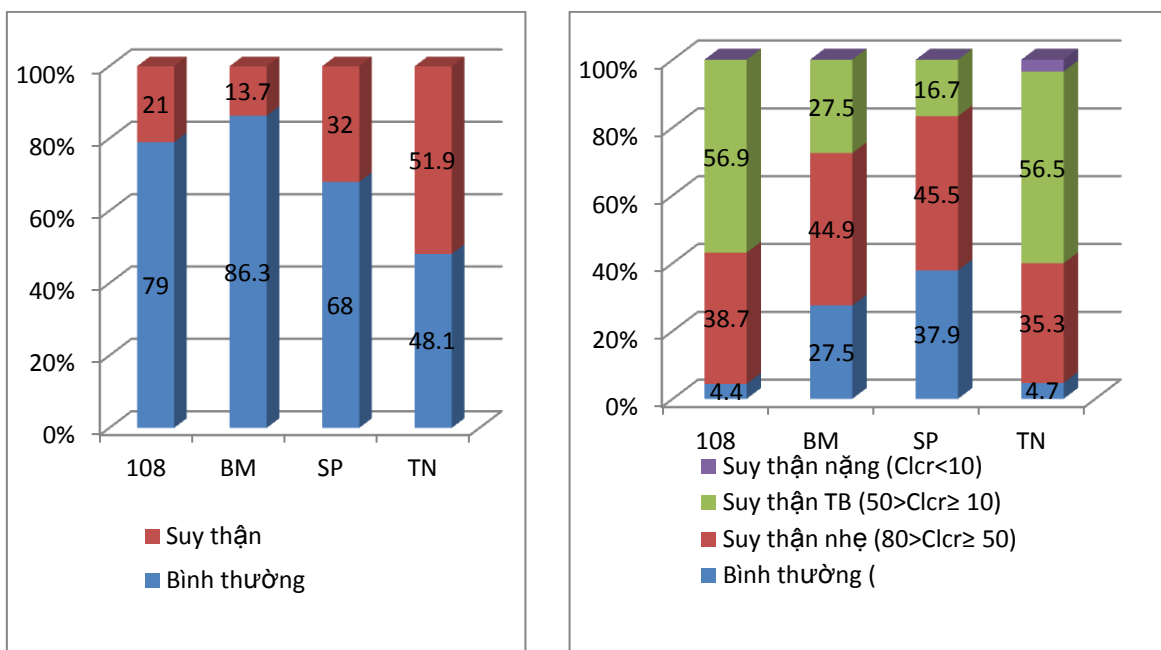
3.1.1.2. Đặc điểm về chức năng thận

Kết quả khảo sát chức năng thận được trình bày trong bảng 3.3. và hình 3.1.

Bảng 3.3 Chức năng thận của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

	108 n (%)	BM n (%)	SP n (%)	TN n (%)	p
Phân loại chức năng thận theo độ thanh thải creatinin (ml/phút)					
Bình thường (Clcr≥80)	6 (4,4)	19 (27,5)	25 (37,9)	4 (4,7)	0,00
Suy thận nhẹ (80>Clcr≥ 50)	53 (38,7)	31 (45,0)	30 (45,5)	30 (35,3)	
Suy thận TB (50>Clcr≥ 10)	78 (56,9)	19 (27,5)	11 (16,6)	48 (56,5)	
Suy thận nặng (Clcr<10)	-	-	-	3 (3,5)	
Tổng	137 (100,0)	69 (100,0)	66 (100,0)	85 (100,0)	
ClCr TB ±SD	50,5 ± 15,9	65,7 ± 22,0	71,7± 23,6	46,4 ± 20,3	0,00
Phân loại chức năng thận theo nồng độ creatinin huyết thanh (μmol/L)					
Bình thường	222 (79,0)	234 (86,3)	193 (68,0)	62 (48,1)	0,00
Suy thận	59 (21,0)	37 (13,7)	91 (32,0)	67 (51,9)	
Tổng	281 (100,0)	271 (100,0)	284 (100,0)	129 (100,0)	
Nồng độ creatinin huyết thanh trung bình (μmol/ml)	91,0 ± 17,4	79,1 ± 18,6	91,7 ± 21,3	102,4 *± 44,6	

Ghi chú *: Tại BV Thanh Nhàn, có giá trị creatinin huyết thanh của 2 BN bị loại do độ lệch quá lớn, có ảnh hưởng đến tính đại diện của mẫu nghiên cứu.



Hình 3.1: Phân bố bệnh nhân theo các mức chức năng thận theo creatinin huyết thanh (trái) và theo độ thanh thải creatinin (phải)

Nhận xét bảng 3.3 và hình 3.1:

- Tỷ lệ bệnh nhân có suy giảm chức năng thận (tính theo độ thanh thải creatinin) khá phổ biến (>95% ở 2 bệnh viện Thanh Nhàn và 108).
- Sự phân bố bệnh nhân theo các mức chức năng thận (tính theo độ thanh thải creatinin) khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các bệnh viện.
- Khi đánh giá chức năng thận theo nồng độ creatinin huyết thanh, tỷ lệ bệnh nhân có suy giảm chức năng thận ít hơn nhiều so với khi đánh giá qua độ thanh thải creatinin.

3.1.2. Đặc điểm bệnh nhiễm khuẩn

3.1.2.1. Bệnh nhiễm khuẩn của bệnh nhân

Bệnh nhiễm khuẩn là chỉ định chính của kháng sinh amikacin và được khảo sát trong mẫu nghiên cứu (Kết quả khảo sát được thống kê tại bảng 3.4). Do có những bệnh nhân có nhiều bệnh lý nhiễm khuẩn nên kết quả về tỷ lệ các bệnh nhiễm khuẩn được tính trên số lượt bệnh nhân mắc.

Bảng 3.4. Bệnh nhiễm khuẩn của bệnh nhân nghiên cứu

	108 n (%)	BM n (%)	SP n (%)	TN n (%)
Số bệnh nhiễm khuẩn của bệnh nhân				
1 bệnh NK	247 (85,8)	262 (92,9)	294 (96,1)	124 (96,1)
2 bệnh NK	41 (14,2)	20 (7,1)	12 (3,9)	3 (2,3)
3 bệnh NK	0	0	0	2 (1,6)
Tổng	288 (100,0)	282 (100,0)	306 (100,0)	129 (100,0)
Các loại bệnh nhiễm khuẩn				
NK hô hấp	281 (85,4)	258 (85,4)	290 (91,2)	121 (89,0)
NK da cơ khớp	7 (2,1)	18 (6,0)	3 (0,9)	5 (3,7)
NK thận tiết niệu	16 (5,2)	2 (0,7)	9 (2,8)	3 (2,2)
NK tiêu hóa	14 (4,3)	3 (1,0)	4 (1,3)	1 (0,7)
NK huyết	5 (1,5)	10 (3,3)	1 (0,3)	2 (1,5)
NK khác	6 (1,8)	11 (3,6)	11 (3,5)	4 (2,9)
Tổng	329 (100,0)	302 (100,0)	318 (100,0)	136 (100,0)

Nhận xét:

- Đa phần các bệnh nhân mắc 1 loại bệnh nhiễm khuẩn, chủ yếu là nhiễm khuẩn hô hấp (viêm phổi, đợt cấp COPD nặng có nhiễm trùng, hen bội nhiễm, áp xe phổi,...), chiếm tỷ lệ rất cao ở cả 4 bệnh viện (>85% tổng số bệnh nhân). Các bệnh lý nhiễm khuẩn khác chiếm tỷ lệ nhỏ, trong đó có cả nhiễm khuẩn nặng khác như nhiễm khuẩn huyết, viêm tụy hoại tử nhiễm trùng,...

3.1.2.2. Xét nghiệm vi khuẩn học

Kết quả khảo sát về xét nghiệm vi sinh được trình bày trong bảng 3.5.

Bảng 3.5. Xét nghiệm tìm vi sinh vật gây bệnh của bệnh nhân nghiên cứu

	108 n (%)	BM n (%)	SP n (%)	TN n (%)	p
Số lần làm xét nghiệm tìm vi sinh vật gây bệnh					
Không làm XN	109 (37,8)	74 (26,2)	293 (95,8)	100 (77,5)	0,00*
1 lần	130 (45,2)	115 (40,8)	12 (3,9)	12 (9,3)	
2 lần	44 (15,3)	64 (22,7)	0 (0,0)	4 (3,1)	
≥3 lần	5 (1,7)	29 (10,3)	1 (0,3)	13 (10,1)	
Tổng	288 (100,0)	282 (100,0)	306 (100,0)	129 (100,0)	
Bệnh phẩm xét nghiệm					
Bệnh phẩm đường hô hấp	181 (78,7)	222 (76,0)	3 (23,1)	30 (66,7)	
Máu	5 (2,2)	49 (16,8)	8 (61,5)	1 (2,2)	
Nước tiểu	17 (7,4)	10 (3,4)	1 (7,7)	3 (6,7)	
Phân	14 (6,1)	1 (0,4)	1 (7,7)	1 (2,2)	
Khác	13 (5,6)	10 (3,4)	0	10 (22,2)	
Tổng	230 (100,0)	292 (100,0)	13 (100,0)	45 (100,0)	
Kết quả xét nghiệm tìm vi sinh vật gây bệnh					
Dương tính	169 (73,5)	95 (32,5)	1 (7,7)	43 (70,5)	0,00
Âm tính	61 (26,5)	197 (67,5)	12 (92,3)	18 (29,5)	
Tổng	230 (100,0)	292 (100,0)	13 (100,0)	61 (100,0)	

Ghi chú *: So sánh thống kê giữa nhóm không làm xét nghiệm và có làm xét nghiệm

Nhận xét:

- Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng amikacin được làm xét nghiệm vi khuẩn nhìn chung còn thấp ở hai bệnh viện tuyến thành phố và thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với hai bệnh viện tuyến trung ương. Đặc biệt, ở bệnh viện Saint Paul, tỷ lệ bệnh nhân được làm xét nghiệm vi khuẩn rất thấp (<5%).

- Bệnh phẩm đường hô hấp chiếm chủ yếu ở 3 bệnh viện 108, Bạch Mai và Thanh Nhàn. Trong khi đó, tại bệnh viện Saint Paul, bệnh phẩm phổ biến nhất là máu (61,5%). Bệnh phẩm là máu cũng chiếm tỷ lệ khá lớn tại bệnh viện Bạch Mai.

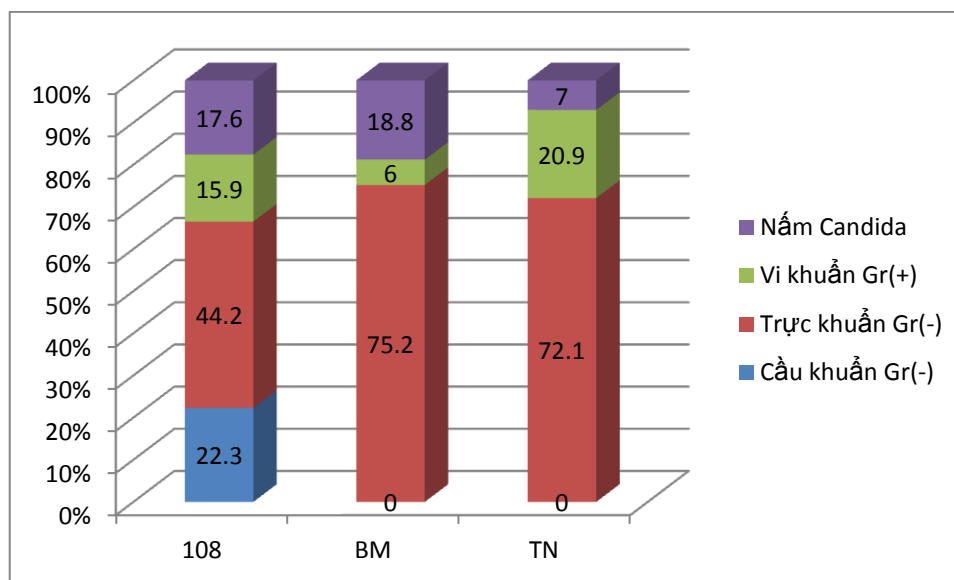
- Tỷ lệ vi khuẩn dương tính trong tổng số mẫu cấy khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các BV. Tỷ lệ mẫu cấy dương tính rất cao ở BV 108 và Thanh Nhàn (>70%) và rất thấp ở BV Saint Paul (7,7%).

3.1.2.3. Kết quả phân lập vi sinh vật gây bệnh

Kết quả phân lập vi khuẩn được trình bày trong bảng 3.6 và hình 3.2

Bảng 3.6. Kết quả phân lập vi sinh vật gây bệnh

	108 n (%)	BM n (%)	SP n (%)	TN n (%)
Số lần làm xét nghiệm tìm vi sinh vật gây bệnh của bệnh nhân				
<i>M.catarrhalis</i>	52 (22,3)	0		
<i>Acinetobacter sp</i>	2 (0,9)	19 (18,8)		9 (20,9)
<i>Enterobacter sp</i>	2 (0,9)	22 (21,8)		2 (4,7)
<i>K. pneumoniae</i>	40 (17,2)	13 (12,9)		2 (4,7)
<i>P.aeruginosa</i>	15 (6,4)	13 (12,9)	1	15 (34,9)
<i>E.coli</i>	42 (18,0)	7 (6,9)		1 (2,3)
<i>Strep. pneumoniae</i>	7 (3,0)	1 (1,0)		-
<i>Streptococcus sp.</i>	19 (8,2)	1(1,0)		1 (2,3)
<i>Staphylococcus sp.</i>	6 (2,6)	1(1,0)		-
<i>S. aureus</i>	4 (1,7)	1(1,0)		8 (18,6)
<i>Enterococcus sp</i>	1 (0,4)	1(1,0)		-
<i>Candida sp.</i>	41 (17,6)	19 (18,8)		3 (7,0)
<i>Loại VK Gr- khác</i>	2 (0,9)	1 (1,0)		2 (4,7)
<i>VK G(+) khác</i>	-	1 (1,0)		-
<i>VK khác</i>	-	1 (1,0)		-
Tổng	233 (100,0)	101 (100,0)	1	43 (100,0)



Hình 3.2. Kết quả phân lập vi khuẩn

Nhận xét bảng 3.6 và hình 3.2:

- Số lượng vi khuẩn phân lập được từ bệnh viện Saint Paul quá ít nên không phản ánh được hình ảnh vi khuẩn gây bệnh trên quần thể bệnh nhân.

- Vi khuẩn Gr(-) là tác nhân gây bệnh quan trọng tại ba bệnh viện, chiếm khoảng 75% tại BV Bạch Mai, 67% tại bệnh viện 108 và 72% tại BV Thanh Nhân.

- Hình ảnh vi khuẩn gây bệnh có khác biệt giữa các bệnh viện. Tại bệnh viện 108, vi khuẩn phân lập được chủ yếu là các vi khuẩn gây nhiễm trùng hô hấp mắc phải cộng đồng (*M.catarrhalis*, liên cầu và phế cầu), còn tại BV Bạch Mai và Thanh Nhân gặp các trực khuẩn Gr(-) thường gây nhiễm trùng bệnh viện như *Acinetobacter baumannii*, *trực khuẩn mủ xanh*.

Ở cả 3 bệnh viện này, Candida là tác nhân gây bệnh quan trọng phân lập được trong mẫu nghiên cứu.

3.1.3. Đặc điểm sử dụng thuốc

3.1.3.1. Các phác đồ kháng sinh

Kết quả khảo sát các đặc điểm về vị trí của amikacin trong liệu trình kháng sinh, các phác đồ và các kiểu phối hợp kháng sinh trong phác đồ của các bệnh nhân dùng amikacin được trình bày trong bảng 3.7.

Bảng 3.7. Phác đồ kháng sinh

	108 n (%)	BM n (%)	SP n (%)	TN n (%)	p
Vị trí của amikacin trong phác đồ điều trị					
Lựa chọn ban đầu	230 (79,9)	161 (57,1)	240 (78,4)	51 (38,8)	0,00
Lựa chọn thay thế	58 (20,1)	121 (42,9)	66 (21,6)	78 (61,2)	
Tổng	288 (100,0)	282 (100,0)	306 (100,0)	129 (100,0)	
Phác đồ kháng sinh có amikacin*					
Phác đồ đơn độc	6 (1,9)	8 (2,6)	4 (1,2)	4 (2,6)	0,00
Phác đồ phối hợp	309 (98,1)	305 (97,4)	341 (98,9)	149 (97,4)	
Tổng	315 (100,0)	313 (100,0)	345 (100,0)	153 (100,0)	
Các kiểu phối hợp kháng sinh của amikacin*					
Phối hợp 2 KS	292 (94,5)	270 (88,5)	310 (90,9)	141 (94,6)	
+ Cephalosporin III,IV	255 (82,5)	217 (71,1)	234 (68,6)	80 (53,7)	
+ Các betalactam khác	32 (10,4)	39 (12,8)	72 (21,1)	43 (28,9)	
+ Các nhóm KS khác	5 (1,6)	14 (4,6)	4 (1,2)	18 (12,0)	
Phối hợp ≥3 kháng sinh	17 (5,5)	35 (11,5)	31 (9,1)	8 (5,4)	
Tổng**	309 (100,0)	305 (100,0)	341 (100,0)	149 (100,0)	

Ghi chú : * tính theo số lượt phác đồ mà bệnh nhân sử dụng.

** : Giá trị tổng được tính từ hai tỷ lệ phác đồ 2 kháng sinh và phác đồ ≥3 kháng sinh.

Nhận xét:

- Tại các bệnh viện 108, Saint Paul, amikacin được sử dụng chủ yếu ở phác đồ ban đầu (gần 80%). Tuy nhiên, ở bệnh viện Thanh Nhàn, amikacin lại được sử dụng chủ yếu khi bệnh nhân không đáp ứng với phác đồ ban đầu. Sự phân bố bệnh nhân theo vị trí của amikacin trong liệu trình điều trị và các kiểu phối hợp kháng sinh khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các bệnh viện.

Ở 3 BV Bạch Mai, Saint Paul và Thanh Nhàn, tỷ lệ sử dụng amikacin đơn độc nhìn chung là thấp (<3%).

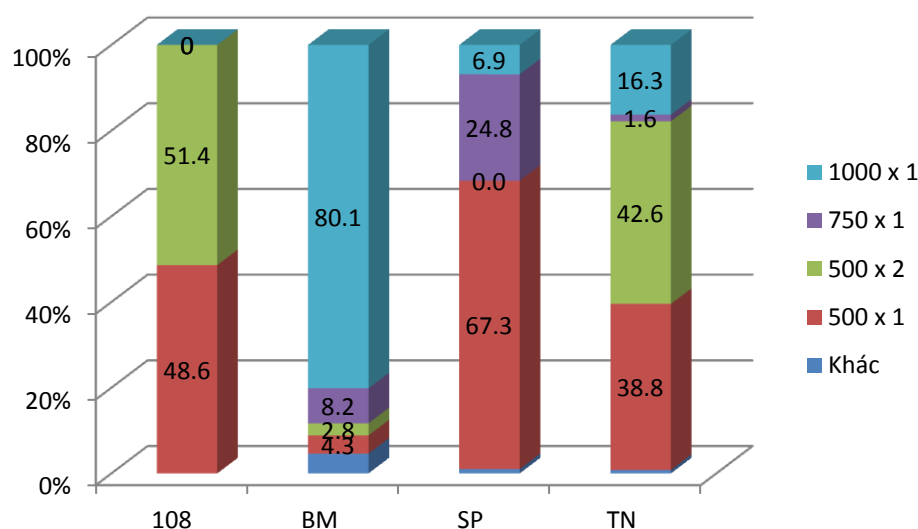
Ở cả 4 bệnh viện, phác đồ 2 kháng sinh chiếm tỷ lệ rất cao trong đó chủ yếu amikacin được phối hợp với kháng sinh nhóm betalactam.

3.1.3.2. Liều dùng của kháng sinh amikacin

Kết quả khảo sát liều dùng, chế độ liều của kháng sinh amikacin được trình bày trong bảng 3.8 và các hình 3.3.

Bảng 3.8. Liều dùng của kháng sinh amikacin

Liều dùng/lần	Chế độ liều	108 n (%)	BM n (%)	SP n (%)	TN n (%)	P
250	1 lần/ngày	-	2 (0,7)	2 (0,7)	-	
	2 lần/ngày	-	7(2,5)	-	1 (0,8)	
	3 lần/ngày	-	-	1 (0,3)	-	
500	1 lần/ngày	140 (48,6)	12 (4,3)	206 (67,3)	50 (38,8)	
	2 lần/ngày	148 (51,4)	8 (2,8)	-	55 (42,6)	
	3 lần/ngày	-	1 (0,4)	-	-	
750	1 lần/ngày	-	23 (8,2)	76 (24,8)	2 (1,6)	
1000	1 lần/ngày	-	226 (80,1)	21 (6,9)	21 (16,3)	
≥1500	1 lần/ngày	-	3 (1,1)	-	-	
Tổng		288 (100,0)	282 (100,0)	306 (100,0)	129 (100,0)	
Liều dùng tính theo cân nặng						
Liều (TB±SD) (mg/kg/ngày)		15,3 ±5,3	19,0±4,6	11,3±3,9	16,4 ±5,4	0,00
Sự thay đổi liều trong điều trị						
Không thay đổi		285 (99,0)	282 (100,0)	305 (99,7)	129 (100,0)	
Có thay đổi		3 (1,0)	0	1 (0,3)	0	
Tổng		288 (100,0)	282 (100,0)	306 (100,0)	129 (100,0)	



Hình 3.3. Các chế độ liều của amikacin tại 4 bệnh viện

Nhận xét bảng 3.8 và hình 3.3:

- Liều dùng và chế độ liều amikacin áp dụng ở các bệnh viện rất khác biệt và trong từng bệnh viện cũng không có sự thống nhất về chế độ liều.

- Bệnh viện Bạch Mai chế độ liều chủ yếu mức liều 1000mg x 1 lần/ngày (80%). Ngoài ra, có 2 bệnh nhân dùng liều 1500 mg và 1 bệnh nhân dùng 2000mg được đo nồng độ thuốc trong máu trong một nghiên cứu thí điểm, do vậy, không phải là mức liều điển hình. Trong phần phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến liều dùng dưới đây, các bệnh nhân này bị loại ra khỏi phân tích hồi quy.

- Tại bệnh viện Bạch Mai và bệnh viện Saint Paul, chế độ liều chủ yếu được áp dụng là 1 lần/ngày, tại bệnh viện 108 và BV Thanh Nhàn, cả 2 chế độ liều 1 và 2 lần/ngày đều được áp dụng.

- Tỷ lệ bệnh nhân thay đổi liều dùng ở từng bệnh viện đều rất thấp, cho thấy các bệnh viện không áp dụng cách đưa liều tải (loading dose) và hiệu chỉnh liều/giãn khoảng cách đưa thuốc theo chức năng thận.

3.1.3.3. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến liều dùng amikacin

- *Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến việc lựa chọn các mức liều dùng amikacin*

Do liều dùng của amikacin ghi trong bệnh án là liều chuẩn và có sự khác biệt khá lớn giữa các bệnh viện nên đề tài đã đánh giá sự ảnh hưởng của các yếu tố về bệnh

nhân liên quan là tuổi, giới, nồng độ creatinin huyết thanh và cân nặng đến khả năng lựa chọn liều dùng theo từng bệnh viện dựa trên phân tích hồi quy logistic. Trong phân tích này, khả năng lựa chọn mức liều ≤ 500 mg so với mức liều >500 mg được đánh giá (nhóm tham chiếu là nhóm sử dụng mức liều >500 mg). Kết quả phân tích hồi quy logistic của các yếu tố ảnh hưởng được trình bày trong bảng 3.9

Bảng 3.9. Phân tích hồi quy logistic ảnh hưởng của các yếu tố đến liều dùng của amikacin

BV	Yếu tố	β	p	EXP β (OR)	CI 95% của OR
108	Giới tính (nam)	-0,496	0,439	0,609	0,174 – 2,138
	Tuổi	0,035	0,029	1,036	1,004 - 1,069
	Cân nặng	-0,036	0,129	0,965	0,922 -1,010
	Creatinin huyết thanh	-0,018	0,141	0,982	0,959 - 1,006
BM	Giới tính (nam)	-0,987	0,318	0,373	0,054 -2,592
	Tuổi	-0,002	0,923	0,998	0,955 - 1,042
	Cân nặng	-0,062	0,277	0,940	0,841 - 1,051
	Creatinin huyết thanh	0,008	0,764	1,008	0,955 - 1,064
SP	Giới tính (nam)	-0,180	0,771	0,836	0,249 - 2,800
	Tuổi	-0,026	0,080	0,974	0,947 - 1,003
	Cân nặng	0,005	0,855	1,005	0,954 - 1,058
	Creatinin huyết thanh	0,000	0,993	1,000	0,973 - 1,028
TN	Giới tính (nam)	-0,762	0,137	0,467	0,171 – 1,273
	Tuổi	-0,003	0,828	0,997	0,967 – 1,027
	Cân nặng	-0,031	0,272	0,969	0,916 – 1,025
	Creatinin huyết thanh	0,007	0,183	1,007	0,997 – 1,017

Nhận xét:

- Ở 3 bệnh viện là Saint Paul, Thanh Nhàn và Bạch Mai, không có yếu tố nào ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến việc chọn các mức liều dùng. Tại bệnh viện 108, yếu tố tuổi ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến khả năng chọn liều dùng, theo đó, khi tuổi tăng 1 năm, tỷ suất lựa chọn liều ≤ 500 mg cao hơn tỷ suất lựa chọn liều >500 mg là 1,03 lần. Tuy nhiên, mức tăng này là quá nhỏ và ít có ý nghĩa lâm sàng.

- Việc lựa chọn liều dùng ít dựa vào các thông số của bệnh nhân như tuổi, cân nặng và chức năng thận của bệnh nhân.

- *Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến liều dùng trong ngày tính theo cân nặng của amikacin:* Trong các tài liệu hướng dẫn sử dụng, liều dùng của amikacin cần tính theo cân nặng và hiệu chỉnh liều theo chức năng thận. Để xem xét việc chức năng thận của bệnh nhân có ảnh hưởng đến liều dùng một ngày (tính theo cân nặng) của các bệnh nhân hay không, số liệu được đưa vào phân tích hồi quy tuyến tính trên các bệnh nhân có đủ các thông số tuổi, giới, nồng độ creatinin huyết thanh và cân nặng và kết quả được trình bày trong bảng 3.10.

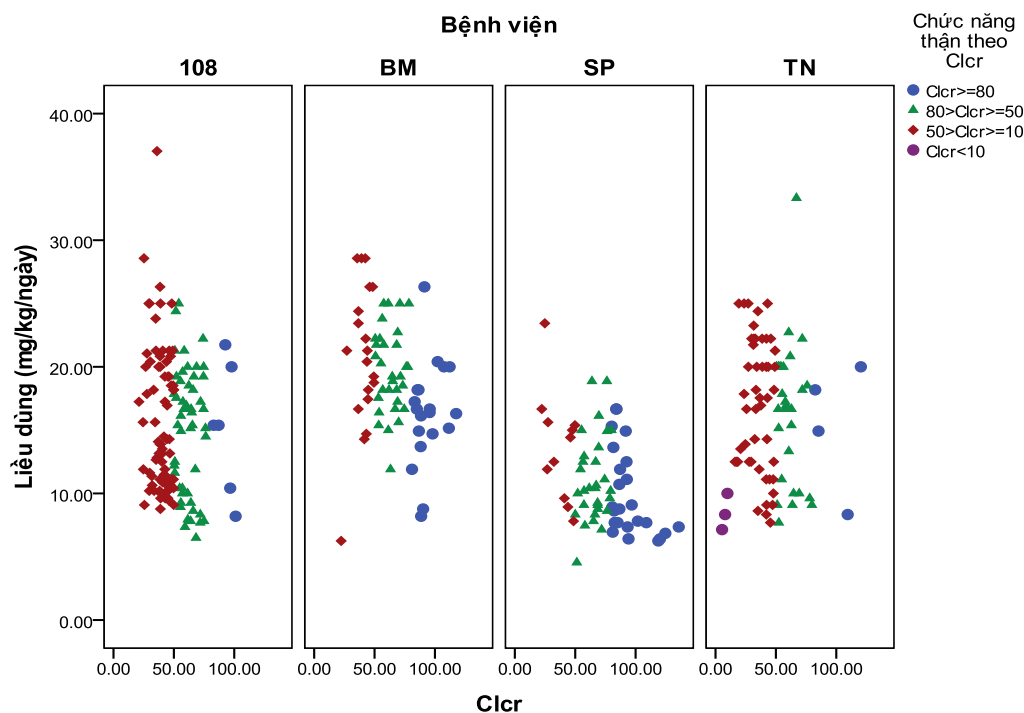
Bảng 3.10. Phân tích hồi quy tuyến tính ảnh hưởng của các yếu tố đến liều dùng (tính theo cân nặng) của amikacin

BV	Các thông số	B	Sai số chuẩn	p
108	Nồng độ creatinin huyết thanh	-0,008	0,028	0,785
	Tuổi	-0,028	0,036	0,431
	Giới tính (nam)	0,141	1,442	0,923
BM	Nồng độ creatinin huyết thanh	-0,056	0,035	0,114
	Tuổi	0,033	0,031	0,284
	Giới tính (nam)	0,397	1,375	0,773
SP	Nồng độ creatinin huyết thanh	0,004	0,178	0,860
	Tuổi	0,049	2,002	0,051
	Giới tính (nam)	-1,216	-1,177	0,244
TN	Nồng độ creatinin huyết thanh	-0,010	0,004	0,030
	Tuổi	-0,030	0,037	0,423
	Giới tính (nam)	0,616	1,216	0,614

Nhận xét: Kết quả phân tích cho thấy tại BV 108, Bạch Mai và Saint Paul không có yếu tố nào ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến liều dùng (tính theo cân nặng), còn tại bệnh viện Thanh Nhàn, yếu tố nồng độ creatinin huyết thanh có ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê với hệ số $B_{TN} = -0,01$, ($p = 0,030$). Ở bệnh viện này, liều dùng theo cân nặng có xu hướng thấp hơn khi nồng độ creatinin tăng lên, tuy nhiên mức giảm đi này quá thấp nên không có ý nghĩa lâm sàng.

- *Phân tích ảnh hưởng của chức năng thận (tính theo độ thanh thải creatinin) đến liều dùng của amikacin:*

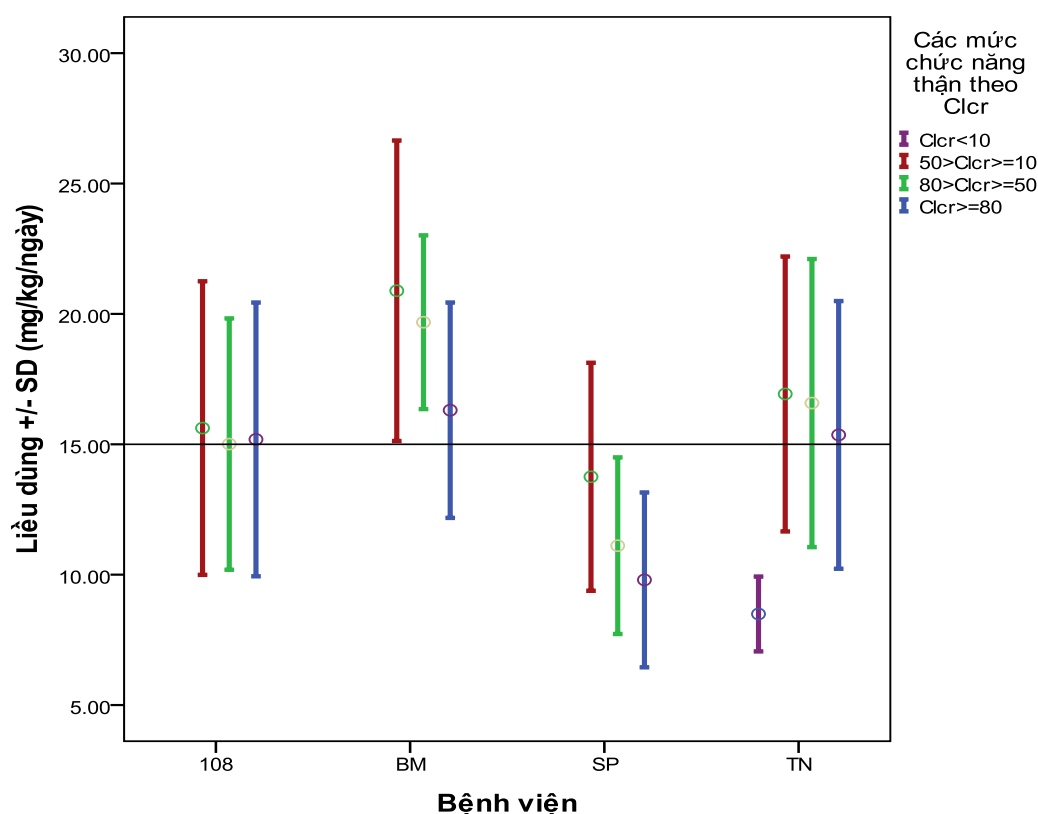
Sự phân bố liều dùng tính theo cân nặng của bệnh nhân theo độ thanh thải creatinin được biểu diễn ở hình 3.4 và liều dùng trung bình của amikacin trên các bệnh nhân có các mức chức năng thận được biểu diễn ở bảng 3.11 và hình 3.5.



Hình 3.4. Phân bố liều dùng của amikacin theo chức năng thận

Bảng 3.11. Liều dùng amikacin theo các mức chức năng thận

Phân loại chức năng thận theo Clcr (ml/phút)	Liều dùng trung bình (mg/kg/ngày)			
	108	BM	SP	TN
Clcr ≥ 80	15,2 ± 5,3	16,3 ± 4,1	9,8 ± 3,4	15,4 ± 5,1
80 > Clcr ≥ 50	15,0 ± 4,8	19,7 ± 3,3	11,1 ± 3,4	16,6 ± 5,5
50 > Clcr ≥ 15	15,6 ± 5,6	20,9 ± 5,8	13,8 ± 4,4	16,9 ± 5,3
Clcr < 15	-	-	-	8,5 ± 1,4
Tổng	15,4 ± 5,3	19,1 ± 4,6	11,1 ± 3,8	16,4 ± 5,4
P	0,81	0,005	0,012	0,07



Hình 3.5. Liều dùng trung bình của amikacin theo các mức chức năng thận

Nhận xét bảng 3.11 và hình 3.4, 3.5:

- Liều dùng của amikacin trong cùng một khoảng độ thanh thải creatinin dao động rất lớn giữa các cá thể và không có xu hướng tuyến tính theo độ thanh thải creatinin

- Trong từng bệnh viện, liều dùng trung bình tính theo cân nặng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các mức chức năng thận ở bệnh viện 108 và Thanh Nhàn. Thậm chí, liều dùng của amikacin tăng lên có ý nghĩa thống kê khi chức năng thận giảm xuống ở 2 bệnh viện còn lại.

3.1.3.4. Cách dùng của amikacin

Đường dùng của amikacin tại 4 bệnh viện được trình bày trong bảng 3.12.

Bảng 3.12. Cách dùng của kháng sinh amikacin

	108 n (%)	BM n (%)	SP n (%)	TN n (%)	p
Đường dùng					
Tiêm bắp	36 (12,5)	13 (4,6)	154 (50,3)	33 (25,6)	0,00
Tiêm TM	233 (80,9)	4 (1,4)	1 (0,3)	4 (3,1)	
Truyền TM	0	252 (89,4)	130 (42,5)	92 (71,3)	
Tiêm bắp + tiêm/truyền TM *	6 (2,1)	7 (2,5)	1 (0,3)	0	
Không rõ	13 (4,5)	6 (2,1)	20 (6,6)	0	
Tổng	288 (100,0)	282 (100,0)	306 (100,0)	129 (100,0)	
Thời gian truyền**					
<30 phút	-	2 (0,8)	0	1 (1,1)	
30-60 phút	-	5 (2,0)	15 (11,5)	39 (42,4)	
60-120 phút	-	13 (5,2)	29 (22,3)	52 (56,5)	
>120 phút	-	223 (88,5)	46 (35,4)	0	
Không rõ	-	9 (3,5)	40 (30,8)	0	
Tổng	-	252 (100,0)	130 (100,0)	92 (100,0)	

Ghi chú: *: BN đổi từ đường truyền/tiêm TM sang tiêm bắp và ngược lại

* *: thời gian truyền thuốc được tính dựa vào thể tích dịch pha truyền và tốc độ truyền của bệnh nhân ghi trong bệnh án trên cơ sở quy đổi 1ml dịch pha = 20 giọt.

Nhận xét:

- Đường dùng phổ biến nhất tại bệnh viện Bạch Mai và BV Thanh Nhân là truyền tĩnh mạch, tại bệnh viện 108 là đường tiêm tĩnh mạch; tại BV Saint Paul, đường dùng truyền tĩnh mạch và tiêm bắp được sử dụng với tỷ lệ gần bằng nhau.

- Trên các bệnh án có ghi đường dùng là truyền tĩnh mạch, các bệnh nhân có thời gian truyền thuốc nằm trong khoảng khuyến cáo là 30-60 phút chiếm tỷ lệ rất nhỏ

3.1.3.5. Giám sát sử dụng amikacin

Trước và trong quá trình sử dụng amikacin, bệnh nhân cần được giám sát chức năng thận bằng cách xác định độ thanh thải creatinin để hiệu chỉnh liều dùng và theo dõi độc tính. Do vậy các thông số như cân nặng, nồng độ creatinin huyết thanh là

những yếu tố quan trọng để đảm bảo an toàn điều trị. Kết quả khảo sát một số chỉ số đánh giá việc thực hiện giám sát điều trị được trình bày trong bảng 3.13 và kết quả ghi nhận biến cố trên thận của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được trình bày trong bảng 3.14

Bảng 3.13. Giám sát sử dụng kháng sinh amikacin

	108 n (%)	BM n (%)	SP n (%)	TN n (%)	p
Bệnh án có ghi các thông số cân nặng của bệnh nhân					
Có ghi cân nặng	143 (49,7)	72 (25,5)	68 (22,2)	85 (65,9)	0,00
Không ghi	145 (50,3)	210 (74,5)	238 (77,8)	44 (34,1)	
Tổng	288 (100,0)	282 (100,0)	306 (100,0)	129 (100,0)	
Bệnh án giám sát creatinin trước khi sử dụng amikacin					
Có giám sát	281 (97,6)	272 (96,5)	284 (92,8)	129 (100,0)	
Không giám sát	7 (2,4)	10 (3,5)	22 (7,2)	0	
Tổng	288 (100,0)	282 (100,0)	306 (100,0)	129 (100,0)	
Bệnh án có xét nghiệm creatinin trong khi sử dụng amikacin					
Có giám sát	93 (34,8)	183 (74,7)	79 (30,2)	102 (93,6)	
Không giám sát	174 (65,2)	62 (25,3)	183 (69,8)	7 (6,4)	
Tổng BA cần giám sát	267 (100,0)	245 (100,0)	262 (100,0)	109 (100,0)	

Nhận xét:

- Tỷ lệ bệnh án có ghi cân nặng còn thấp và khác biệt giữa các bệnh viện, trong đó Thanh Nhàn là bệnh viện có tỷ lệ bệnh án ghi chép đủ thông tin nhiều nhất (66%)
- Tỷ lệ bệnh án có xét nghiệm creatinin trước khi điều trị amikacin rất cao (>90%) nhưng tỷ lệ bệnh án có giám sát trong quá trình điều trị lại khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các bệnh viện. Tỷ lệ có giám sát trong điều trị rất cao ở Thanh Nhàn (93%), khá cao ở BV Bạch Mai (75%) và thấp nhất ở BV Saint Paul và 108 (khoảng 1/3 tổng số bệnh án cần giám sát).

Bảng 3.14. Biến cố (ADE) trên thận gặp phải trong mẫu nghiên cứu

	108	BM	SP	TN	p
Số BN tăng Scr trong điều trị (người)	7	9	0	8	0,06
Tỷ lệ trong mẫu nghiên cứu (%)	2,4	3,2	0	6,2	
Tỷ lệ trong các BN có giám sát (%)	7,5	4,9	0	7,8	

Ghi chú: Kiểm định thống kê được thực hiện giữa 3 bệnh viện có ghi nhận biến cố

Nhận xét:

- Trong nhóm sử dụng amikacin, không có bệnh nhân nào ở bệnh viện Saint Paul được ghi nhận có tăng creatinin trong quá trình điều trị. Tỷ lệ bệnh nhân nhận định là có giảm chức năng thận do thuốc không khác biệt có ý nghĩa thống kê ở 3 bệnh viện còn lại và dao động từ 4,9% (BV Bạch Mai) đến 7,8% (BV Thanh Nhân) trong số các bệnh nhân có giám sát creatinin huyết thanh.

3.2. NGHIÊN CỨU TIỀN CỨU ĐÁNH GIÁ SỬ DỤNG AMIKACIN

Số lượng bệnh nhân sử dụng amikacin tại 4 bệnh viện được đưa vào nghiên cứu tiền cứu là 140 bệnh nhân.

3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân của mẫu nghiên cứu tiền cứu

Các đặc điểm của mẫu nghiên cứu tiền cứu được trình bày trong bảng 3.15

Bảng 3.15. Đặc điểm mẫu nghiên cứu tiến cứu

Chỉ tiêu nghiên cứu		Số bệnh nhân	%
Giới tính	Nam	87	62,1
	Nữ	53	37,4
	Tổng	140	100,0
Tuổi TB (năm)	TB±SD	60,6 ± 17,2	
Thời gian nằm viện(ngày)	TB±SD	18,8 ± 11,8	
Thời gian sử dụng KS (ngày)	TB±SD	16,4 ± 8,7	
Thời gian dùng amikacin (ngày)	TB±SD	11,5 ± 7,1	
Chức năng thận của bệnh nhân tính theo độ thanh thải creatinin			
Bình thường	Clcr≥80	22	15,7
Suy thận nhẹ	80>Clcr≥ 50	68	48,6
Suy thận trung bình	50>Clcr≥ 10	50	35,7
	Tổng	140	100,0
Chức năng thận của bệnh nhân tính theo creatinin huyết thanh			
Bình thường		112	80,0
Giảm chức năng thận		28	20,0
	Tổng	140	100,0

Nhận xét:

Trong mẫu nghiên cứu tiến cứu, gần 2/3 là các bệnh nhân nam, tuổi trung bình 61 tuổi, thời gian sử dụng amikacin trung bình khá dài là 11,5 ngày. Nhiều bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu có suy giảm chức năng thận (>85% -nếu tính theo độ thanh thải creatinin). Tuy nhiên, nếu chỉ căn cứ vào nồng độ creatinin huyết thanh thì 80% bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

3.2.2. Các đặc điểm bệnh nhiễm khuẩn và phác đồ kháng sinh

3.2.2.1. Bệnh lý nhiễm khuẩn và phác đồ kháng sinh

Kết quả được trình bày trong bảng 3.16

Bảng 3.16. Đặc điểm bệnh lý nhiễm khuẩn và phác đồ kháng sinh trong mẫu nghiên cứu tiền cứu

Chi tiêu nghiên cứu		Số bệnh nhân	%
Loại NK (n=144)	Hô hấp	132	91,7
Phác đồ kháng sinh	2 kháng sinh	121	86,4
	3 kháng sinh	19	13,6
	Tổng	140	100,0
Phác đồ 2 kháng sinh (amikacin + kháng sinh khác)	+ cephalosporin thế hệ III/IV	98	81,0
	+ betalactam khác	18	14,9
	+ kháng sinh khác	5	4,1
	Tổng	121	100,0

Nhận xét:

Tương tự như trong nhóm sử dụng amikacin hồi cứu, loại nhiễm khuẩn chính trong mẫu nghiên cứu là nhiễm khuẩn hô hấp, với phác đồ kháng sinh chủ yếu là phối hợp amikacin và cephalosporin thế hệ III, IV. Rất ít trường hợp kháng sinh khác (quinolon, fosfomycin) phối hợp với amikacin (4,1%).

3.2.2.2. Kết quả xét nghiệm vi khuẩn gây bệnh

- Kết quả phân lập vi khuẩn trong mẫu bệnh nhân nghiên cứu

Các chủng vi khuẩn phân lập được, tỷ lệ nhạy với amikacin và MIC₉₀ của các chủng vi khuẩn trong mẫu nghiên cứu được trình bày trong bảng 3.17. Trong nghiên cứu này, chỉ các chủng nhạy cảm với amikacin theo kết quả kháng sinh đồ mới được tiếp tục tiến hành làm MIC nên các MIC₉₀ được tính cho quần thể nhạy cảm.

Bảng 3.17. Đặc điểm về vi khuẩn trong mẫu bệnh nhân nghiên cứu tiền cứu

Loại vi khuẩn	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Nhạy với amikacin-n (%)	MIC ₉₀ (khoảng dao động) (µg/ml)*
<i>P.aeruginosa</i>	14	27,5	10 (71,4)	12 (2-12)
<i>K. pneumoniae</i>	8	15,7	7(87,5)	3 (2-3)
<i>Acinetobacter sp</i>	9	17,6	5 (55,5)	3(1-3)
<i>E.coli</i>	5	9,8	4 (80,0)	8 (1,5-8)
<i>Enterobacter sp</i>	3	5,9	3 (100,0)	4 (1,5-4)
<i>Proteus sp.</i>	2	3,9	1 (50,0)	3
<i>Citrobacter sp.</i>	2	3,9	1 (50,0)	2
<i>S. aureus</i>	7	13,7	4 (57,1)	4(3-4)
<i>Enterococcus sp</i>	1	2,0	-	-
Tổng	51	100,0	35 (68,6)	8 (1-12)

Ghi chú: * MIC thử với các chủng nhạy đã được xác định trước đó bằng bằng phương pháp khoan giấy).

Nhận xét:

- Trên 80% chủng vi khuẩn gây bệnh phân lập được từ mẫu nghiên cứu là các vi khuẩn Gr(-), mặc dù bệnh phẩm đưa đi xét nghiệm chủ yếu là bệnh phẩm đường hô hấp, cho thấy có khác biệt với các tác nhân gây nhiễm khuẩn cộng đồng .

- Trong số các chủng phân lập được, trực khuẩn mủ xanh, *K.pneumoniae*, *A.baumannii* và *E. coli* là các tác nhân phân lập được nhiều nhất và còn có tỷ lệ nhạy cảm khá cao. Tuy nhạy cảm, nhưng MIC của 2 chủng trong số 4 chủng trên lại khá cao (12 µg/ml và 8 µg/ml).

- Tác nhân Gr(+) điển hình nhất trong mẫu nghiên cứu là tụ cầu vàng. Một vi khuẩn Gr(+) khác thu được trong mẫu nghiên cứu là *Enterococcus*, không được làm MIC vì xét nghiệm độ nhạy cảm của amikacin trên chủng này không cho kết quả tin cậy và không có ý nghĩa dự báo hiệu quả trên lâm sàng.

- Mặc dù tỷ lệ nhạy cảm chung của quần thể vi khuẩn khá cao (>70%) nhưng MIC₉₀ của toàn bộ chủng vi khuẩn nhạy cảm trong mẫu nghiên cứu cũng khá cao (8mcg/ml).

- *Kết quả MIC của các vi khuẩn nhạy cảm trong các bệnh viện nghiên cứu*

Các vi khuẩn nhạy cảm với amikacin thu được từ các bệnh phẩm của bệnh nhân có chẩn đoán tương tự với mẫu nghiên cứu tiến cứu được xác định MIC và kết quả được trình bày ở bảng 3.18

Bảng 3.18. Đặc điểm về vi khuẩn tại các bệnh viện

Loại vi khuẩn	BV 108		BV BM		BV SP		BV TN	
	n	MIC ₉₀	n	MIC ₉₀	n	MIC ₉₀	n	MIC ₉₀
<i>P.aeruginosa</i>	5	3	6	12	5	4	7	4
<i>K. pneumoniae</i>	9	4	23	3	9	3	6	2
<i>Acinetobacter sp.</i>	-	-	3	3	1	3	1	1
<i>M.catarrhalis</i>	6	12	-	-	-	-	-	-
<i>E.coli</i>	5	2	7	8	8	4	9	2
<i>Enterobacter sp.</i>	-	-	10	3	1	3	3	1,5
<i>Proteus sp.</i>	-	-	-	-	1	3	2	3
<i>Citrobacter sp.</i>	-	-	-	-	-	-	2	2
<i>Serratia marcescens</i>	-	-	-	-	4	4	-	-
<i>S. aureus</i>	-	-	-	-	3	3	10	4
Tổng	25	8	49	8	32	4	41	3

Ghi chú: * MIC thử với các chủng nhạy (được xác định bằng bảng phương pháp khoan giấy).

Nhận xét:

- Các chủng vi khuẩn nhạy cảm tương tự với các chủng vi khuẩn trong mẫu bệnh nhân tiến cứu và tương tự với bệnh nhân hồi cứu.

- MIC₉₀ của quần thể chủng nhạy cảm khác biệt giữa các bệnh viện, trong đó 2 bệnh viện tuyến trung ương có MIC₉₀ của quần thể cao hơn so với 2 bệnh viện tuyến thành phố.

3.2.3. Đặc điểm về liều dùng và cách dùng amikacin

Các đặc điểm về đường dùng và cách dùng amikacin trong mẫu nghiên cứu được trình bày trong bảng 3.19.

Bảng 3.19. Liều dùng và cách dùng amikacin

Chỉ tiêu nghiên cứu		Số BN	Tỷ lệ (%)
Chế độ liều	500 mg x 1 lần/ngày	12	8,6
	750 mg x 1 lần/ngày	42	30,0
	1000 mg x 1 lần/ngày	86	61,4
	Tổng	140	100,0
Liều dùng 1 ngày (mg/kg/ngày)		17,7±4,2	
Đường dùng	Truyền TM	102	72,9
	Tiêm TM	6	4,3
	Tiêm bắp	32	22,8
	Tổng	140	100,0

Nhận xét:

- Trong mẫu tiền cứu, có 3 chế độ liều được sử dụng là những chế độ liều được sử dụng phổ biến nhất tại các bệnh viện nghiên cứu. Liều dùng tính theo cân nặng khá cao so với mức liều khuyến cáo (17,7 mg/kg so với liều cho bệnh nhân có chức năng thận bình thường là 15 mg/kg).

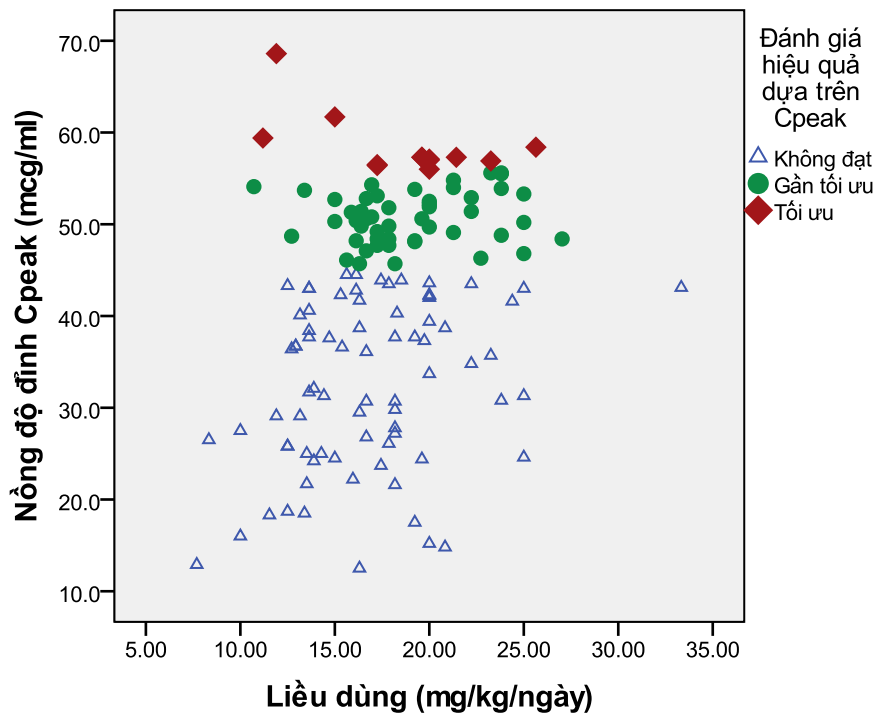
- Hai đường dùng chủ yếu là đường truyền tĩnh mạch quãng ngắn (73%) và đường tiêm bắp (23%).

3.2.4. Đánh giá hiệu quả sử dụng của amikacin

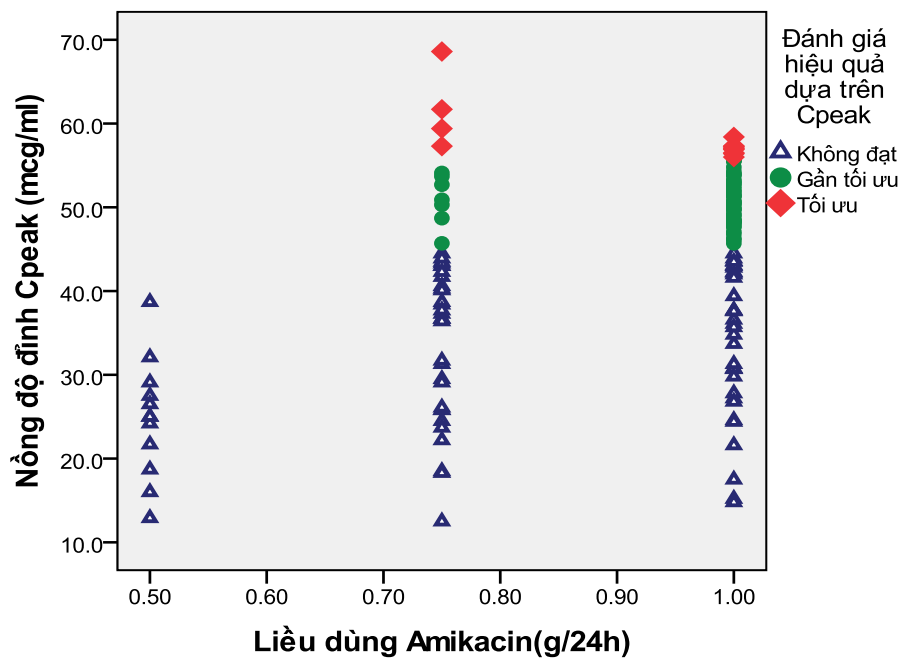
3.2.4.1. Đánh giá hiệu quả thông qua đánh giá nồng độ đỉnh của amikacin

- *Nồng độ đỉnh của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu:*

Nồng độ đỉnh của amikacin đo được trong 140 bệnh nhân được trình bày trong các hình 3.6, 3.7 và bảng 3.20. Do phụ thuộc vào liều dùng của thuốc và thể tích phân bố của thuốc trên bệnh nhân nên nồng độ đỉnh của thuốc được biểu diễn theo liều dùng như trong hình 3.6, 3.7



Hình 3.6. Phân bố nồng độ đỉnh của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu (theo liều dùng tính theo cân nặng)



Hình 3.7. Phân bố nồng độ đỉnh của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu (theo lượng thuốc dùng/ngày)

Bảng 3.20. Nồng độ đỉnh trung bình theo các mức liều và chế độ liều

Chế độ liều	Nồng độ đỉnh		p
	TB $\pm$ SD	Khoảng dao động	
500 mg x 1 lần/ngày	24,8 $\pm$ 7,0	12,9- 38,7	0,00
750 mg x 1 lần/ngày	39,3 $\pm$ 12,5*	12,5-68,6	
1000mg x 1 lần ngày	44,7 $\pm$ 10,6**	14,8-58,4	

Ghi chú: *, **: Các giá trị khác biệt với giá trị khác (kết quả của hậu kiểm Turkey)

Nhận xét hình 3.6, 3.7 và bảng 3.20:

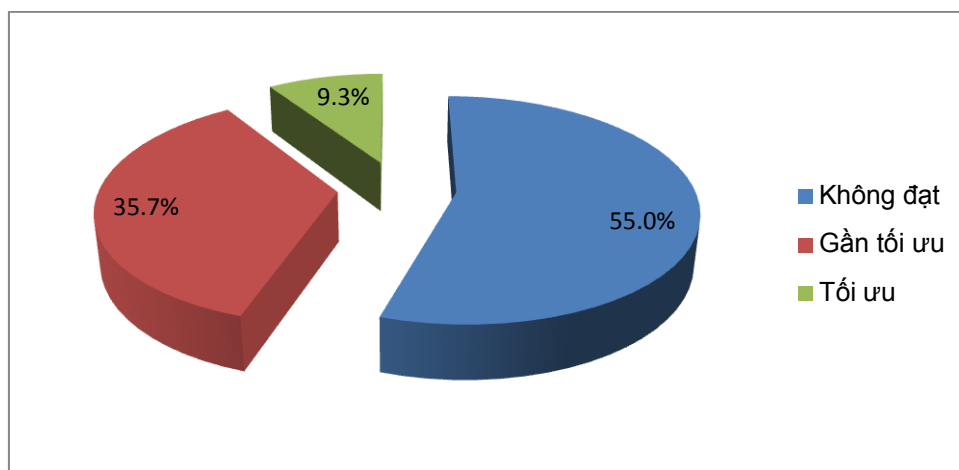
- Nồng độ đỉnh dao động lớn giữa các các thể trong cùng mức liều (liều theo ống hoặc liều theo cân nặng).
- Nồng độ đỉnh trung bình khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các chế độ liều, nồng độ đỉnh trung bình của nhóm liều 1000mg/lần cao nhất.

- *Đánh giá về nồng độ đỉnh:*

Tỷ lệ bệnh nhân trong toàn mẫu nghiên cứu đạt các mức nồng độ đỉnh được trình bày trong bảng 3.21 và hình 3.8.

Bảng 3.21. Tỷ lệ bệnh nhân đạt nồng độ đỉnh ở các mức liều dùng (mg/lần)

Đánh giá hiệu quả theo Cpeak	Các mức liều dùng –n(%)			Tổng
	500mg	750mg	1000mg	
Không đạt (Cpeak <45)	12 (100,0)	31 (73,8)	34 (39,5)	77 (55,0)
Gần tối ưu (45 ≤ Cpeak <56)	-	7 (16,7)	43 (50,0)	50 (35,7)
Tối ưu (56 ≤ Cpeak ≤ 75)	-	4 (9,5)	9 (10,5)	13 (9,3)
Tổng	12 (100,0)	42 (100,0)	86 (100,0)	140 (100,0)



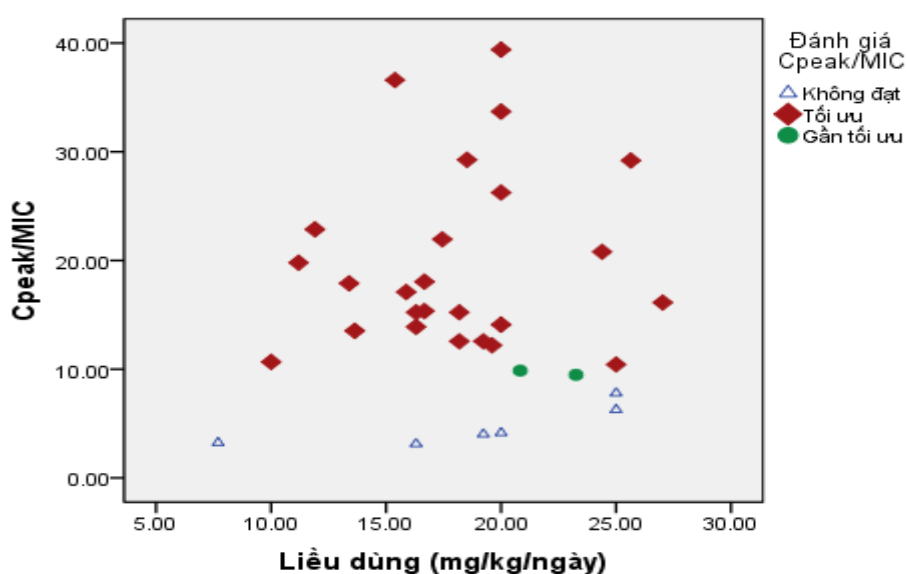
Hình 3.8. Đánh giá về nồng độ đỉnh của bệnh nhân trong toàn mẫu nghiên cứu

Nhận xét:

- Tỷ lệ bệnh nhân đạt nồng độ đỉnh ở ngưỡng tối ưu ($\geq 56 \mu\text{g/ml}$) rất thấp (9,3%) và 100% bệnh nhân dùng liều 500mg không đạt nồng độ đỉnh.
- Giữa các mức liều, tỷ lệ không đạt nồng độ đỉnh thấp nhất ở mức liều 1000mg.

3.2.4.2. Đánh giá hiệu quả thông qua đánh giá tỷ số $C_{\text{peak}}/\text{MIC}$

Sự phân bố tỷ số $C_{\text{peak}}/\text{MIC}$ của các bệnh nhân theo liều dùng được trình bày trong hình 3.9 và tỷ lệ bệnh nhân đạt được các mức $C_{\text{peak}}/\text{MIC}$ được trình bày trong bảng 3.22.



Hình 3.9. Tỷ số $C_{\text{peak}}/\text{MIC}$ của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Bảng 3.22. Tỷ lệ bệnh nhân đạt các mức Cpeak/MIC *

Đánh giá hiệu quả theo tỷ số Cpeak/MIC	Liều 500mg n (%)	Liều 750 mg- n (%)	Liều 1000mg n(%)	Nhóm BN dùng 1 lần/ngày- n(%)
Không đạt	1 (50,0)	1 (12,5)	4 (17,4)	6 (18,2)
Gần tối ưu		0	2 (8,7)	2 (6,1)
Tối ưu	1 (50,0)	7 (87,5)	17 (73,9)	25 (75,7)
Tổng	2 (100,0)	8 (100,0)	23 (100,0)	33 (100,0)

Ghi chú: *: xác định chỉ trong quần thể bệnh nhân có phân lập chủng vi khuẩn nhạy cảm.

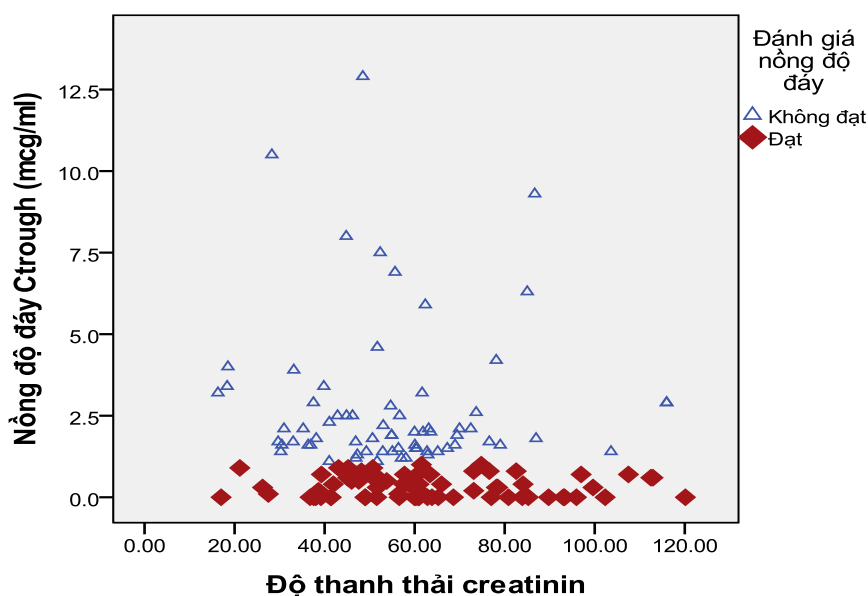
Nhận xét hình 3.9 và bảng 3.22:

- Trong nhóm bệnh nhân có kết quả kháng sinh đồ của vi khuẩn là nhạy cảm, vẫn có gần 20% bệnh nhân có thể không có đáp ứng lâm sàng phù hợp do không đạt được tỷ số PK/PD tối ưu.

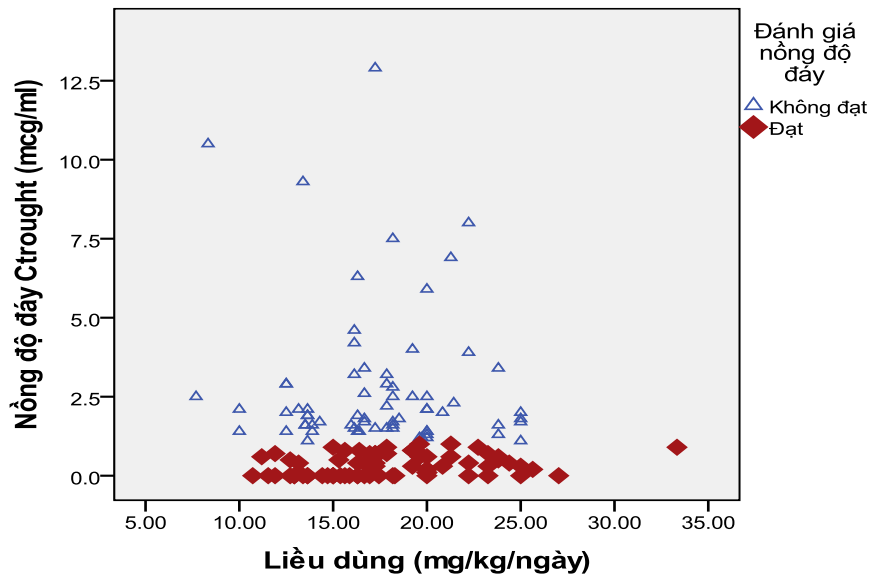
3.2.5. Đánh giá tính an toàn của amikacin

3.2.5.1. Đánh giá tính an toàn thông qua nồng độ đáy của amikacin

Sự phân bố nồng độ đáy của các bệnh nhân theo độ thanh thải creatinin và theo chế độ liều được trình bày trong hình 3.10, 3.11 và bảng 3.23.



Hình 3.10. Phân bố nồng độ đáy của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu theo độ thanh thải creatinin



Hình 3.11. Nồng độ đáy của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu theo liều dùng

Bảng 3.23. Tỷ lệ bệnh nhân đạt các mức nồng độ đáy theo các mức liều (mg/lần)

Đánh giá an toàn theo Ctrough	Các mức liều dùng – n(%)			Tổng
	500mg	750mg	1000mg	
Chế độ liều 1 lần /ngày				
Không đạt (Ctrough >1)	11 (91,7)	16 (38,1)	42 (48,8)	69 (49,3)
Đạt (Ctrough ≤ 1)	1 (8,3)	26 (61,9)	44 (51,2)	71 (50,7)
Tổng	12 (100,0)	42(100,0)	86 (100,0)	140 (100,0)

Nhận xét:

- Trong mẫu nghiên cứu, nồng độ đáy của thuốc đo được trên các bệnh nhân dùng chế độ liều 1 lần/ngày dao động từ 0-12,9 µg/ml (giá trị trung vị là 1,0 µg/ml).
- Tỷ lệ bệnh nhân đạt nồng độ đáy theo khuyến cáo chiếm một nửa tổng số bệnh nhân (50,7%).
- Tỷ lệ không đạt nồng độ đáy tối ưu khác biệt giữa các mức liều dùng nhưng không theo xu hướng tăng khi liều tăng. Tỷ lệ bệnh nhân không đạt nồng độ đáy tối ưu rất cao (91,7%) ở mức liều 500mg x1 lần/ngày.

3.2.5.2. *Đánh giá tính an toàn thông qua nồng độ creatinin huyết thanh*

Kết quả ghi nhận các bệnh nhân có sự cố trên thận do amikacin trong 140 bệnh nhân nghiên cứu được trình bày trong bảng 3.24.

**Bảng 3.24. Tỷ lệ bệnh nhân có ADE trên thận
(tăng nồng độ creatinin huyết thanh)**

		Số BN	Tần suất
Chế độ liều 1 lần/ngày	500mg (n=12)	0	0
	750mg (n= 42)	1	2,4
	1000mg (n=86)	7	8,1
Tổng (n=140)		8	5,7
Đạt ngưỡng tối ưu Ctrough	Đạt (n=71)	2	2,8
	Không đạt (n= 69)	6	8,7

Nhận xét:

- Tỷ lệ bệnh nhân có ADE trên thận (biểu hiện là tăng nồng độ creatinin huyết thanh) cao nhất ở nhóm bệnh nhân dùng liều 1000mg/ngày theo chế độ liều ODD và tỷ lệ này ở nhóm không đạt nồng độ đáy là 8,7% và ở nhóm đạt nồng độ đáy là 2,2%.

3.2.6. *Một số yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ đỉnh, khả năng không đạt ngưỡng tối ưu của nồng độ đỉnh, nồng độ đáy, Cpeak/MIC và tăng nồng độ creatinin huyết thanh*

3.2.6.1. *Ảnh hưởng của một số yếu tố về bệnh nhân và cách dùng thuốc*

- *Ảnh hưởng của một số yếu tố tới nồng độ đỉnh:*

Ảnh hưởng của các yếu tố như: tuổi, giới tính, nồng độ creatinin huyết thanh, liều dùng 1 lần tính theo cân nặng và đường dùng tới nồng độ đỉnh được đánh giá bằng cách xét ảnh hưởng của từng yếu tố trên nồng độ đỉnh và bằng phương pháp phân tích hồi quy đa biến cho biến liên tục (phân tích hồi quy tuyến tính). Hệ số trong phương trình hồi quy mô tả mối liên quan của các yếu tố này đến nồng độ đỉnh được trình bày trong bảng 3.25.

**Bảng 3.25. Phân tích hồi quy tuyến tính ảnh hưởng của các yếu tố
đến nồng độ đỉnh Cpeak**

Yếu tố	β	giá trị p	Khoảng tin cậy 95%	
			Giới hạn dưới	Giới hạn trên
β_0	14,339	0,028	1,591	27,086
Liều dùng 1 lần (mg/kg)	0,759	0,001	0,331	1,188
Đường truyền TM	14,87	0,000	10,65	19,08
Đường tiêm TM	11,94	0,012	2,70	21,19
Đường tiêm bắp	0 ^b	.	.	
Tuổi	0,071	0,163	-0,29	0,171
Creatinin huyết thanh	-0,12	0,656	-0,066	0,042
Giới tính nam	-1,608	0,373	-5,168	1,953
Giới tính nữ	0 ^b			

Ghi chú: Đường dùng tiêm bắp và giới tính nữ được quy định là 0, $R^2 = 0,368$, $R=0,61$

Nhận xét:

- Trong số các yếu tố kể trên, chỉ có các yếu tố: liều dùng một lần tính theo cân nặng và đường dùng của bệnh nhân là những yếu tố có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ đỉnh.

Phương trình hồi quy phản ánh mối liên quan giữa nồng độ đỉnh và 2 yếu tố này được mô tả như sau:

$$C_{peak} (\mu\text{g/ml}) = 14,339 + 0,759 \times \text{liều dùng 1 lần (mg/kg)} + 14,87 \times \text{đường dùng (truyền TM)} + 11,94 \times \text{đường dùng (tiêm TM)} + 0 \times \text{đường dùng (tiêm bắp)}$$

Theo phương trình này: - Nếu không thay đổi các yếu tố khác, thì khi liều dùng 1 lần (tính theo cân nặng của bệnh nhân) cao hơn 1 mg/kg, nồng độ đỉnh có giá trị cao hơn trung bình là 0,759 $\mu\text{g/ml}$.

- Nếu không thay đổi các yếu tố khác, thì khi bệnh nhân sử dụng đường truyền tĩnh mạch, nồng độ đỉnh cao hơn so với đường tiêm bắp trung bình là 14,87 $\mu\text{g/ml}$.

- Nếu không thay đổi các yếu tố khác, thì bệnh nhân sử dụng đường tiêm tĩnh mạch có nồng độ đỉnh cao hơn so với đường tiêm bắp, trung bình là 11,94 $\mu\text{g/ml}$.

Tuy nhiên, phương trình hồi quy này có hệ số tương quan thấp, do vậy, khả năng dự báo của phương trình không cao.

-Ảnh hưởng của một số yếu tố đến khả năng đạt các ngưỡng đánh giá nồng độ đỉnh:

Khả năng đạt được các mức nồng độ đỉnh dưới ảnh hưởng của một số yếu tố: liều dùng 1 lần (liều tính theo cân nặng), đường dùng, tuổi, giới tính, nồng độ creatinin huyết thanh của bệnh nhân, được đánh giá bằng phương pháp phân tích hồi quy logistic. Kết quả cho thấy, trong số các yếu tố đưa vào phân tích, các yếu tố: đường dùng thuốc, liều dùng 1 lần (tính theo cân nặng của bệnh nhân) có ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến khả năng đạt giá trị nồng độ đỉnh ở mức tối ưu và gần tối ưu. Các hệ số được trình bày trong bảng 3.26

Bảng 3.26. Phân tích hồi quy logistic ảnh hưởng của các yếu tố đến khả năng đạt các mức nồng độ đỉnh

So sánh	Yếu tố	B	p	EXP β (OR)
Cpeak “gần tối ưu +tối ưu” so với “không đạt”	Liều dùng (mg/kg/lần)	0.118	0,028	1,125
	Nồng độ creatinin HT ($\mu\text{mol/L}$)	-0,018	0,058	0,982
	Tuổi (năm)	0,012	0,299	1,012
	Giới tính (nam)	0,317	0,450	1,373
	Giới tính nữ	0 ^b	.	.
	Đường dùng tĩnh mạch	2,534	0,000	12,601
	Đường dùng tiêm bắp	0 ^b	.	.

Ghi chú: ^b: giá trị đối chiếu (giá trị β ngầm định là 0)

Nhận xét: Với các thông số như trên bảng, có thể nhận định là:

- Nếu các yếu tố khác không thay đổi, khi liều dùng 1 lần cao hơn 1 mg/kg thì tỷ suất (Odd) đạt mức nồng độ đỉnh ở mức “gần tối ưu” và “tối ưu” so với mức “không đạt” cao hơn 1,13 lần.

- Nếu các yếu tố khác không thay đổi, khi dùng đường tĩnh mạch thì tỷ suất (Odd) đạt mức nồng độ đỉnh ở mức “gần tối ưu” và “tối ưu” so với mức nồng độ đỉnh ở mức “không đạt” cao hơn trung bình 12,6 lần so với đường tiêm bắp.

Như vậy, khả năng đạt nồng độ đỉnh cao hơn khi bệnh nhân dùng liều cao hơn và khi dùng đường tĩnh mạch (tiêm hoặc truyền tĩnh mạch).

- Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến khả năng đạt/không đạt nồng độ đáy tối ưu và khả năng ghi nhận bệnh án có ADE trên thận.

Kết quả phân tích hồi quy logistic về ảnh hưởng của các biến tuổi, giới, nồng độ creatinin huyết thanh ban đầu, liều dùng đến khả năng đạt/không đạt nồng độ đáy tối

ưu và phân tích ảnh hưởng của tuổi, giới, nồng độ creatinin huyết thanh ban đầu, liều dùng và đạt/không đạt nồng độ đáy đến khả năng bị tăng nồng độ creatinin huyết thanh được trình bày trong bảng 3.27.

Bảng 3.27. Phân tích hồi quy logistic ảnh hưởng của các yếu tố đến khả năng đạt các mức nồng độ đáy, có ADE trên thận

So sánh	Yếu tố	β	p	EXP β (OR)
C _{trough} “đạt” so với “không đạt” nồng độ tối ưu	Tuổi (năm)	0,018	0,088	1,018
	Nồng độ creatinin HT ($\mu\text{mol/L}$)	0,004	0,432	1,004
	Liều dùng (mg/kg/lần)	-0,039	0,363	0,961
	Giới tính (nam)	0,048	0,895	1,049
	Giới tính nữ	0 ^b		
Bệnh án “có ADE trên thận” so với “không có”	Tuổi (năm)	-0,008	0,735	0,992
	Nồng độ creatinin HT ($\mu\text{mol/L}$)	-0,090	0,140	0,914
	Liều dùng (mg/kg/lần)	0,321	0,010	1,378
	Giới tính (nam)	1,083	0,257	2,953
	Giới tính nữ	0 ^b		
	C_{trough} “không đạt”	2,782	0,027	16,144
	C _{trough} “đạt”	0 ^b		

Nhận xét:

- Như vậy có thể nhận định là trên các bệnh nhân dùng chế độ liều 1 lần/ngày, không nhận diện được các yếu tố nguy cơ gây ra tăng nồng độ đáy, do vậy rất khó dự báo được khả năng không đạt nồng độ đáy nếu chỉ dựa vào đặc điểm bệnh nhân và đặc điểm dùng thuốc.

- Khi xét các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng có ADE trên thận: có hai yếu tố có ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê là liều dùng tính theo cân nặng và khả năng không đạt nồng độ đáy. Theo đó, khi tăng liều lên 1 mg/kg/lần, tỷ suất bệnh án “có ADE trên thận” cao hơn 1,38 lần và khi nồng độ đáy ở mức “không đạt”, tỷ suất có ADE trên thận cao hơn 16 lần so với tỷ suất bệnh án “không có ADE trên thận”.

3.2.6.2. Phân tích các yếu tố liên quan đến vi khuẩn học

Hình ảnh vi khuẩn phân lập có khác biệt giữa các bệnh viện và mức độ nhạy cảm cũng như giá trị MIC của vi khuẩn phân lập tại từng bệnh viện là một yếu tố quan trọng trong đánh giá khả năng đạt chỉ số Cpeak/MIC của bệnh nhân.

Từ kết quả bảng 3.17, giá trị MIC của các vi khuẩn nhạy cảm với amikacin phân lập được tại các bệnh viện được đưa vào để phân tích các chỉ số PK/PD và phân loại thành các mức tối ưu, gần tối ưu và không đạt trên các bệnh nhân dùng liều 1 lần/ngày theo tiêu chí:

- Các bệnh nhân có phân lập được các chủng vi khuẩn nhạy cảm và có giá trị MIC: sử dụng chỉ số Cpeak/MIC thực tế của bệnh nhân để phân loại.
- Các bệnh nhân phân lập vi khuẩn kháng hoặc trung gian với kháng sinh amikacin: Phân loại thành không đạt.
- Các bệnh nhân không phân lập được vi khuẩn: sử dụng MIC₉₀ quần thể để tính tỷ số Cpeak/MIC.

Kết quả phân loại các giá trị Cpeak/MIC được trình bày trong bảng 3.28.

Bảng 3.28. Khả năng đạt chỉ số PK/PD theo MIC của vi khuẩn phân lập từ bệnh nhân và MIC quần thể vi khuẩn ở từng bệnh viện trên bệnh nhân dùng ODD

Cpeak/MIC	108	BM	SP	TN	p
Không đạt	9 (90,0)	53 (88,3)	14 (35,0)	9 (30,0)	0,00
Gần tối ưu	0 (0,0)	1 (1,7)	6 (15,0)	3 (10,0)	
Tối ưu	1 (10,0)	6 (10,0)	20 (50,0)	18 (60,0)	
Tổng	10 (100,0)	60 (100,0)	40 (100,0)	30 (100,0)	

Ghi chú: So sánh thống kê giữa nhóm không đạt và tối ưu+ gần tối ưu

Nhận xét:

- Do MIC₉₀ của quần thể khác nhau nên tỷ lệ bệnh nhân đạt được mức tối ưu và gần tối ưu của chỉ số PK/PD cũng khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các bệnh viện. Tỷ lệ này khá cao tại bệnh viện Thanh Nhàn và Saint Paul (70% và 65%), nhưng rất thấp ở bệnh viện 108 và Bạch Mai (10% và 11%).

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. BÀN LUẬN VỀ ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

Một số nghiên cứu đã báo cáo nhiều yếu tố nguy cơ đối với độc tính của aminoglycosid nói chung và amikacin nói riêng như tuổi cao, tình trạng suy thận, giảm thể tích tuần hoàn, tình trạng sốc, béo phì, thời gian điều trị kéo dài, sử dụng đồng thời với các thuốc có độc tính trên thận... Đặc biệt, một phân tích hồi quy logistic đa biến trên 1489 bệnh nhân cũng cho thấy nồng độ đáy cao, sử dụng đồng thời với một số kháng sinh, tuổi cao, giới tính nam, tình trạng giảm albumin, thời gian điều trị kéo dài là những yếu tố nguy cơ độc lập đáng kể của tình trạng giảm chức năng thận do aminoglycosid [38]. Do vậy, việc khảo sát một số đặc điểm của quần thể bệnh nhân liên quan đến việc sử dụng kháng sinh amikacin đã được đề cập đến trong đề tài.

4.1.1. Bàn luận về đặc điểm chung của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Trong mẫu nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân sử dụng amikacin cần lưu ý trong giám sát trong điều trị (người cao tuổi, suy giảm chức năng thận và thời gian sử dụng aminoglycosid dài > 7 ngày) khá cao.

- Tỷ lệ người cao tuổi trong mẫu bệnh nhân nghiên cứu khá cao.

Trong nghiên cứu hồi cứu, tuổi trung bình của các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu cao ở bệnh viện 108 và Thanh Nhàn (66 tuổi). Tại hai bệnh viện này, tỷ lệ bệnh nhân > 60 tuổi cũng chiếm tỷ lệ lớn (76% ở BV 108; 70% ở BV Thanh Nhàn). Tỷ lệ bệnh nhân > 60 tuổi cũng khá cao ở BV Bạch Mai (46%) và bệnh viện Saint Paul (35%). Trong nghiên cứu tiến cứu: tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân cũng khá cao (60 tuổi).

Đặc điểm này cũng tương đồng với các bệnh nhân trong các nghiên cứu tiến hành trước đây tại bệnh viện Bạch Mai [86]

Các bệnh nhân người cao tuổi là đối tượng mà hệ miễn dịch của cơ thể thường bị suy giảm, thường mắc nhiều bệnh, chủ yếu là các bệnh mạn tính, phải nhiều lần ra vào điều trị tại bệnh viện nên có nguy cơ cao mắc các bệnh nhiễm khuẩn. Đây cũng là đối tượng có sự suy giảm chức năng gan thận, dùng nhiều thuốc đồng thời và do vậy có thể ảnh hưởng đến dược động học của aminoglycosid. Tuổi cao cũng là yếu tố nguy

cơ cho độc tính trên thận và trên tai được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu.[38],[89],[110]

- Thời gian sử dụng amikacin khá dài. Trong nghiên cứu hồi cứu thời gian sử dụng amikacin trung bình trên 7 ngày; >70% bệnh nhân sử dụng thuốc ở các bệnh viện có thời gian sử dụng >7 ngày, đặc biệt, ở bệnh viện Bạch Mai và bệnh viện Thanh nhân, tỷ lệ bệnh nhân có thời gian điều trị amikacin >14 ngày khá lớn (18%). Trong nghiên cứu tiền cứu, thời gian sử dụng amikacin trung bình là 11 ngày. Việc dùng các thuốc aminoglycosid trên 7 ngày sẽ làm tăng nguy cơ độc trên thận và thính giác và cần phải giám sát chặt chẽ chức năng thận cũng như đo nồng độ thuốc trong máu [100]. Một nghiên cứu trên 249 bệnh nhân sử dụng gentamicin và amikacin tại Israel cũng cho thấy thời gian sử dụng amikacin trên 11 ngày có nguy cơ bị suy thận do thuốc cao hơn [92]. Một nghiên cứu khác cũng cho thấy các bệnh nhân có thời gian sử dụng thuốc dài hơn 10 ngày có nguy cơ bị độc tính trên tai cao hơn [110]. Hơn nữa, nhiều báo cáo cũng cho thấy độc tính trên tai (giảm thính lực) có thể xuất hiện sau khi bắt đầu sử dụng thuốc trung bình 9,2 ngày [54].

Ở nồng độ điều trị, aminoglycosid có tác dụng với vi khuẩn nhạy cảm trong vòng 1 đến 2 ngày. Do đó nếu đáp ứng lâm sàng không xuất hiện trong 3 đến 5 ngày thì nên xem xét độ nhạy cảm của vi khuẩn hoặc phải thay đổi liều để đạt được nồng độ điều trị [68].

4.1.2. Bàn về đặc điểm chức năng thận

Chức năng thận (đánh giá thông qua độ thanh thải creatinin) là một trong những chỉ số quan trọng nhất cần giám sát khi sử dụng amikacin do nhóm kháng sinh này có độc tính trên thận. Hơn nữa, chỉ số này cũng cần để tính liều dùng hoặc giãn khoảng cách đưa thuốc khi bệnh nhân có giảm chức năng thận. Chức năng thận của bệnh nhân tính qua độ thanh thải creatinin là chỉ số được khuyến cáo trong các tài liệu hướng dẫn sử dụng amikacin và do vậy được khảo sát trong mẫu nghiên cứu. Tuy nhiên trong bệnh án, chỉ số cân nặng của người bệnh không được ghi chép đầy đủ nên cả chức năng thận theo nồng độ creatinin huyết thanh và độ thanh thải creatinin (ngoại suy từ phương trình Cockcroft & Gault) được xem xét

- Tỷ lệ bệnh nhân suy giảm chức năng thận tính theo độ thanh thải creatinin ($\text{Clcr} < 80 \text{ ml/phút}$) là rất cao. Trong nghiên cứu hồi cứu, trên 95% bệnh nhân ở bệnh viện 108 và bệnh viện Thanh Nhân có giảm chức năng thận, tỷ lệ này cũng chiếm trên 70% tại bệnh viện Bạch Mai và $>60\%$ tại bệnh viện Saint Paul. Trong nghiên cứu tiền cứu, $>80\%$ bệnh nhân cũng giảm chức năng thận. Điều này cũng tương đồng với các nghiên cứu được thực hiện trước đó [16], [17], [86], và cho thấy bệnh nhân được chỉ định amikacin có chức năng thận giảm là khá phổ biến. Vì vậy, việc sử dụng tiếp tục amikacin trên những bệnh nhân này đòi hỏi sự giám sát thận trọng về liều và chức năng thận do đây là những kháng sinh thải trừ hoàn toàn và có độc tính trên thận.

Chức năng thận tính theo độ thanh thải creatinin là thông số cần thiết để thiết lập chế độ liều cho bệnh nhân. Các tài liệu về sử dụng kháng sinh đều quy định cách tính liều theo chỉ số này. Tuy nhiên, khi nghiên cứu hồi cứu, do trong nhiều bệnh án không ghi rõ cân nặng, nên chức năng thận tính theo độ thanh thải creatinin (ngoại suy từ phương trình Cockcroft & Gault) chỉ tính được trên khoảng 1/3 số bệnh án và do vậy chức năng thận tính theo nồng độ creatinin huyết thanh được xem xét. Nếu căn cứ vào chỉ số sinh hóa này, tỷ lệ bệnh nhân suy giảm chức năng thận (có nồng độ creatinin huyết thanh cao hơn giá trị tham khảo) lại thấp hơn khi so với việc tính độ thanh thải creatinin. Căn cứ vào nồng độ creatinin huyết thanh, chỉ có khoảng 21% bệnh nhân ở BV 108; 14% bệnh nhân ở BV Bạch Mai, 32% bệnh nhân ở Saint Paul và 52% bệnh nhân ở Thanh Nhân có suy giảm chức năng thận. Trong nhóm tiền cứu cũng chỉ có 20% bệnh nhân có nồng độ creatinin cao hơn ngưỡng tham khảo. Điều này cho thấy, có nhiều bệnh nhân mặc dù nồng độ creatinin huyết thanh vẫn nằm trong giới hạn, nhưng thực ra đã có giảm chức năng thận.

Cần lưu ý rằng nồng độ creatinin huyết thanh là một thông số xét nghiệm thường quy của bệnh lý thận, phản ánh cả tốc độ tạo thành creatinin (đầu vào) và tốc độ thải trừ qua thận (đầu ra) của creatinin và do vậy phụ thuộc cả vào khối lượng cơ của từng cá thể. Ở người cao tuổi, nồng độ creatinin có thể thấp do khối lượng cơ giảm. Do vậy, chỉ số này đơn độc không phản ánh đầy đủ chức năng thận và hiện nay thuật ngữ “creatinin bất thường” không được chấp thuận rộng rãi do nó còn phụ thuộc vào tuổi, giới, chủng tộc. Sử dụng công thức Cockcroft & Gaul để ước đoán tốc độ lọc

cầu thận, cho dù chưa phải là biện pháp tối ưu so với một số công thức khác để đánh giá chức năng thận, nhưng lại thường được sử dụng trên lâm sàng để tính toán và hiệu chỉnh liều dùng của thuốc. Như vậy, các thầy thuốc lâm sàng cần lưu ý sử dụng công thức này để làm cơ sở tính toán liều dùng cho bệnh nhân [52].

Các đặc điểm chung của bệnh nhân như tuổi, giới, chức năng thận, thời gian sử dụng aminoglycosid khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các bệnh viện, tùy thuộc vào đối tượng điều trị đặc thù của từng cơ sở điều trị, trong đó bệnh nhân của bệnh viện Saint Paul ở lứa tuổi trẻ hơn và cân nặng cao hơn bệnh nhân ở các bệnh viện khác.

4.2. BÀN LUẬN VỀ ĐẶC ĐIỂM BỆNH LÝ NHIỄM KHUẨN

4.2.1. Về bệnh lý nhiễm khuẩn của các bệnh nhân

- Nhiễm khuẩn hô hấp là chỉ định chính của amikacin trong các bệnh viện nghiên cứu.

Trong nghiên cứu hồi cứu: nhiễm khuẩn hô hấp chiếm tỷ lệ rất cao (85% ở BV 108 và BV Bạch Mai, tại BV Saint Paul và Thanh Nhàn lần lượt là 91% và 89%).

Các bệnh lý nhiễm khuẩn hô hấp thường gặp là viêm phế quản, hen phế quản bội nhiễm, viêm phổi, đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, tràn dịch màng phổi và giãn phế quản bội nhiễm. Trong nhóm nghiên cứu tiến cứu, nhiễm khuẩn hô hấp cũng chiếm 91,7% số bệnh nhân.

Các chỉ định khác gồm có nhiễm khuẩn da-cơ-khớp, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn tiết niệu và nhiễm trùng vết mổ chiếm tỷ lệ nhỏ. Các chỉ định này nhìn chung phù hợp với các hướng dẫn sử dụng aminoglycosid và hướng dẫn điều trị theo kinh nghiệm của Việt Nam [2], [3], [4],

Kết quả khảo sát này cũng tương tự với một số nghiên cứu tiến hành trên nhóm bệnh nhân sử dụng aminoglycosid tại bệnh viện Bạch Mai. [16],[86].

Tuy nhiên, trong các tài liệu nước ngoài, aminoglycosid nói chung và amikacin nói riêng được chỉ định chính cho các trường hợp nhiễm hoặc nghi ngờ nhiễm vi khuẩn Gram (-) như nhiễm khuẩn ổ bụng, nhiễm khuẩn tiết niệu phức tạp (bao gồm cả viêm đài bể thận), viêm phổi bệnh viện, nhiễm khuẩn xương khớp, nhiễm khuẩn hậu phẫu. [41],[100],. Những trường hợp nhiễm khuẩn hô hấp không phải là chỉ định chính

của amikacin, trừ khi đó là các trường hợp nhiễm khuẩn bệnh viện hoặc là nhiễm khuẩn nặng có nghi ngờ nhiễm vi khuẩn Gram (-). Do vậy, các bệnh viện cần xem xét xây dựng quy trình dùng kháng sinh này, cân nhắc lại một số chỉ định của kháng sinh amikacin trên nhiễm khuẩn hô hấp.

4.2.2. Bàn luận về xét nghiệm vi khuẩn gây bệnh

4.2.2.1. Xét nghiệm tìm vi sinh vật gây bệnh trong nghiên cứu hồi cứu

Xét nghiệm tìm vi khuẩn gây bệnh là biện pháp chính xác nhất để xác định căn nguyên gây bệnh và cần được tiến hành trên các bệnh nhân sử dụng amikacin. Do vậy đặc điểm vi khuẩn học trong mẫu nghiên cứu được khảo sát và kết quả cho thấy tỷ lệ bệnh nhân sử dụng amikacin được làm xét nghiệm vi khuẩn nhìn chung còn thấp. Hai bệnh viện có tỷ lệ bệnh nhân có làm xét nghiệm vi khuẩn cao nhất là BV Bạch Mai, và ở BV 108 nhưng cũng chỉ đạt 60,3% và 54,4%; còn ở BV Saint Paul tỷ lệ bệnh nhân làm xét nghiệm rất thấp (4,1%).

- Tỷ lệ bệnh nhân làm xét nghiệm vi khuẩn và số mẫu cấy vi khuẩn khác biệt lớn giữa các bệnh viện; và ở hai bệnh viện tuyến trung ương nhiều hơn hai bệnh viện tuyến thành phố. Lượng mẫu cấy ở BV 108 và Bạch Mai khá lớn (lần lượt là 0,79 mẫu/BN và 1,0 mẫu cấy/BN) cao hơn nhiều so với BV Thanh Nhàn và BV Saint Paul (lần lượt là 0,35 mẫu/BN và 0,04 mẫu/BN). Điều này có thể do bác sỹ tại BV Thanh Nhàn và BV Saint Paul chưa có thói quen gửi mẫu làm xét nghiệm vi sinh vật và có thể do khả năng của phòng xét nghiệm vi sinh. Tại bệnh viện Saint Paul, bệnh phẩm xét nghiệm đường hô hấp chủ yếu là dịch phế quản, bệnh phẩm là đờm (loại bệnh phẩm cần kỹ thuật cấy đếm) hầu như rất ít.

Trong các hướng dẫn sử dụng thuốc, aminoglycosid được chỉ định cho các trường hợp nhiễm khuẩn do các vi khuẩn nhạy cảm (chủ yếu là các vi khuẩn Gr(-) thường gây nhiễm trùng bệnh viện) hoặc trong các trường hợp điều trị theo kinh nghiệm trong các nhiễm khuẩn nặng nghi do trực khuẩn Gr(-) như ap-xe phổi, đợt cấp COPD nặng, viêm phổi nặng/ viêm phổi bệnh viện, tràn dịch, tràn mủ màng phổi, các nhiễm khuẩn ổ bụng,...[3],[4] Trong các trường hợp này, sử dụng kháng sinh kinh nghiệm luôn phải kết hợp với xét nghiệm tìm vi khuẩn gây bệnh. Kết quả của các xét nghiệm này sẽ có giá trị giúp các bác sỹ lâm sàng điều chỉnh lại phác đồ kháng sinh sử

dụng trên bệnh nhân, đồng thời cơ sở dữ liệu về mức độ nhạy cảm với kháng sinh của các vi khuẩn gây bệnh sẽ giúp bệnh viện xây dựng hoặc điều chỉnh các phác đồ điều trị theo kinh nghiệm trong tương lai phù hợp với tình hình vi khuẩn tại bệnh viện. Như vậy, việc lấy mẫu bệnh phẩm để làm xét nghiệm vi khuẩn được khuyến cáo áp dụng trên tất cả các bệnh nhân sử dụng amikacin [2],[79]. Hơn thế nữa, với các kháng sinh aminoglycosid, vi khuẩn Gr (-) có thể xuất hiện kháng thuốc thích nghi trong quá trình điều trị. Đây là loại kháng thuốc xuất hiện tạm thời, có khả năng mất đi khi vi khuẩn có một giai đoạn không tiếp xúc với thuốc (khoảng vài giờ), nhưng có tỷ lệ gia tăng trong quá trình điều trị kéo dài. Do vậy, với các trường hợp nhiễm khuẩn nặng, cần điều trị amikacin dài hơn so với liệu trình thông thường, và đặc biệt là trên bệnh nhân có đáp ứng chậm sau một giai đoạn đáp ứng ban đầu thì cần tiếp tục lấy mẫu xét nghiệm vi khuẩn trong quá trình điều trị. [67],[112] Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh nhân được xét nghiệm vi khuẩn nhìn chung còn chưa cao, đặc biệt là ở bệnh viện Thanh Nhàn và Saint Paul. Do vậy, các bệnh viện cần tiến hành tuyên truyền về tầm quan trọng của các xét nghiệm vi sinh vật khi sử dụng các kháng sinh amikacin nói riêng và các kháng sinh dự trữ nói chung, nhằm nâng cao tỷ lệ bệnh nhân được xét nghiệm vi khuẩn.

- Loại bệnh phẩm được làm xét nghiệm nhìn chung phù hợp với bệnh lý nhiễm khuẩn trong mẫu nghiên cứu; tỷ lệ bệnh phẩm đường hô hấp cao nhất, tương ứng với tỷ lệ nhiễm khuẩn hô hấp. Ngoài ra bệnh phẩm máu chiếm tỷ trọng khá lớn ở bệnh viện Bạch Mai (20,9%) phản ánh tình trạng bệnh nhiễm khuẩn trên bệnh nhân ở đây có thể diễn biến phức tạp, nhiều bệnh nhân được cấy đồng thời nhiều loại bệnh phẩm. Trong khi đó, tỷ trọng mẫu cấy máu cao tại bệnh viện Saint Paul trên nền số lượng mẫu cấy thấp có thể do bác sỹ mới chỉ quan tâm làm xét nghiệm vi sinh khi tình trạng bệnh nhân rất nặng.

- Tỷ lệ mẫu cấy có kết quả dương tính khác biệt lớn giữa các cơ sở điều trị. Nhìn chung, tỷ lệ cấy dương tính cao nhất ở bệnh viện 108 và thấp nhất ở bệnh viện Saint Paul, có thể do bệnh phẩm cấy chủ yếu ở Saint Paul là máu – loại bệnh phẩm có tỷ lệ cấy âm tính cao. Ở BV Bạch Mai, tỷ lệ xét nghiệm vi khuẩn âm tính khá cao (75,9%), có thể do đây là bệnh viện tuyến cuối, nơi nhận bệnh nhân chuyển viện

hiều. Những bệnh nhân này thường đã dùng kháng sinh trước khi nhập viện và yếu tố này làm giảm khả năng phát hiện vi khuẩn.

- Loại vi khuẩn gây bệnh chủ yếu phân lập được từ các bệnh viện là các vi khuẩn Gr(-). Tỷ lệ vi khuẩn Gr (-) phân lập được tại bệnh viện 3 bệnh viện 108, Bạch Mai và BV Thanh Nhân là khoảng 70%. *Candida* cũng là tác nhân gây bệnh quan trọng tại cả 3 bệnh viện này, chiếm tỷ lệ 17,6% ở BV 108, 19% ở BV Bạch Mai và 7% ở Thanh Nhân. Tỷ lệ các cầu khuẩn Gr(+) chiếm tỷ lệ thấp ở các bệnh viện, trong đó quan trọng nhất là tụ cầu vàng. Tuy tỷ lệ vi khuẩn Gr(-) đều cao ở các bệnh viện nhưng có sự khác biệt giữa bệnh viện 108 và 2 bệnh viện còn lại. Tại BV 108, *Moraxella catarrhalis* là tác nhân gây bệnh quan trọng nhất (21%), trong khi vi khuẩn này không gặp ở BV Bạch Mai và BV Thanh Nhân. Đây là cầu khuẩn Gr(-) có mặt trong hệ vi khuẩn thường trú tại đường hô hấp và là tác nhân gây bệnh nhiễm khuẩn hô hấp trong cộng đồng, thường gặp trên đối tượng người cao tuổi, suy dinh dưỡng [68]. Gần đây, vi khuẩn này được cho là có tỷ lệ kháng penicillin cao do tiết men betalactamase, tuy nhiên vẫn có đáp ứng tốt với các cephalosporin thế hệ II hoặc thế hệ III. Aminoglycosid tuy có phổ tác dụng trên vi khuẩn này nhưng không phải là kháng sinh ưu tiên lựa chọn. Bên cạnh *Moraxella catarrhalis*, tỷ lệ cầu khuẩn Gr(+) phân lập được ở BV 108 chiếm tỷ lệ cao hơn hai bệnh viện còn lại trong đó liên cầu là vi khuẩn chủ yếu. Sự có mặt của hai vi khuẩn này với tỷ lệ khá cao, cho thấy các nhiễm khuẩn hô hấp ở BV 108 có thể là các nhiễm khuẩn cộng đồng hoặc do việc lấy mẫu bệnh phẩm chưa đúng phương pháp, để lẫn các tạp khuẩn. Tại bệnh viện 108, kết quả cấy vi khuẩn càng khẳng định cho thấy bệnh viện cần xem lại việc chỉ định kháng sinh amikacin cho các trường hợp nhiễm khuẩn hô hấp theo hướng khu trú chỉ định.

- Hình ảnh vi khuẩn ở BV Bạch Mai và BV Thanh Nhân bao gồm chủ yếu là các trực khuẩn Gr(-) thường gây nhiễm khuẩn bệnh viện và là chỉ định điều trị chính của aminoglycosid: *Acinetobacter* sp (chủ yếu là *Acinetobacter baumannii*), *P.aeruginosa*, *Enterobacter* sp và *K. pneumoniae* cho dù bệnh phẩm chính là bệnh phẩm đường hô hấp. Điều này có thể là do bệnh nhân tại BV Bạch Mai là những bệnh nhân nặng, nhiều bệnh nhân chuyển tuyến điều trị nên có thể đã mắc vi khuẩn từ bệnh viện khác, còn tại BV Thanh Nhân, những bệnh nhân dùng amikacin có xét nghiệm vi

khuẩn chủ yếu nằm ở khoa Hồi sức tích cực, nên bệnh nhân điều trị dài ngày, có thể có nhiễm trùng bệnh viện.

Như vậy, có thể nói tại bệnh viện Bạch Mai và BV Thanh Nhân, vi khuẩn gây bệnh phân lập được là phù hợp với việc sử dụng của amikacin.

Nhiều nghiên cứu cho thấy vi khuẩn Gram (-) là tác nhân gây bệnh quan trọng phân lập được trong bệnh viện. Nghiên cứu của tác giả Lee và cộng sự năm 2011 trên 142.107 chủng từ 24 bệnh viện và 68.391 chủng từ 2 phòng thí nghiệm tại Hàn Quốc cho thấy 3 /5 chủng vi khuẩn phân lập được nhiều nhất từ bệnh viện là trực khuẩn Gr (-): *E. coli* (21,1%), *P. aeruginosa* (9,7%), và *K. pneumoniae* (9,4%) và 3 chủng nhiều nhất từ phòng thí nghiệm cũng là *E. coli* (26,8%), *P. aeruginosa* (18,1%), *K. pneumoniae* (11,7%). Hơn nữa, các chủng *P. aeruginosa* và *A. baumannii* có xu hướng gia tăng tính kháng với amikacin với tỷ lệ kháng của *A. baumannii* với amikacin là 48% năm 2009.[73] . Ở Việt Nam, báo cáo hoạt động theo dõi sự đề kháng kháng sinh của vi khuẩn gây bệnh thường gặp 6 tháng đầu năm 2006 từ 10 bệnh viện lớn cũng cho các kết quả tương tự, với 6 loại vi khuẩn thường gặp nhất là: *Klebsiella* spp. (17,8%), *E.coli* (16,0%), *Acinetobacter* spp. (12,2%), *P.aeruginosa* (11,5%), *S.aureus* (9,8%), *Enterococcus* spp. (4,4%) [20]. Các kết quả tương tự cũng thu được từ các nghiên cứu khác ở các bệnh viện tại Việt Nam [15] [19].

4.2.2.2. Vi khuẩn gây bệnh trong nghiên cứu tiến cứu

Trong 140 bệnh nhân trong nghiên cứu tiến cứu, 51 chủng vi khuẩn được phân lập, trong đó gần 70% chủng nhạy cảm với amikacin. Hình ảnh vi khuẩn trong mẫu nghiên cứu tiến cứu cũng tương tự trong nghiên cứu hồi cứu, với tỷ lệ vi khuẩn Gr(-) chiếm đa số.

- Tác nhân Gr(+) điển hình nhất trong mẫu nghiên cứu là tụ cầu vàng có tỷ lệ nhạy cảm còn <60% nhưng có MIC₉₀ các chủng nhạy chỉ là 4 µg/ml. Các vi khuẩn Gr(+) khác thu được trong mẫu nghiên cứu là liên cầu và *Enterococcus*, không được làm MIC vì các chủng này không phải là đích điều trị của amikacin và xét nghiệm độ nhạy cảm của amikacin trên các chủng này không cho kết quả tin cậy.

- MIC₉₀ của quần thể các chủng nhạy cảm trong mẫu nghiên cứu khá cao (8 µg/ml), tuy nhiên, có hai loại vi khuẩn là *P.aeruginosa* và *M. catarrhalis* có MIC₉₀ là

12. Mặc dù vẫn nằm trong ngưỡng MIC nhạy cảm theo tiêu chuẩn của Viện chuẩn thức lâm sàng và xét nghiệm Hoa Kỳ [45], nhưng đây là các ngưỡng MIC khá cao vì 8µg/ml chính là điểm gãy (break point) nhạy cảm theo Ủy ban về thử nghiệm độ nhạy cảm của châu Âu (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST) [118]. Các chủng vi khuẩn có MIC>8µg/ml, thì đã chuyển sang mức trung gian theo tiêu chuẩn của tổ chức này và do vậy có khả năng thất bại điều trị cao hơn. Điều cần lưu ý là nồng độ đỉnh cần đạt của amikacin trong các tài liệu hướng dẫn giám sát điều trị là khoảng 45-75 µg/ml [47],[79],[61], đạt chỉ số PK/PD tối ưu với các MIC từ 4-8 µg/ml. Những chủng có MIC>8µg/ml rất khó đạt được chỉ số PK/PD tối ưu với chế độ liều thông thường. Các chủng trực khuẩn mủ xanh, *M. catarrhalis* trong nghiên cứu này là các tác nhân có MIC₉₀ là 12 µg/ml. Với các giá trị MIC cao như vậy, thì để đạt được hiệu quả điều trị tối ưu hoặc gần tối ưu, nồng độ đỉnh cần đạt được trên các bệnh nhân tương ứng là >96 µg/ml và >64 µg/ml - những nồng độ rất khó đạt được trên lâm sàng. Do các phòng xét nghiệm vi sinh của tất cả các bệnh viện hiện nay vẫn đang áp dụng tiêu chuẩn phiên giải kết quả theo CLSI nên với các chủng vi khuẩn này, có khả năng có đáp ứng điều trị trên lâm sàng kém dù đã dùng đủ liều kháng sinh và kết quả trên kháng sinh đồ là vi khuẩn nhạy cảm.

Một nghiên cứu đã sử dụng mô phỏng Monte-Carlo, số liệu về MIC của vi khuẩn trong cơ sở dữ liệu MYSTIC 2005 để xác định điểm gãy nhạy cảm PK/PD (PK/PD breakpoint) của các vi khuẩn *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa* và Enterobacteriaceae đối với 13 kháng sinh (với 21 chế độ liều). Kết quả cho thấy, trên một số lượng chủng phân lập được rất lớn (>5000 chủng Enterobacteriaceae, gần 2000 chủng *P. aeruginosa*, và gần 500 chủng *Acinetobacter baumannii*), với chế độ liều 5mg/kg/24 giờ của gentamicin và tobramycin là hai kháng sinh aminoglycosid được đưa vào mô hình mô phỏng, điểm gãy nhạy cảm thu được từ mô phỏng chỉ là 2 mg/L, trong khi đó điểm gãy nhạy cảm của hai kháng sinh này theo tiêu chuẩn của CLSI là 4 mg/ml. Điều này có nghĩa là với chế độ liều 5mg/kg/ngày của hai kháng sinh này, thì nồng độ thuốc trong máu đạt được hiệu quả theo mô hình PK/PD trên 90% chỉ với các chủng có MIC≤ 2. Với các chủng có MIC lớn hơn giá trị này, hiệu quả điều trị (theo

chỉ số PK/PD) không đảm bảo. Nghiên cứu này không công bố số liệu mô phỏng của amikacin, nhưng điểm gây nhạy cảm của kháng sinh này theo mô hình PK/PD cũng thấp hơn điểm gây hiện hành [57]. Trong một nghiên cứu khác khảo sát mức độ nhạy cảm của 716 chủng trực khuẩn mủ xanh với các kháng sinh, các tác giả nhận định rằng đường cong phân bố MIC của vi khuẩn này cho thấy có một số phân nhóm có MIC rất sát với điểm gây nhạy cảm. Với amikacin, cho dù tỷ lệ nhạy cảm của trực khuẩn mủ xanh với amikacin là 85% nhưng MIC₅₀ của quần thể vi khuẩn là 8 mg/L (bằng điểm gây nhạy cảm của EUCAST). Như vậy, có thể có một tỷ lệ không nhỏ vi khuẩn này có khả năng thất bại điều trị.[106] [84]

Amikacin là kháng sinh có điểm gây nhạy cảm khác biệt giữa tiêu chuẩn hai tổ chức xác định độ nhạy cảm lớn nhất trên thế giới là CLSI (vi khuẩn nhạy cảm khi MIC= $\leq$ 16 μ g/ml) và EUCAST (vi khuẩn nhạy cảm khi MIC= $\leq$ 8 μ g/ml), trong đó tiêu chuẩn của EUCAST gần với điểm gây nhạy cảm theo PK/PD hơn và có khả năng dự báo hiệu quả điều trị lâm sàng tốt hơn. Ngoài hai tổ chức trên, sự khác biệt về điểm gây nhạy cảm của các vi khuẩn còn tồn tại giữa các quốc gia khác.[84]

Do vậy, các phòng thí nghiệm nên xem xét cân nhắc sử dụng tiêu chuẩn phiên giải kết quả của tổ chức EUCAST với kháng sinh amikacin hoặc tiến hành xác định MIC của vi khuẩn (trả kết quả là MIC thay vì chỉ là kết quả nhạy cảm, kháng, trung gian) để giúp bác sĩ dự báo hiệu quả điều trị trên lâm sàng tốt hơn.

- Khi xem xét hình ảnh vi khuẩn nhạy cảm với amikacin phân lập được giữa các bệnh viện, hình ảnh vi khuẩn tương tự như khi phân lập được từ bệnh nhân với các vi khuẩn nhạy cảm chủ đạo là *P.aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter sp*, *M.catarrhalis*, *E.coli*, *Enterobacter sp.*. Tuy nhiên, hình ảnh vi khuẩn của 3 bệnh viện là Bạch Mai, Thanh Nhàn và Saint Paul có khác biệt so với bệnh viện 108 ở chỗ không phân lập được vi khuẩn *M.catarrhalis*, tương tự như đã phân tích trong phần hồi cứu. Hơn nữa, nếu xét đến MIC quần thể vi khuẩn thì có sự khác biệt lớn giữa các bệnh viện tuyến trung ương và bệnh viện tuyến thành phố, theo đó, MIC₉₀ tại bệnh viện Bạch Mai và bệnh viện 108 là 8 μ g/ml còn của BV Thanh Nhàn và Saint Paul lần lượt là 3 và 4 μ g/ml, chủ yếu do giá trị MIC cao của các chủng *P.aeruginosa* ở BV Bạch Mai và *M.catarrhalis* ở BV 108. Như vậy, với giá trị MIC cao (8 μ g/ml) ở các bệnh

viện trung ương, khoảng nồng độ đỉnh của amikacin trong máu bệnh nhân cần đạt được là khoảng 64-80 µg/ml để đạt được chỉ số PK/PD gần tối ưu (trong khoảng 8-10). Đây là khoảng nồng độ rất cao, khó đạt được trên lâm sàng với chế độ liều hiện nay. [86] Trong khi đó, ở hai bệnh viện tuyến thành phố, nồng độ đỉnh chỉ cần đạt được khoảng 40 µg/ml là có khả năng diệt được tất cả các chủng vi khuẩn nằm trong dải nhạy cảm. Mức nồng độ này dễ đạt được trên bệnh nhân hơn với chế độ liều thường dùng.[86] Do vậy, các bác sỹ ở BV 108 và Bạch Mai cần lưu ý đến khả năng bệnh nhân có kết quả vi khuẩn nhạy cảm có thể không có đáp ứng lâm sàng phù hợp khi dùng amikacin.

Tuy nhiên, do lượng vi khuẩn phân lập được từ các bệnh viện còn chưa nhiều trong một khoảng thời gian không dài, nên cần thêm các nghiên cứu xác định độ nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh và đặc biệt là xác định MIC của kháng sinh trên vi khuẩn trên quy mô rộng hơn để khẳng định chắc chắn các nhận định trên. Hơn nữa, các bệnh viện cũng cần giám sát sự thay đổi mức độ nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh theo thời gian để điều chỉnh chính sách sử dụng kháng sinh phù hợp.

4.3. Bàn luận về đặc điểm dùng thuốc

4.3.1. Về phác đồ kháng sinh có aminoglycosid

Trong nghiên cứu hồi cứu:

- Tại đa số các nhóm bệnh nhân, aminoglycosid được sử dụng chủ yếu ở phác đồ ban đầu (trừ nhóm sử dụng amikacin ở bệnh viện Thanh Nhàn) và có khác biệt giữa các bệnh viện. Tỷ lệ bệnh nhân sử dụng amikacin trong phác đồ kháng sinh ban đầu chiếm >60% ở 3 bệnh viện, trừ BV Thanh Nhàn. Tuy nhiên cần lưu ý là amikacin là kháng sinh được sử dụng sau khi có hội chẩn (kháng sinh dự trữ), chỉ dùng khi bệnh nhân bị nhiễm khuẩn nặng hoặc nghi ngờ kháng các kháng sinh aminoglycosid khác. [3],[4], [41].

Với chỉ định chính của amikacin tại bệnh viện là nhiễm khuẩn hô hấp, đặc biệt là theo các hướng dẫn điều trị, thông thường amikacin không được sử dụng trong phác đồ kháng sinh ban đầu mà chỉ được sử dụng khi thất bại với phác đồ trước đó hoặc đây là nhiễm khuẩn bệnh viện [47],[61]. Hơn nữa, tại bệnh viện 108, trong quần thể vi khuẩn phân lập được, các vi khuẩn thường gây nhiễm khuẩn cộng đồng chiếm tỷ lệ

khá cao. Tại bệnh viện Saint Paul, chỉ định kháng sinh amikacin lên đến gần 80% với chỉ định chính vẫn là nhiễm khuẩn hô hấp, đồng thời số lượng bệnh nhân được phân lập vi khuẩn rất ít. Do vậy bệnh viện nên xây dựng các hướng dẫn sử dụng kháng sinh amikacin, theo đó nên sử dụng amikacin trong các phác đồ thay thế khi thất bại với các kháng sinh ban đầu hoặc có kết quả phân lập vi khuẩn là Gram (-) nhạy cảm.

- Ở cả 4 BV, tỷ lệ sử dụng amikacin đơn độc thấp (<3%). Tuy nhiên trong số 22 bệnh nhân sử dụng amikacin đơn độc, chỉ có 3 bệnh nhân (BV 108) bị nhiễm khuẩn tiết niệu. Các trường hợp còn lại dùng aminoglycosid để điều trị các nhiễm khuẩn khác. Hầu hết các hướng dẫn đều khuyến cáo sử dụng amikacin phối hợp với các kháng sinh khác trong điều trị trừ trường hợp nhiễm khuẩn đường tiết niệu chưa biến chứng có thể dùng đơn độc aminoglycosid [44],[79]. Việc dùng đơn độc aminoglycosid trong các trường hợp này có thể coi là chưa hợp lý.

- Phác đồ 2 kháng sinh chiếm tỷ lệ rất cao ở tất cả các nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu (>90%) trong đó chủ yếu là phối hợp kháng sinh betalactam (>80%).

Tuy nhiên, xu hướng phối hợp với các phân nhóm betalactam giữa các bệnh viện lại có khác biệt. Bệnh viện 108, Bạch Mai và Saint Paul có xu hướng phối hợp aminoglycosid với các cephalosporin thế hệ III và IV (>70% số bệnh nhân dùng phối hợp), trong khi bệnh viện Thanh Nhàn tỷ lệ cặp phối hợp này thấp hơn. Sử dụng phối hợp aminoglycosid và betalactam vốn được khuyến khích do mang lại tác dụng hiệp đồng trên cả vi khuẩn Gram(-) và Gram(+) và cũng được đưa vào nhiều hướng dẫn điều trị [4],[44],[61],[79],[68].

Thanh Nhàn là bệnh viện có tỷ lệ phối hợp kháng sinh không phải betalactam cao nhất trong các bệnh viện (11,8%), chủ yếu là phối hợp với kháng sinh nhóm quinolon và fosfomycin. Các phác đồ phối hợp khác giữa amikacin và fosfomycin, quinolon, carbapenem đều tạo ra tác dụng hiệp đồng trên những chủng đa kháng. Đối với vi khuẩn *P.aeruginosa*, amikacin phối hợp với fosfomycin vừa có hiệu lực diệt khuẩn trên vitro và vừa có hiệu quả điều trị trên lâm sàng tốt hơn amikacin đơn độc [43]

Trong nghiên cứu tiến cứu:

Không có bệnh nhân nào dùng đơn độc một kháng sinh. Tỷ lệ bệnh nhân dùng phác đồ 2 kháng sinh và tỷ lệ phối hợp kháng sinh betalactam trong mẫu nghiên cứu cao tương tự như nghiên cứu hồi cứu.

4.3.2. Về liều dùng của kháng sinh aminoglycosid

4.3.2.1. Liều dùng trong nghiên cứu hồi cứu:

- Ở tất cả các bệnh viện, liều dùng và khoảng cách đưa thuốc hầu như không thay đổi trong suốt quá trình điều trị cho thấy các bệnh viện không áp dụng cách đưa liều tải (loading dose) và hiệu chỉnh liều/giãn khoảng cách đưa thuốc theo chức năng thận.

Tỷ lệ bệnh nhân có thay đổi liều dùng và khoảng cách đưa thuốc rất thấp trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, chỉ dao động trong khoảng 1% ở BV 108 và 0,3% ở bệnh viện Saint Paul, chủ yếu thay đổi liều sau vài ngày điều trị. Các bệnh nhân thay đổi liều theo nhiều cách. Ở bệnh viện 108, có 1 bệnh nhân tăng liều và 2 bệnh nhân khác giảm liều; chủ yếu liên quan đến đáp ứng điều trị hoặc lo ngại độc tính.

Hiện nay, đa số hướng dẫn về liều đều thống nhất ở 2 điểm: bắt đầu đợt điều trị bằng liều tải, sau đó dựa trên chức năng thận để tính liều và giãn cách khoảng đưa thuốc theo mức độ suy thận như đã trình bày trong phần tổng quan (phần 1.1.4.2). Việc sử dụng liều tải (loading dose) nhằm nhanh chóng đạt được nồng độ cao trong máu và trong mô nhiễm khuẩn [2],[28],[47] như mong muốn để tăng khả năng diệt khuẩn do đây là nhóm kháng sinh phụ thuộc nồng độ. Liều tải càng có ý nghĩa và khác biệt lớn với liều duy trì khi bệnh nhân có chức năng thận càng giảm và thời gian bán thải thuốc càng dài. Ngược lại việc giãn rộng khoảng cách đưa thuốc theo nhằm nâng cao tính an toàn khi điều trị căn cứ trên đặc tính tích lũy theo “độc động học bậc 0” tại các tổ chức ổ tai-tiền đình và thận của kháng sinh nhóm này. Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ có suy thận rất cao, đặc biệt là ở bệnh viện 108 và Thanh Nhàn, do vậy, việc sử dụng liều tải càng có ý nghĩa.

- Liều dùng của aminoglycosid được ghi trong bệnh án là liều chuẩn theo đơn vị phân liều của amikacin (250mg, 500mg) và rất khác biệt giữa các bệnh viện. Ở bệnh viện 108 và bệnh viện Thanh Nhàn, có 2 mức liều dùng được áp dụng là 500 và 1000 mg với tỷ lệ sử dụng gần tương đương nhau. Ở bệnh viện Saint Paul, các mức

liều chủ yếu là 500mg (67,%) và 750mg (24,8%), các mức liều 250mg và 1000mg ít được áp dụng. Ngược lại, bệnh viện Bạch Mai là nơi có áp dụng nhiều mức liều dùng nhất, trong đó chủ yếu là mức liều 1000mg/ngày (80%). Tại bệnh viện này có 2 bệnh nhân dùng liều 1500 mg và 1 bệnh nhân dùng 2000mg, đều là các bệnh nhân có đo nồng độ thuốc trong máu trong một nghiên cứu thí điểm, do vậy, không phải là mức liều điển hình của bệnh viện này.

Sự khác biệt về liều dùng và chế độ liều của aminoglycosid nói chung và amikacin nói riêng rất phổ biến trong các tài liệu hướng dẫn. Như đã được đề cập ở phần 1.3.2.3 và 1.3.2.4 (các hướng dẫn tính liều ban đầu và liều hiệu chỉnh) ở phần tổng quan của luận án, có rất nhiều cách tính liều ban đầu và liều cho bệnh nhân suy thận, đồng thời liều dùng được áp dụng cũng rất khác nhau tùy theo chỉ định của kháng sinh. Tuy nhiên, các tài liệu đều thống nhất về việc liều dùng của nhóm kháng sinh này cần phải tính theo cân nặng của bệnh nhân và hiệu chỉnh liều theo chức năng thận. Tuy nhiên, các yếu tố này dường như chưa được cân nhắc đầy đủ tại các bệnh viện nghiên cứu. Khi phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến các mức liều sử dụng trên bệnh nhân bằng phương pháp hồi quy logistic, ở 3 bệnh viện Bạch Mai, Thanh Nhàn, Saint Paul, không có yếu tố nào có ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến liều dùng. Còn ở BV 108 chỉ có 1 yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê là tuổi cho thấy có thể các bác sỹ ở bệnh viện này có xu hướng cân nhắc dùng liều thấp cho người cao tuổi. Tuy nhiên, mức độ ảnh hưởng của yếu tố này nhỏ (tỷ suất chênh OR của các yếu tố rất thấp) và cũng không thể khẳng định chắc chắn nhận định về xu hướng lựa chọn liều do đây chỉ là phân tích mô tả mối quan hệ giữa liều dùng và các yếu tố, không nói lên quan hệ nhân quả.

Trong các yếu tố, nồng độ creatinin huyết thanh và độ thanh thải creatinin của bệnh nhân ảnh hưởng không có ý nghĩa thống kê đến các mức liều dùng (theo ống), cho thấy liều dùng không được hiệu chỉnh theo chức năng thận.

Điều này cũng thể hiện rõ khi phân tích hồi quy tuyến tính đánh giá ảnh hưởng của các yếu tố đến liều dùng tính theo cân nặng của bệnh nhân. Trong nhóm dùng amikacin, không có yếu tố nào ảnh hưởng đến liều dùng tại BV 108, BV Saint Paul và BV Bạch Mai còn ở bệnh viện Thanh Nhàn, creatinin huyết thanh có ảnh hưởng có ý

nghĩa thống kê đến liều dùng, nhưng ảnh hưởng này quá nhỏ nên không có ý nghĩa lâm sàng. Hơn nữa, khi phân tích liều dùng (tính theo cân nặng) theo độ thanh thải creatinin, có thể dễ dàng nhận thấy liều dùng dao động rất lớn giữa các cá thể trong cùng mức độ giảm chức năng thận và liều dùng trung bình của các nhóm có chức năng thận càng giảm thì càng có xu hướng tăng lên. Điều này có thể là do những bệnh nhân có chức năng thận giảm nhiều nhất là những bệnh nhân già yếu, có cân nặng thấp, tuy có nồng độ creatinin huyết thanh vẫn có thể nằm trong giới hạn bình thường hoặc tăng nhẹ nhưng độ thanh thải creatinin tính theo công thức lại giảm nhiều. Như vậy, cho dù ở BV Thanh Nhàn có thể có xu hướng giảm liều khi nồng độ creatinin của bệnh nhân cao hơn, nhưng trên thực tế liều dùng (tính theo cân nặng) lại tăng lên khi độ thanh thải creatinin giảm xuống do cách dùng “chặn ống” và xu hướng này gặp cả ở 4 bệnh viện trong nghiên cứu. Như phần 4.1 đã đề cập, bệnh nhân ở bệnh viện Saint Paul là những bệnh nhân có tuổi trung bình trẻ nhất và cân nặng trung bình cao nhất trong tất cả các bệnh viện nhưng lại có liều dùng thấp nhất. Do vậy, có thể nói, cách tính liều chặn ống, không tính đến các yếu tố bệnh nhân sẽ dẫn đến hậu quả có thể quá liều trên bệnh nhân suy thận hoặc liều thấp dưới liều điều trị trên bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Do việc đo nồng độ thuốc trong máu chưa được thực hiện hoặc mới chỉ được tiến hành trong các nghiên cứu thí điểm nên các bệnh viện cũng chưa thể áp dụng cách tính liều dựa vào nồng độ đích, dựa vào mô hình dược động học quần thể hoặc dựa vào cá thể hóa liều dùng trên dược động học của từng bệnh nhân – là những phương pháp tính liều cho hiệu quả điều trị và tính an toàn cao.

Việc phân tích các yếu tố ảnh hưởng cũng rút ra nhận định là trong từng bệnh viện và giữa các bệnh viện, không áp dụng các hướng dẫn thống nhất về liều dùng. Việc có quá nhiều tài liệu khuyến cáo các mức liều khác nhau trong khi tại từng bệnh viện, chưa có tài liệu chính thức thống nhất được các tiêu chí sử dụng thuốc (bao gồm cả lựa chọn thuốc và liều dùng) là một khó khăn cho thầy thuốc trong thực hành lâm sàng và cho công tác đánh giá sử dụng thuốc tại các bệnh viện. Điều này thể hiện rõ qua một nghiên cứu đánh giá về mức độ đồng thuận của các khuyến cáo về liều dùng và giám sát điều trị của amikacin trên bệnh nhân tổn thương cột sống ở châu Âu và Mỹ

bao gồm các chuyên gia từ 14 trung tâm/quốc gia. Kết quả nghiên cứu cho thấy có sự khác biệt đáng kể giữa các đơn vị điều trị/ quốc gia và thậm chí các chuyên gia cũng có ý kiến rất khác nhau về liều dùng và giám sát điều trị của amikacin. Các tác giả cũng đưa ra khuyến nghị rằng, do có sự khác biệt này, cần nhanh chóng đưa ra một hướng dẫn điều trị thống nhất trên cơ sở đồng thuận cao.[105] Tại Việt Nam hiện nay, chưa có “protocol” dùng thuốc thống nhất, do vậy trong tương lai các bệnh viện nên xây dựng các hướng dẫn sử dụng phù hợp với điều kiện của từng cơ sở điều trị.

Do cách đưa liều chần ồng và các mức liều dùng được áp dụng khác nhau ở các bệnh viện, nên khi tính liều dùng theo cân nặng (trên những bệnh nhân có ghi cân nặng trong bệnh án), liều dùng trung bình khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa các bệnh viện. Liều ban đầu tính theo cân nặng ở bệnh viện Bạch Mai là cao nhất (19 mg/kg), cao hơn BV 108 (15mg/kg) và BV Thanh Nhàn (16,4 mg/kg) và thấp nhất là bệnh viện Saint Paul (11,3 mg/kg). Trên phân nhóm bệnh nhân có chức năng thận bình thường, liều ban đầu tính theo cân nặng ở bệnh viện 108, Bạch Mai, Saint Paul và Thanh Nhàn lần lượt là 15,2; 16,3; 9,8 và 15,4 mg/kg/ngày. Tại bệnh viện Saint Paul, mức liều áp dụng có các bệnh nhân này thấp hơn nhiều mức liều khuyến cáo (15mg/kg). Điều này có thể dẫn đến việc không đạt nồng độ điều trị trên bệnh nhân đặc biệt là các bệnh nhân có nhiễm khuẩn nặng. Sử dụng mô phỏng PK/PD Monte Carlo để đánh giá khả năng đạt đích điều trị với chế độ liều rất cao là 7mg/kg/ngày, một nghiên cứu đã cho thấy chỉ có 20% bệnh nhân dùng gentamicin và 40% bệnh nhân dùng tobramycin đạt được đích nồng độ đảm bảo hiệu quả điều trị. [93]. Một số nghiên cứu khác cũng đưa ra khuyến cáo cần nâng mức liều aminoglycosid lên cao (≥ 25 mg/kg đối với amikacin) hơn để đạt hiệu quả điều trị nhanh hơn trên bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng, sốc nhiễm khuẩn hoặc viêm phổi bệnh viện do vi khuẩn Gr (-) [69],[101]

Những sai sót về liều dùng aminoglycosid cũng khá thường gặp trên lâm sàng. Tác giả Leong và cộng sự tiến hành đánh giá sử dụng gentamicin tại bệnh viện Melbourne trên 132 phác đồ điều trị có gentamicin. Kết quả cho thấy 66% số bệnh nhân không được dùng liều ban đầu phù hợp theo hướng dẫn của bệnh viện. Tác giả kết luận rằng, mặc dù bệnh viện đã có hướng dẫn sử dụng gentamicin và đã đào tạo cho bác sỹ về vấn đề này, nhưng tỷ lệ sử dụng gentamicin không tối ưu vẫn còn rất cao.[74]

Một nghiên cứu khác do tác giả Zahar và cộng sự thực hiện đánh giá sử dụng kháng sinh aminoglycosid trên 100 bệnh nhân tại một bệnh viện 900 giường ở Pháp với hai giai đoạn nghiên cứu (trước can thiệp và sau can thiệp bằng cách tư vấn sử dụng kháng sinh). Kết quả cho thấy tỷ lệ lựa chọn aminoglycosid phù hợp rất cao (93% trước can thiệp và 92% sau can thiệp) nhưng tỷ lệ sử dụng liều đúng và cách dùng đúng vẫn còn chưa cao (68% ở giai đoạn 1 và 66% ở giai đoạn 2) [116].

Do vậy các bác sỹ lâm sàng cần cân nhắc đầy đủ các yếu tố để tính liều dùng cho bệnh nhân và cần tuân thủ các hướng dẫn sử dụng aminoglycosid.

4.3.2.2. Liều dùng trong nghiên cứu tiến cứu:

Trong nghiên cứu tiến cứu, 3 mức liều dùng phổ biến nhất trong khảo sát từ nghiên cứu hồi cứu là 500mg, 750mg và 1000mg được sử dụng trên nhóm bệnh nhân tiến cứu. Do nghiên cứu này không can thiệp về liều dùng nên liều trong nghiên cứu tiến cứu phản ánh khá điển hình liều dùng thực tế đã được áp dụng tại các bệnh viện.

4.3.3. Về chế độ liều của kháng sinh aminoglycosid

4.3.3.1. Chế độ liều trong nghiên cứu hồi cứu:

- Chế độ liều aminoglycosid được áp dụng rất khác biệt giữa các bệnh viện

Tại bệnh viện Bạch Mai và bệnh viện Saint Paul, chế độ liều chủ yếu được áp dụng là 1 lần/ngày (lần lượt là 93,3% và 99,7%), trong khi đó, tại bệnh viện 108 và BV Thanh Nhân, cả 2 chế độ liều 1 và 2 lần/ngày đều được áp dụng với tỷ lệ gần tương đương nhau. Tuy nhiên, nếu xem xét kỹ, có thể thấy rằng ở BV 108, và BV Thanh Nhân chủ yếu dùng 1 lọ (500mg)/lần, 2 lọ (1000mg)/2 lần. Số bệnh nhân dùng liều 2 lọ /1 lần rất ít (16,3%). Như vậy, có thể nhận định rằng, tại các bệnh viện Saint Paul và Bạch Mai, chế độ liều phổ biến được áp dụng là chế độ liều ODD, còn ở BV 108 và Thanh Nhân, việc áp dụng chế độ liều ODD chưa thực sự phổ biến.

Về chế độ liều, có thể nhận thấy là ở bệnh viện 108 và Thanh Nhân, chế độ liều 1 lần/ngày chưa thực sự được áp dụng. Các bệnh nhân ở 2 bệnh viện này chủ yếu được sử dụng thuốc theo kiểu “chặn ống”: 1 ống được dùng 1 lần, 2 ống được dùng 2 lần. Trong khi đó, tỷ lệ sử dụng chế độ liều ODD ở bệnh viện Bạch Mai và bệnh viện Saint

Paul cao hơn nhiều thể hiện ở chỗ gần như tất cả các mức liều đều được dùng trong 1 lần/ngày.

Các thử nghiệm lâm sàng đầu tiên của aminoglycosid là áp dụng chế độ liều “kinh điển” 2-3 lần/ngày. Chế độ liều 1 lần/ngày lần đầu tiên được áp dụng cho nhiễm khuẩn tiết niệu do nồng độ thuốc trong nước tiểu cao và kéo dài phù hợp với chế độ này. Sau đó nó bắt đầu được áp dụng cho các nhiễm khuẩn toàn thân và ban đầu, cũng có những lo ngại về sự gia tăng độc tính do nồng độ đỉnh cao. Tuy nhiên, các dữ liệu nghiên cứu *in vitro* và trên động vật ghi nhận trước đó cho thấy tính hợp lý của việc chế độ này [104]. Như phân tổng quan đã trình bày, cơ sở của việc áp dụng chế độ liều ODD gồm có:

- Đặc tính diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ và PAE dài, chỉ số PK/PD dự báo hiệu quả điều trị là C_{peak}/MIC
- Có hiện tượng kháng thuốc thích nghi của vi khuẩn với aminoglycosid
- Độc tính trên thận liên quan đến thu nhận vào tế bào ống thận có thể có sự bão hòa.

Để chứng tỏ những ưu thế của chế độ liều mới, các nghiên cứu lâm sàng áp dụng chế độ liều này bắt đầu được thực hiện vào cuối những năm 1980. Các dữ liệu đã công bố so sánh chế độ liều 1 lần/ngày với chế độ liều kinh điển, sử dụng các mức liều tương đương nhau, bao gồm hơn 45 thử nghiệm, chủ yếu là nghiên cứu tiến cứu trên hơn 6500 bệnh nhân (hoặc lượt bệnh nhân). Ngoài ra, còn hơn 20 thử nghiệm khác liên quan đến hơn 900 bệnh nhân sử dụng mức liều không tương đương với chế độ liều kinh điển hoặc nghiên cứu không đối chứng. Các nghiên cứu đã so sánh hiệu quả và an toàn của hai chế độ liều trên rất nhiều bệnh lý nhiễm trùng như các nhiễm trùng nặng, sốt trên bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính, viêm vùng chậu, nhiễm trùng ổ bụng, viêm phổi bệnh viện, nhiễm khuẩn Gr(-), nhiễm trùng tiết niệu, viêm tử cung sau đẻ và dự phòng phẫu thuật. Nhiều nghiên cứu này được đưa vào khoảng hơn 10 phân tích meta và tổng quan hệ thống [83],[29],[32],[23],[59],[62],[78],[85],[98]. Tùy theo tiêu chí lựa chọn nghiên cứu và chỉ tiêu so sánh để đưa vào nghiên cứu, các phân tích meta này cho thấy chế độ liều ODD có hiệu quả lâm sàng, hiệu quả về vi khuẩn học và độ an toàn trên thận tương đương hoặc tốt hơn so với chế độ liều kinh điển. Không có

nghiên cứu nào cho thấy sự khác biệt về tỷ lệ tử vong, độc tính trên ốc tai và tiền đình. Mặc dù có sự khác biệt về phương pháp nghiên cứu (như có sự khác biệt giữa các nghiên cứu về tiêu chí xác định độc tính trên thận), nhưng các tổng quan hệ thống và phân tích meta đều kết luận rằng chế độ liều ODD ít nhất cũng có hiệu quả tương đương và không nhiều độc tính trên thận hơn chế độ liều MDD trên các nhiễm khuẩn. Các phân tích meta mới thực hiện gần đây áp dụng cho các đối tượng đặc biệt, có thay đổi được động học của thuốc như bệnh nhân xơ nang, trẻ sơ sinh – những đối tượng chưa được áp dụng chế độ liều ODD phổ biến trước đây.[98],[91]. Kết quả vẫn cho thấy chế độ liều ODD có thể tương đương về hiệu quả điều trị và có ưu điểm hơn về độc tính trên thận so với MDD.

Cho đến nay, các dữ liệu hiện có đã đủ sức thuyết phục các thầy thuốc lâm sàng trên thế giới về những ưu điểm khi chuyển sang chế độ liều ODD và trên thực tế, nhiều hướng dẫn sử dụng kháng sinh đã đưa chế độ liều này trở thành chế độ liều ưu tiên, cũng như được các cơ quan quản lý dược phẩm các nước châu Âu bổ sung vào tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.[3],[4],[47],[61],[79],[119]

Với những ưu thế vượt trội (về hiệu quả, an toàn và kinh tế), chế độ liều này nên được áp dụng rộng rãi tại các bệnh viện, đặc biệt là bệnh viện 108 và Thanh Nhàn để làm giảm chi phí chăm sóc bệnh nhân mà vẫn đảm bảo hiệu quả và an toàn.

4.3.3.2. Chế độ liều trong nghiên cứu tiền cứu:

Ba chế độ liều phổ biến nhất theo kết quả khảo sát hồi cứu có mặt trong nghiên cứu tiền cứu là: 500mg x 1 lần/ngày, 750 mgx 1lần /ngày và 1000mg x 1 lần/ngày và các chế độ liều này phản ánh được các chế độ liều hiện dùng trên lâm sàng.

4.3.4. Bàn luận về cách dùng của aminoglycosid

4.3.4.1. Cách dùng thuốc trong nghiên cứu hồi cứu:

- Cách dùng của aminoglycosid khác nhau giữa các bệnh viện và giữa các kháng sinh. Trong 4 bệnh viện, amikacin được sử dụng với nhiều đường dùng, chủ yếu là đường tĩnh mạch (tiêm hoặc truyền tĩnh mạch) (>80% ở BV 108 và gần 90% ở BV Bạch Mai, >40% ở BV Saint Paul). Ngay cả với đường tĩnh mạch, cũng có sự khác biệt giữa các bệnh viện, trong đó BV 108 chỉ dùng đường tiêm tĩnh mạch trong khi 3 BV còn lại dùng đường truyền.

Tiêm bắp và truyền tĩnh mạch quăng ngắn (thời gian truyền từ 30-60 phút) là cách dùng được khuyến cáo nhiều nhất của các aminoglycosid do nhóm kháng sinh này có khả năng gây block thần kinh cơ khi tiêm tĩnh mạch nhanh. Tuy nhiên, so với đường tiêm bắp và truyền tĩnh mạch, đường tiêm tĩnh mạch có nhiều ưu điểm: cho nồng độ đỉnh cao trong máu và không phụ thuộc vào tưới máu và các yếu tố ảnh hưởng đến hấp thu thuốc (đặc tính này quan trọng do đây là nhóm kháng sinh phụ thuộc nồng độ, cần nồng độ đỉnh cao trong máu); không cần đưa thêm dịch vào cơ thể và tốn ít chi phí vật tư tiêu hao hơn đường truyền. Do vậy, trong Dược thư quốc gia Anh, đường tiêm tĩnh mạch được sử dụng cho gentamicin và amikacin khi dùng theo chế độ liều nhiều lần/ngày (liều 1 lần không quá cao) và thời gian tiêm tối thiểu là 3 phút. Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc ở châu Âu cũng ghi rõ, đường dùng ưu tiên là đường tiêm bắp, khi không thể tiêm bắp hoặc trên bệnh nhân bị nhiễm khuẩn đe dọa tính mạng, có thể dùng tiêm (tối thiểu trong 2-3 phút) hoặc truyền tĩnh mạch. [41], [119]. Tại BV 108, 80,9% bệnh nhân dùng amikacin là theo đường tiêm tĩnh mạch, nhưng chủ yếu các bệnh nhân này chỉ dùng liều 500mg x 1 lần hoặc 500mg x 2 lần/ngày, rất ít bệnh nhân dùng liều cao trong 1 lần tiêm. Do vậy nếu việc tiêm tĩnh mạch này đảm bảo về thời gian tiêm không quá ngắn (>2 phút) thì có thể coi cách dùng aminoglycosid của các bệnh viện đảm bảo về an toàn.

Tuy nhiên, trên thực tế, rất khó thực hiện được việc tiêm tĩnh mạch trong thời gian >2 phút và điều này đã được thể hiện trong nghiên cứu của Fahimi và cộng sự. Trong nghiên cứu này, các sai sót liên quan đến việc pha chế và cách dùng thuốc trên bệnh nhân của amikacin chiếm tỷ lệ cao nhất trong tổng số sai sót (11%) tại khoa ICU và loại sai sót chiếm tỷ lệ cao nhất là tiêm tĩnh mạch nhanh hơn khuyến cáo. [53]

- Trên các bệnh án có ghi đường dùng là truyền tĩnh mạch, các bệnh nhân có thời gian truyền thuốc nằm trong khoảng khuyến cáo là 30-60 phút chiếm tỷ lệ rất nhỏ tại bệnh viện Bạch Mai (2,0%) và Saint Paul (11,5%) và ở bệnh viện Thanh Nhàn, tỷ lệ này có cao hơn (42,4%). Một số bệnh nhân không tính được thời gian truyền thuốc do thông tin ghi trong bệnh án không rõ (chiếm 30% ở BV Saint Paul).

Đa số các bệnh nhân có thời gian truyền ước tính từ các thông tin trong bệnh án là quá dài. Tỷ lệ bệnh nhân có thời gian truyền >2giờ khá cao ở BV Bạch Mai (88%).

Các bệnh nhân chủ yếu được dùng thuốc theo cách pha vào thể tích khá lớn (250ml dịch so với 100-200ml như khuyến cáo) và truyền với tốc độ khá nhỏ (XXX giọt/phút tương đương 1,5 ml/phút). Do aminoglycosid là nhóm kháng sinh có hiệu lực kháng khuẩn phụ thuộc nồng độ, việc kéo dài thời gian truyền thuốc sẽ làm giảm nồng độ thuốc trong máu và do vậy giảm hiệu quả điều trị. Aminoglycosid là nhóm kháng sinh có độc tính trên thận và suy thận được phát hiện trên tất cả các bệnh nhân nếu thời gian sử dụng đủ dài. Các nghiên cứu đã báo cáo rằng dùng 1 lần/ngày aminoglycosid làm giảm tích lũy thuốc tại vỏ thận 30-50% so với truyền liên tục và việc truyền liên tục aminoglycosid làm khởi phát suy thận nhanh hơn.[55],[108]

Tuy thời gian truyền trong nghiên cứu này là con số tính toán từ các thông tin thu được trong bệnh án, không phải kết quả theo dõi trên thực tế, nhưng các bệnh viện cũng cần lưu ý xem xét lại cách truyền thuốc aminoglycosid trong bệnh viện.

4.3.4.2. Cách dùng thuốc trong nghiên cứu tiến cứu:

Đa số các bệnh nhân trong nghiên cứu tiến cứu dùng đường truyền tĩnh mạch và thời gian truyền được thực hiện ở tất cả các bệnh nhân là từ 30-60 phút. Mặt khác, số bệnh nhân dùng đường tiêm tĩnh mạch rất ít (6 bệnh nhân) do trên thực tế, rất khó đảm bảo thời gian tiêm tối thiểu là 2 phút.

4.4. BÀN LUẬN VỀ CÁC NỒNG ĐỘ AMIKACIN TRONG HUYẾT THANH

4.4.1. Về các nồng độ và chỉ số PK/PD dự báo hiệu quả điều trị

Hai tiêu chuẩn được sử dụng để dự báo hiệu quả sử dụng của amikacin là Cpeak và Cpeak/MIC với hai lý do:

- Thứ nhất, 2 tiêu chuẩn này được coi là những chỉ tiêu đánh giá hiệu quả của nhóm kháng sinh aminoglycosid nói chung và amikacin nói riêng.

- Thứ hai, mỗi tiêu chuẩn có những ưu thế riêng. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh chỉ số Cpeak/MIC là chỉ số tối ưu để đánh giá hiệu quả của amikacin. Tuy nhiên, sử dụng tiêu chuẩn này sẽ gặp khó khăn khi không xác định được tác nhân vi khuẩn gây bệnh hoặc chưa có kết quả MIC của kháng sinh với vi khuẩn. Còn đánh giá hiệu quả dựa theo nồng độ đỉnh mục tiêu của amikacin sẽ không cần giá trị MIC của kháng sinh với vi khuẩn, điều này sẽ khắc phục được nhược điểm khi sử dụng chỉ tiêu Cpeak/MIC. Tuy nhiên, nồng độ đỉnh mục tiêu của amikacin theo khuyến cáo được

xây dựng phù hợp với tình hình kháng kháng sinh tại các cơ sở điều trị ở các quốc gia khác nhau. Tại các bệnh viện ở Việt Nam nói chung, sự phù hợp này cần được xem xét kỹ hơn.

4.4.1.1. Về nồng độ đỉnh Cpeak:

Với chế độ liều 1 lần/ngày: Theo tài liệu Antibiotic essential 2011, Cpeak tối ưu là từ 65-75 µg/ml [47]. Theo hướng dẫn điều trị của Sanford thì Cpeak tối ưu cần phải đạt 56-64 µg/ml [61] Theo *AHFS Drug information* [79] thì Cpeak của amikacin trong chế độ liều 1 lần/ngày phải ít nhất gấp 3 lần yêu cầu Cpeak trong chế độ 2 lần/ngày, tức là ít nhất phải đạt 45 µg/ml. Do vậy, nghiên cứu này sử dụng ngưỡng tối ưu của nồng độ đỉnh là từ 56-75 µg/ml. Kết quả nghiên cứu cho thấy, theo tiêu chuẩn trên thì 9,3% bệnh nhân tiến cứu có nồng độ đỉnh ở ngưỡng tối ưu. Khi nồng độ đỉnh ở ngưỡng gần tối ưu (khoảng nồng độ ≥ 45 µg/ml và < 56 µg/ml) thì chỉ có 35,7% đạt. Giữa các mức liều dùng, mức liều 500mg cho tỷ lệ bệnh nhân không đạt nồng độ đỉnh lên đến 100%, trong khi ở mức liều 1000mg, tỷ lệ không đạt chỉ là 39%.

Nồng độ đỉnh của thuốc là một thông số chịu ảnh hưởng của các yếu tố về cách dùng thuốc như: liều dùng, đường dùng và các yếu tố về bệnh nhân (liên quan đến thể tích phân bố của thuốc) như tuổi, giới tính, nồng độ creatinin huyết thanh. Do vậy, ảnh hưởng của các yếu tố như: tuổi, giới tính, nồng độ creatinin huyết thanh, liều dùng 1 lần tính theo cân nặng và đường dùng tới nồng độ đỉnh của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được đánh giá bằng cách xét ảnh hưởng của từng yếu tố trên nồng độ đỉnh và bằng phương pháp phân tích hồi quy đa biến cho biến liên tục (phân tích hồi quy tuyến tính). Kết quả cho thấy, trong số các yếu tố kể trên, chỉ có các yếu tố: liều dùng một lần tính theo cân nặng và đường dùng của bệnh nhân là những yếu tố ảnh hưởng chủ yếu có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ đỉnh, trong đó đường tĩnh mạch cho nồng độ đỉnh cao hơn đường tiêm bắp trung bình khoảng 11-14µg/ml với cùng liều dùng. Như vậy, trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, với thời điểm lấy mẫu sau 1 giờ kể từ khi bắt đầu tiêm/truyền thuốc thì nồng độ đỉnh sau khi dùng đường tĩnh mạch cao hơn nhiều so với đường tiêm bắp.

Mặc dù đường tiêm bắp an toàn hơn đường tiêm tĩnh mạch và ít tốn kém và phức tạp trong cách dùng hơn đường truyền tĩnh mạch, nhưng với tỷ lệ bệnh nhân

không đạt nồng độ đỉnh cao như nhóm bệnh nhân nghiên cứu này (48,1%) thì các bệnh viện nên nghiên cứu chuyển sang đường dùng tĩnh mạch, đặc biệt khi MIC của vi khuẩn cao như tại hai bệnh viện tuyến trung ương.

Với mức liều dùng từ 15-20 mg/kg cân nặng, khi dùng đường tĩnh mạch, nồng độ đỉnh trung bình của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu này là $45,7 \pm 10,0 \mu\text{g/ml}$; tỷ lệ bệnh nhân đạt các mức nồng độ đỉnh tối ưu và gần tối ưu là 61,7%. Kết quả này có khác biệt với kết quả của một số nghiên cứu khác, theo đó khi dùng liều 15 và 20 mg/kg theo chế độ ODD trên bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng thì Cpeak chỉ đạt $33,5 \pm 14,8 \mu\text{g/ml}$ và $33,8 \pm 4,7 \mu\text{g/ml}$ – một nồng độ khá thấp, khó đảm bảo hiệu quả điều trị nếu vi khuẩn gây bệnh nghi ngờ là các trực khuẩn Gr(-) có MIC cao như trực khuẩn mủ xanh và *A. baumannii* [34] [39].

Một nghiên cứu hồi cứu trong 10 năm trên 2022 bệnh nhân; khảo sát và đánh giá việc sử dụng và giám sát điều trị aminoglycosid, cho thấy 31,6% bệnh nhân dùng amikacin đạt nồng độ điều trị (Cpeak 25-35 $\mu\text{g/ml}$), 53% có nồng độ đỉnh thấp dưới ngưỡng điều trị và 8,8% bệnh nhân có nồng độ đáy ở mức gây độc tính ($>10 \mu\text{g/ml}$). Trong nghiên cứu này, các bệnh nhân đều dùng liều 300-500 mg x 2 lần/ngày theo đường tiêm tĩnh mạch. Các tác giả đưa ra nhận định về tỷ lệ đạt nồng độ thấp do bác sỹ lo ngại độc tính của thuốc dẫn đến sử dụng liều chưa đủ.[21] Trong nghiên cứu này, với mức liều 500 mg x 2 lần /ngày, nồng độ đỉnh đạt được khoảng 25 $\mu\text{g/ml}$ là tương đối phù hợp với kết quả trên.

Nồng độ đỉnh của thuốc phụ thuộc nhiều vào thể tích phân bố trên từng bệnh nhân. Nhiều nghiên cứu cho thấy, với các bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng, cần điều trị ở khoa hồi sức tích cực, đặc biệt là bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và sốc nhiễm khuẩn, có nhiều yếu tố làm tăng Vd của thuốc như: tình trạng viêm, tăng tính thấm thành mạch, thoát dịch ngoại mạch và truyền dịch. Trên những bệnh nhân này, liều dùng của amikacin cần phải tăng cao để đạt được nồng độ điều trị. Theo nghiên cứu đa trung tâm của Taccone và cộng sự trên 74 bệnh nhân hồi sức tích cực, do thể tích phân bố của nhóm bệnh nhân nghiên cứu lớn ($0,41\text{L/kg}$), thì liều tải amikacin dành cho bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng và sốc nhiễm khuẩn phải $\geq 25\text{mg/kg}$ thì Cpeak mới đạt nồng độ điều trị ($>64 \mu\text{g/ml}$). Khi mô phỏng sang chế độ liều 15mg/kg, chỉ có 9% bệnh nhân đạt nồng độ yêu cầu. [101]. Trong nghiên cứu can thiệp liều amikacin ở khoa Điều trị

tích cực bệnh viện Bạch Mai 2007– phương pháp tính liều theo Sanford dựa vào độ thanh thải creatinin, tỷ lệ bệnh nhân không đạt nồng độ đỉnh ($\geq 45\mu\text{g/ml}$) tương ứng là 90,0% [86]. Như vậy, nghiên cứu này có nồng độ đỉnh trung bình khá cao so với một số nghiên cứu khác nhưng tỷ lệ bệnh nhân đạt được nồng độ điều trị vẫn còn rất thấp.

Từ đồ thị phân bố nồng độ đỉnh theo liều dùng (tính theo cân nặng), có thể thấy nồng độ đỉnh dao động rất lớn giữa các cá thể trong cùng khoảng liều và do vậy rất khó dự báo nồng độ đỉnh nếu chỉ căn cứ vào liều dùng. Hơn nữa, hệ số tương quan R^2 của phương trình hồi quy đánh giá mối liên quan giữa nồng độ đỉnh và liều dùng, đường dùng cũng thấp (0,37), do vậy khả năng dự báo nồng độ đỉnh từ các yếu tố này cũng không cao. Vì vậy, việc giám sát nồng độ điều trị đối với kháng sinh amikacin là rất cần thiết, đặc biệt là trên các bệnh nhân có nhiễm khuẩn nặng.

Các kết quả từ nghiên cứu trước đây tại bệnh viện Bạch Mai cũng cho thấy việc tính liều theo hướng dẫn đơn thuần có thể không đảm bảo nồng độ điều trị. Việc theo dõi nồng độ thuốc trong máu và hiệu chỉnh liều dựa trên các thông số dược động học có thể cải thiện tốt hơn khả năng đạt nồng độ đỉnh của thuốc.[86].

Kết quả của nghiên cứu này cũng phù hợp với nghiên cứu của Taccone và cộng sự [101], theo đó nồng độ đỉnh trong nghiên cứu này không thể dự đoán được từ các chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân.

Như vậy, với tỷ lệ bệnh nhân đạt nồng độ đỉnh khuyến cáo khá thấp (1/3 số bệnh nhân) các bệnh viện nên sử dụng thuốc theo đường tĩnh mạch đồng thời tính toán liều dùng để đạt nồng độ tối ưu.

4.4.1.2. Về tỷ số *Cpeak/MIC*:

Chỉ số này được sử dụng để đánh giá hiệu quả điều trị trên các bệnh nhân phân lập được vi khuẩn nhạy cảm.

Để thực hiện giám sát điều trị, *Cpeak/MIC* cần đạt tốt nhất là >10 và ít nhất là 8-10 [41]. Trên thực hành lâm sàng, việc đạt được chỉ số *Cpeak/MIC* đem lại hiệu quả điều trị không chỉ trong các trường hợp nhiễm khuẩn nặng thường gặp mà ngay cả trong những tình huống rất khó khăn. Tác giả Layeux đã mô tả hai trường hợp bị nhiễm khuẩn huyết nặng do *P.aeruginosa* kháng với rất nhiều kháng sinh (pan-drug) nhưng có MIC với amikacin = $16\mu\text{g/ml}$. Hai trường hợp này đã khỏi nhiễm trùng nhờ sử dụng đơn độc amikacin với liều dùng lên đến 25-50mg/kg để đạt nồng độ cao và

Cpeak/MIC đạt được trong khoảng 8-10; sau đó bệnh nhân được sử dụng biện pháp lọc máu tĩnh mạch- tĩnh mạch liên tục để loại bỏ thuốc ra khỏi cơ thể để tránh độc tính [72].

Nghiên cứu này chọn $C_{peak}/MIC \geq 8$ là đạt ngưỡng gần tối ưu và >10 là ngưỡng tối ưu. Tỷ lệ bệnh nhân đạt hiệu quả điều trị tối ưu và gần tối ưu trên 33 trường hợp này là 71,8%. Tỷ lệ bệnh nhân không đạt nồng độ tối ưu là 18,2%. Như vậy, trên các bệnh nhân có kết quả xét nghiệm vi khuẩn là nhạy cảm với amikacin có đến gần 1/5 số bệnh nhân có thể không có đáp ứng lâm sàng tối ưu.

Có sự khác biệt giữa các cách đánh giá hiệu quả sử dụng của aminoglycosid giữa các cơ sở điều trị. Nồng độ đỉnh mục tiêu của kháng sinh ở mỗi quốc gia, mỗi bệnh viện cần được điều chỉnh dựa trên tình hình sử dụng và tình trạng kháng thuốc ở mỗi quốc gia và mỗi cơ sở điều trị đó. Chính vì vậy, việc sử dụng nồng độ đỉnh mục tiêu ở các hướng dẫn sử dụng nước ngoài để đánh giá chỉ số này ở Việt Nam sẽ có một sự chênh lệch không nhỏ. Điều này càng cho thấy sự cần thiết phải xây dựng đích nồng độ đỉnh của aminoglycosid cũng như các thuốc khác ở từng cơ sở điều trị để phục vụ tốt nhất cho việc giám sát điều trị tại bệnh viện. C_{peak}/MIC là chỉ số cơ bản để đánh giá hiệu quả diệt khuẩn của kháng sinh, có thể sử dụng để xây dựng đích C_{peak} và chế độ liều cho các bệnh nhân ở các đơn vị điều trị cũng như các quốc gia khác nhau. Chỉ số C_{peak}/MIC cần đạt được là một chỉ số độc lập, không phụ thuộc các thông số dược động học của bệnh nhân cũng như mức độ nhạy cảm của vi khuẩn. Do vậy, ngược lại, trên lâm sàng, liều dùng để đạt được chỉ số C_{peak}/MIC tối ưu sẽ phụ thuộc vào MIC của vi khuẩn gây bệnh và phụ thuộc vào sự biến đổi các thông số dược động học của bệnh nhân. MIC của vi khuẩn càng lớn, nồng độ đỉnh cần đạt càng cao và thông số dược động học của bệnh nhân càng thay đổi lớn (ví dụ V_d càng lớn) thì liều dùng càng phải điều chỉnh nhiều để đạt được chỉ số này.

Với các giá trị MIC_{90} của quần thể chủng vi khuẩn nhạy cảm rất khác nhau giữa các bệnh viện, tỷ lệ bệnh nhân đạt được C_{peak}/MIC cũng rất khác nhau khi tính trên tất cả bệnh nhân dùng liều ODD. Do MIC ở BV Bạch Mai và 108 khá lớn nên tỷ lệ bệnh nhân đạt chỉ số này khá thấp (11%) so với hai bệnh viện tuyến thành phố. Như vậy, các bệnh viện cần tiếp tục nghiên cứu MIC của vi khuẩn phân lập được từ bệnh

viện, từ đó xây dựng được nồng độ đỉnh mục tiêu phù hợp để đảm bảo hiệu quả điều trị theo chỉ số PK/PD.

4.4.2. Bàn luận về an toàn điều trị

- Tính an toàn của việc sử dụng amikacin được đánh giá dựa vào C_{trough} và sự biến đổi nồng độ creatinin huyết tương (ΔScr).

4.4.2.1. Về nồng độ đáy C_{trough} :

Bốn chín phẩy ba phần trăm (49,3%) bệnh nhân nghiên cứu có nồng độ đáy amikacin cao hơn so với khuyến cáo. Với kết quả như vậy, nguy cơ gây độc với thận do amikacin trong mẫu nghiên cứu khá cao.

Theo y văn, các yếu tố có thể dẫn đến nồng độ đáy cao là liều dùng cao và chức năng thận giảm và các yếu tố làm tăng nồng độ creatinin huyết thanh là: liều dùng cao, chức năng thận giảm và nồng độ đáy cao. Do vậy, đề tài đã đánh giá ảnh hưởng của các biến: tuổi, giới, nồng độ creatinin huyết thanh ban đầu, liều dùng 1 ngày tính theo cân nặng lên khả năng đạt/không đạt nồng độ đáy tối ưu của 140 bệnh nhân dựa trên phân tích hồi quy logistic.

Đồng thời, đề tài cũng phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng bị tăng nồng độ creatinin huyết thanh như: tuổi, giới, nồng độ creatinin huyết thanh ban đầu, liều dùng 1 ngày tính theo cân nặng và đạt/không đạt nồng độ đáy.

Kết quả phân tích cho thấy nồng độ đáy trong mẫu nghiên cứu rất khó dự đoán được từ các yếu tố bệnh nhân (tuổi, giới, nồng độ creatinin, độ thanh thải creatinin..) và cách dùng thuốc (liều dùng tính theo cân nặng, đường dùng) mà biến thiên rất phức tạp do không có yếu tố nào ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến chỉ số này. Có 2 bệnh nhân dùng liều thấp hơn liều trung bình của cả nhóm (liều trung bình cả nhóm là $18,3 \pm 4,2$ mg/kg; liều của 2 bệnh nhân này là 8,3 mg/kg và 17,2 mg/kg) nhưng nồng độ đáy lại rất cao (>10 µg/ml). Ở cùng 1 khoảng liều thì sự dao động của nồng độ đáy cũng là rất lớn.

Về lý thuyết chức năng thận là một trong những yếu tố ảnh hưởng đến độ thanh thải của thuốc. Amikacin được thải trừ hoàn toàn qua thận nên chức năng thận suy giảm sẽ có nguy cơ làm giảm thải trừ thuốc, nồng độ đáy tỷ lệ nghịch với độ thanh thải creatinin. Tuy nhiên điều này không thể hiện rõ nét trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Có 2 bệnh nhân có nồng độ đáy rất cao so với những bệnh nhân khác có cùng khoảng

Clcr. Một bệnh nhân có Clcr=18,4 ml/phút có nồng độ đáy 3,4 µg/ml trong khi bệnh nhân khác có Clcr=19,2 ml/phút thì nồng độ đáy lên tới 10,5 µg/ml. Nhiều bệnh nhân trong nhóm Clcr từ 40-60ml/phút có nồng độ đáy dưới ngưỡng phát hiện trong khi 1 bệnh nhân khác trong nhóm có nồng độ đáy lên tới 12,9 µg/ml. Sự biến đổi của nồng độ đáy vì thế rất khó dự đoán.

Tham khảo 2 nghiên cứu can thiệp liều ở khoa Điều trị tích cực bệnh viện Bạch Mai 2007 và 2008: Ở nghiên cứu thứ nhất, liều ban đầu được tính dựa vào độ thanh thải creatinin theo hướng dẫn của Sanford, 23,3% bệnh nhân có $C_{trough} > 1$ µg/ml. Tác giả lý giải nguyên nhân C_{trough} của các bệnh nhân vượt giá trị cho phép là do thời gian bán thải kéo dài hơn so với người bình thường ($4,56 \pm 1,44$ giờ so với 2-3 giờ ở người bình thường) [86]. Nghiên cứu thứ hai tính liều ban đầu theo phương pháp Detli, liều trung bình là $18,6 \pm 2,6$ mg/kg thì 84% bệnh nhân dùng liều Detli đạt nồng độ đáy yêu cầu [17]. So với nghiên cứu này, việc tính liều ban đầu có cải thiện độ an toàn khi sử dụng amikacin song tỷ lệ C_{trough} không đạt yêu cầu vẫn còn cao.

4.4.2.2. Về đánh giá sự tăng nồng độ creatinin trong mẫu nghiên cứu:

Nhóm kháng sinh aminoglycosid nói chung và amikacin nói riêng có phạm vi điều trị hẹp và nguy cơ cao xảy ra độc tính trên tai và thận. Rất khó xác định độc tính trên tai của thuốc [44]. Trong khi đó có thể xác định tổn thương trên thận dựa vào việc tăng dần nồng độ creatinin huyết thanh. Trong nhóm bệnh nhân hồi cứu, trong khi tại BV Saint Paul, không ghi nhận được BN nào có tăng creatinin thì tỷ lệ bệnh nhân có tăng nồng độ creatinin huyết thanh ở ba bệnh viện còn lại dao động từ 2,4 đến 6,2%. Điều này có thể do bệnh nhân điều trị tại Saint Paul là những BN có tuổi còn trẻ, cân nặng cao trong khi liều thuốc sử dụng lại thấp hơn các bệnh viện còn lại.

Trong nhóm bệnh nhân tiền cứu có 5,7 % bệnh nhân có tăng nồng độ creatinin.

Tuy không có yếu tố nào ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến nồng độ đáy và do vậy rất khó dự đoán giá trị của biến số này, nhưng có hai yếu tố có ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến sự xuất hiện ADE trên thận là liều dùng và nồng độ đáy đạt. Trong nghiên cứu này, trên bệnh nhân dùng liều 1 lần/ngày, liều dùng càng cao thì nồng độ đáy càng lớn (xuất hiện nhiều ở nhóm bệnh nhân dùng liều 1000mg/ngày) và khi nồng độ đáy “không đạt” thì tỷ suất bệnh nhân bị ADE trên thận cao hơn 16 lần so với bệnh

nhân có nồng độ đáy ở mức “tối ưu”. 5/8 bệnh nhân có sự cố này có dùng phối hợp furosemid (một thuốc được xác định là tăng độc tính trên thính giác của aminoglycosid), trong đó có 3 bệnh nhân tăng creatinin nhiều nhất. Các bệnh nhân có nồng độ creatinin tăng cao đều được ngừng amikacin và chuyển sang dùng kháng sinh khác.

Nghiên cứu của Raveh D. và cộng sự cho thấy các yếu tố nguy cơ cho thận trên ở bệnh nhân cao tuổi sử dụng aminoglycosid gồm có: C_{trough} cao ($>1,1 \mu\text{g/ml}$), nồng độ haemoglobin $<10 \text{ g/l}$, bệnh nhân nhập viện >7 ngày trước khi dùng aminoglycosid và thời gian sử dụng aminoglycosid >11 ngày. Nghiên cứu chỉ ra rằng độc tính lâu dài trên thận là rất hiếm ở những bệnh nhân cao tuổi sử dụng aminoglycosid <11 ngày nếu thường xuyên giám sát nồng độ đáy [92].

Như vậy, việc giám sát nồng độ đáy và sự thay đổi creatinin huyết thanh là rất cần thiết để phát hiện sớm các tổn thương thận do thuốc, từ đó có biện pháp xử trí phù hợp (điều chỉnh liều dùng hoặc ngừng thuốc), đảm bảo an toàn trong điều trị.

4.5. BÀN LUẬN VỀ GIÁM SÁT ĐIỀU TRỊ

4.5.1. Giám sát điều trị trong nghiên cứu hồi cứu:

Các thông số cần thiết để đảm bảo an toàn trong điều trị aminoglycosid là chức năng thận của bệnh nhân (để tính liều dùng phù hợp), sự thay đổi nồng độ creatinin huyết thanh và nồng độ thuốc trong máu. Trong điều kiện các bệnh viện ở Việt Nam hiện nay chưa định lượng nồng độ thuốc trong máu thường quy thì việc đánh giá chức năng thận qua độ thanh thải creatinin và giám sát sự thay đổi chức năng thận trong quá trình điều trị là rất cần thiết. Do vậy, việc khai thác thông tin và thực hiện xét nghiệm đầy đủ là rất quan trọng.

Trong nghiên cứu hồi cứu, tỷ lệ bệnh án có ghi cân nặng (thông số cần để xác định chức năng thận và tính liều dùng) khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các bệnh viện. Trong các bệnh viện trong nghiên cứu, bệnh viện Thanh Nhàn là cơ sở điều trị có tỷ lệ bệnh án có ghi cân nặng cao nhất (66%), trong khi bệnh viện Bạch Mai và bệnh viện Saint Paul có tỷ lệ ghi cân nặng thấp nhất ($<30\%$). Việc thiếu chỉ số thể trọng trong bệnh án làm cho việc tính chức năng thận theo độ thanh thải creatinin (ngoại suy từ phương trình Cockcroft & Gault – phương pháp được khuyến cáo trong các hướng

dẫn sử dụng) rất khó khăn, đồng thời việc đánh giá liều dùng (liều tính theo cân nặng) không thực hiện được. Không chỉ không có chỉ số cân nặng ghi trong bệnh án mà giá trị cân nặng cũng có thể chưa thật chính xác. Trong nghiên cứu của tác giả Raveh và cộng sự, các tác giả đã ghi nhận rằng nhiều bệnh nhân được xác định cân nặng thông qua quan sát chứ không thực sự được cân. Do vậy, cân nặng thực tế của bệnh nhân khác biệt khá lớn với cân nặng ghi trong bệnh án, đặc biệt trên bệnh nhân phải nằm. Do vậy, tác giả cũng đề nghị trang bị những loại cân đặc biệt để xác định trọng lượng thực tế của những bệnh nhân không đứng được hoặc ghi nhận chiều cao để tính trọng lượng lý tưởng của bệnh nhân.[92] Hiện tại, chưa có đồng thuận về việc sử dụng cân nặng lý tưởng hay cân nặng thực tế để tính liều dùng aminoglycosid.

- Trên các nhóm bệnh nhân, xét nghiệm creatinin tiến hành thường quy trước khi sử dụng kháng sinh với tỷ lệ rất cao (>90%) tại các bệnh viện. Đây là xét nghiệm thường quy và được thực hiện khá đầy đủ trên các bệnh nhân. Trên các bệnh nhân không có chỉ số creatinin, thì thường có xét nghiệm urê máu cũng phản ánh chức năng thận, tuy nhiên không có công thức hiệu chỉnh liều dựa vào urê máu trong các tài liệu tham khảo phổ biến nên các bệnh viện vẫn cần thống nhất về việc tiến hành xét nghiệm creatinin trước khi điều trị.

Trong số những bệnh nhân cần giám sát chức năng thận (những bệnh nhân có thời gian điều trị aminoglycosid trên 5 ngày), tỷ lệ được giám sát chức năng thận lại có sự khác biệt rất lớn giữa các bệnh viện. Tỷ lệ này rất cao ở BV Thanh Nhàn (>90%), khá cao ở BV Bạch Mai (75%) và thấp nhất là ở BV 108 và Saint Paul (35% và 30%). Do tỷ lệ bệnh án có giám sát chức năng thận thấp, nên tỷ lệ bệnh nhân ghi nhận sự cố trên thận có khác biệt khi tính trên toàn thể bệnh nhân và tính trên quần thể có giám sát. Tỷ lệ bệnh nhân có sự cố trên thận khá cao ở nhóm dùng amikacin.

Theo các tài liệu, khoảng 8-26% bệnh nhân dùng aminoglycosid có giảm chức năng thận sau vài ngày điều trị và thường hồi phục khi ngừng thuốc. Các yếu tố nguy cơ là bệnh nhân cao tuổi, bị đái tháo đường, sốc nhiễm khuẩn, bệnh gan hoạt động, nhưng dữ liệu chưa chắc chắn. Nồng độ đáy cao, sử dụng cùng các thuốc có độc tính trên thận cũng là các yếu tố liên quan.[44].

Tỷ lệ bệnh nhân có tăng creatinin trong máu ghi nhận trong nghiên cứu này không cao như trong các tài liệu công bố có thể do tỷ lệ bệnh nhân được giám sát không cao và cũng do nhiều bệnh nhân không được giám sát dài suốt cả đợt dùng kháng sinh nên có thể không ghi nhận được hết các sự cố trên lâm sàng.

4.5.2. Giám sát điều trị trong nghiên cứu tiến cứu:

Việc giám sát chức năng thận và ghi nhận sự cố đã được phân tích ở phần 1.1.6.

4.6. BÀN LUẬN VỀ MỘT SỐ HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Đề tài này bao gồm hai phần lớn: Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên bệnh án và nghiên cứu mô tả tiến cứu trên bệnh nhân. Mỗi loại phương pháp nghiên cứu đều có các hạn chế nhất định.

4.6.1. Hạn chế của nghiên cứu hồi cứu:

- Nghiên cứu hồi cứu được tiến hành tại 4 bệnh viện (2 bệnh viện tuyến trung ương, và hai bệnh viện hạng 1 cấp thành phố), những nơi có đủ điều kiện trang thiết bị để tiến hành cả nghiên cứu hồi cứu và tiến cứu, do vậy các đặc điểm về bệnh nhân, đặc điểm dùng thuốc có thể chưa phản ánh toàn diện và đại diện cho việc sử dụng aminoglycosid trên tất cả các tuyến bệnh viện ở nước ta.

- Trong 4 bệnh viện nghiên cứu, có 2 bệnh viện là 108 và Thanh Nhàn chưa quản lý bệnh nhân theo thuốc sử dụng. Do vậy, đề tài không thể thiết lập khung chọn mẫu (danh sách các bệnh nhân sử dụng amikacin) để từ đó rút mẫu ngẫu nhiên từ danh sách. Do vậy, việc lấy mẫu ngẫu nhiên được thực hiện tại kho bệnh án theo thứ tự lưu trữ để khắc phục nhược điểm này.

- Tại hai bệnh viện 108 và Thanh Nhàn, việc xác định cỡ mẫu từng khoa theo từng thời gian được tiến hành dựa trên số lượng sử dụng thuốc và có thể có sai lệch, do ở một số khoa ở BV 108, bệnh án amikacin không có chẩn đoán nhiễm khuẩn có khác biệt ở từng khoa (nằm trong tiêu chuẩn loại trừ bệnh án) và có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ mẫu ở từng khoa.

Để khắc phục nhược điểm này, cỡ mẫu ở BV 108 được nhân với một hệ số khá cao là 1,8. Tại BV Thanh Nhàn, do số lượng sử dụng khá ít, đề tài thu nhận toàn bộ lượng bệnh án đủ tiêu chuẩn trong tổng số lượng bệnh án rất lớn.

- Thông tin ghi chép trong bệnh án hồi cứu không thật đầy đủ, đặc biệt là chỉ số cân nặng của bệnh nhân, dẫn đến khó khăn trong phần phân tích các đặc điểm chức năng thận, đánh giá liều dùng của bệnh nhân và phân phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến việc lựa chọn liều dùng cũng cho kết quả không thật chắc chắn.

4.6.2. Hạn chế của nghiên cứu tiến cứu:

- Nghiên cứu tiến cứu cũng được tiến hành trên 4 bệnh viện. Do không thể tiến hành nghiên cứu đồng thời nên đề tài được thực hiện lần lượt tại từng bệnh viện trong khoảng thời gian hơn 2 năm nên có thể dẫn đến sai lệch theo thời gian. Đặc điểm dễ bị sai lệch nhất là mức độ nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh. Tuy nhiên, do chưa có nghiên cứu nào công bố trước đó về giá trị MIC của amikacin trên quần thể vi khuẩn nhạy cảm nên đề tài chưa thể bàn luận về sự biến đổi giá trị MIC theo thời gian tại từng bệnh viện. Để giảm thiểu hạn chế này, cỡ mẫu bệnh nhân trong nghiên cứu tiến cứu đã được tăng lên gần gấp đôi, đồng thời, số lượng vi khuẩn gây bệnh được phân lập cũng được tăng lên, có thể phản ánh chính xác hơn hình ảnh vi khuẩn gây bệnh trên thực tế. Cho dù như vậy, số lượng vi khuẩn đưa vào nghiên cứu vẫn còn chưa nhiều và chưa phản ánh toàn diện hình ảnh vi khuẩn gây bệnh tại các tuyến điều trị khác (ví dụ các bệnh viện huyện, bệnh viện đa khoa khu vực,...)

Mặc dù có các hạn chế về phương pháp nghiên cứu, đề tài đã cố gắng khắc phục các hạn chế này để mô tả các đặc điểm của việc sử dụng kháng sinh aminoglycosid trên lâm sàng, nhận diện các yếu tố dẫn đến sử dụng thuốc chưa hợp lý.

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

1. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu hồi cứu bệnh án của 1005 bệnh nhân sử dụng amikacin và nghiên cứu tiền cứu trên 140 bệnh nhân sử dụng amikacin điều trị nội khoa tại 4 bệnh viện: TWQĐ 108, Bạch Mai, Thanh Nhàn và Saint Paul, đề tài rút ra một số kết luận sau:

1.1. Khảo sát tình hình sử dụng của amikacin trong điều trị tại một số bệnh viện.

1.1.1. Về đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

- Tuổi trung bình của bệnh nhân ở 4 bệnh viện 108 là 65,9 năm, Bạch Mai là 54,0 năm, Saint Paul là 44,6 năm và Thanh Nhàn là 66,9 năm.

- Thời gian sử dụng kháng sinh amikacin nhìn chung nằm trong khoảng thời gian điều trị khuyến cáo, nhưng cần giám sát bệnh nhân, ở 4 bệnh viện 108, Bạch Mai, Saint Paul, Thanh Nhàn lần lượt là 8,3; 10,2; 7,9 và 9,5 ngày.

- Tỷ lệ bệnh nhân có chức năng thận bình thường (tính theo độ thanh thải creatinin) ở các bệnh viện 108, Bạch Mai, Saint Paul, Thanh Nhàn là thấp và lần lượt là 4,4%; 27,5%; 37,9% và 4,7%.

1.1.2. Về chỉ định điều trị, phác đồ phối hợp kháng sinh amikacin

- Nhiễm khuẩn hô hấp là chỉ định chính, gặp ở bệnh viện 108 là 85,4%, Bạch Mai là 85,4%, Saint Paul là 91,2%, và Thanh Nhàn là 89%.

- Tỷ lệ bệnh nhân không được làm xét nghiệm vi khuẩn còn cao và khác biệt giữa các bệnh viện; ở bệnh viện 108 là 37,8%, Bạch Mai là 26,2%, Saint Paul là 95,8%, và Thanh Nhàn là 77,5%. Trong các chủng phân lập được, trực khuẩn Gram(-) chiếm chủ yếu và nhiều vi khuẩn là tác nhân thường gây nhiễm trùng bệnh viện.

- MIC₉₀ của quần thể chủng vi khuẩn nhạy cảm với amikacin khác biệt giữa các bệnh viện. MIC₉₀ ở bệnh viện 108 và Bạch Mai là 8 µg/ml, ở bệnh viện Saint Paul là 4 µg/ml và ở bệnh viện Thanh Nhàn là 3µg/ml.

- Phần lớn chỉ định của amikacin trên các bệnh nhiễm khuẩn, vị trí amikacin trong liệu trình kháng sinh và phác đồ phối hợp của amikacin phù hợp với các hướng dẫn sử dụng của Việt Nam.

1.1.2. Về liều dùng, cách dùng:

- Liều dùng, chế độ liều không thống nhất trong cùng bệnh viện và giữa các bệnh viện. Liều dùng trung bình tính theo cân nặng ở bệnh viện 108 là 15,3 mg/kg, Bạch Mai là 19,0 mg/kg, Saint Paul là 11,3 mg/kg, và Thanh Nhàn là 16,4 mg/kg.
- Đường dùng thuốc các bệnh viện phù hợp với các hướng dẫn sử dụng thuốc nhưng có khác biệt giữa các bệnh viện. Nhiều bệnh nhân dùng đường truyền tĩnh mạch có thời gian truyền thuốc còn dài.

1.1.3. Về giám sát điều trị:

- Tỷ lệ bệnh án có ghi cân nặng còn chưa cao,
- Hầu hết các bệnh nhân được làm xét nghiệm đánh giá chức năng thận trước điều trị, nhưng chưa được giám sát chặt chẽ trong quá trình điều trị.

1.2. Đánh giá tính hiệu quả và an toàn của việc sử dụng amikacin trên cơ sở phân tích các chỉ số dược động học/dược lực học (Cpeak, Cpeak/MIC, Ctrough) của kháng sinh amikacin.

1.2.1. Về dự báo hiệu quả - an toàn của việc sử dụng amikacin

1.2.1.1. Tính hiệu quả của việc sử dụng amikacin

- Dự báo hiệu quả điều trị theo nồng độ đỉnh: tỷ lệ bệnh nhân đạt nồng độ đỉnh tối ưu là 9,3%, gần tối ưu là 35,7% và không đạt là 55%. Tỷ lệ này khác biệt giữa các liều dùng.

- Theo Cpeak/MIC: Trên các trường hợp có xét nghiệm vi khuẩn nhạy với amikacin có 75,7% trường hợp đạt chỉ số tối ưu; 18,2% bệnh nhân có chỉ số không đạt. Tỷ lệ Cpeak/MIC dự báo không tối ưu là 90% ở bệnh viện 108, 88,3% ở bệnh viện Bạch Mai, 35% ở bệnh viện Saint Paul và 30% ở bệnh viện Thanh Nhàn.

1.2.1.2. Tính an toàn của việc sử dụng amikacin

- Dự báo an toàn theo nồng độ đáy: 50,7% bệnh nhân có nồng độ đáy đạt, 49,3% có nồng độ đáy không đạt.
- Ghi nhận sự cố trên thận do thuốc qua đánh giá chênh lệch nồng độ creatinin huyết thanh: 5,7% bệnh nhân tiến cứu có dấu hiệu suy giảm chức năng thận do amikacin.

2. KIẾN NGHỊ

- Các bệnh viện cần thống nhất lại chế độ liều, liều dùng, đường đưa thuốc, thời gian truyền của amikacin phù hợp với đặc điểm bệnh nhân cũng như vi khuẩn gây bệnh tại từng cơ sở điều trị. Liều dùng amikacin nên được tính toán theo cân nặng và hiệu chỉnh theo độ thanh thải creatinin. Các bác sĩ nên ghi đầy đủ cân nặng bệnh nhân vào bệnh án để việc tính liều được thuận tiện.
- Các bệnh viện nên tăng cường xét nghiệm vi khuẩn gây bệnh, giám sát tính kháng thuốc và nếu có thể, xác định MIC của amikacin trên các vi khuẩn, trên cơ sở đó giúp bác sĩ lựa chọn liều dùng phù hợp và xây dựng nồng độ đỉnh mục tiêu của amikacin phù hợp với cơ sở điều trị.
- Từng bước tiến hành giám sát nồng độ thuốc trong máu khi điều trị amikacin đặc biệt trên các bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng và bệnh nhân có thay đổi được động học để đảm bảo hiệu quả và an toàn điều trị.
- Các bệnh viện nên tăng cường giám sát điều trị bằng cách ghi nhận đầy đủ các thông số về cân nặng, chiều cao của bệnh nhân và thực hiện các xét nghiệm chức năng thận đầy đủ trước và trong quá điều trị.

CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

LIÊN QUAN TỚI ĐỀ TÀI

1. Pham Thi Thuy Van, Hoang Thi Kim Huyen, Cao Thi Bich Thao, To Van Hai (2011). “Evaluation of efficacy and safety of amikacin usage in ICU’s patients: A prospective observational study”. *Proceeding of Seventh Indochina Conference on Pharmaceutical Sciences*, 14-16 December 2011, Bangkok Thailand.
2. Phạm Thị Thúy Vân, Hoàng Thị Kim Huyền, Nguyễn Thị Lan Hương, Chu Thị Hạnh (2011). “Đánh giá khả năng đáp ứng điều trị của việc sử dụng amikacin qua nồng độ thuốc trong máu và qua chỉ số PK/PD tại khoa Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai”. *Tạp chí Dược học*, số 427, trang 23-26
3. Phạm Thị Thúy Vân, Nguyễn Sơn Nam, Đinh đình Chính (2011), “Đánh giá hiệu quả và an toàn của amikacin thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu bệnh nhân nhiễm khuẩn hô hấp tại khoa Lao và bệnh phổi, bệnh viện trung ương quân đội 108”, *Tạp chí Y dược lâm sàng 108*, tập 6, số 3/2011, trang 121-128.
4. Phạm Thị Thúy Vân, Hoàng Thị Kim Huyền, (2012), “Khảo sát tình hình sử dụng kháng sinh amikacin trong điều trị tại một số bệnh viện trên địa bàn Hà Nội” *Tạp chí Dược học*, số 435 (7/2012), trang 12-17.
5. Hoàng Thị Kim Huyền, Phạm Thị Thúy Vân, (2012), “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*, số 435 (7/2012), trang 54-58

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TÀI LIỆU TIẾNG VIỆT

1. Bộ Y Tế, (1997), *Quy chế bệnh viện*. (Ban hành kèm theo Quyết định số 1895/1997/QĐ-BYT ngày 19 tháng 09 năm 1997 của Bộ trưởng Bộ Y tế)
2. Bộ Y Tế, (2002), *Dược thư Quốc gia Việt Nam*. Hà Nội, 130-132.
3. Bộ Y Tế, (2005), *Hướng dẫn điều trị* Vol. I. Nhà xuất bản Y học.
4. Bộ Y Tế, (2006), *Hướng dẫn điều trị*. Vol. II. Nhà xuất bản Y học. Hà Nội.
5. Bộ Y Tế, (2011), *Thông tư 22/2011/TT-BYT ban hành ngày 10 tháng 6 năm 2011 quy định tổ chức và hoạt động của khoa Dược bệnh viện*
6. Bộ Y Tế, (2011), *Thông tư 23/2011/TT-BYT ban hành ngày 10 tháng 6 năm 2011 hướng dẫn sử dụng thuốc trong các cơ sở y tế có giường bệnh*. .
7. Nguyễn Thị Kim Chi, et al., (2011), "Khảo sát chế độ liều dùng amikacin ở trẻ dưới 1 tuổi tại BV Nhi Trung ương trong năm 2009", *Tạp chí Dược học*, 2/2011: p. 14-22.
8. Nguyễn Tiến Dũng, (2011), *Các chỉ số PK/PD và sử dụng kháng sinh hợp lý ở trẻ em*. 2 ed.: Nhà xuất bản Y học. Hà Nội.
9. Ngô Huy Hoàng, et al., (2009), "Khảo sát thực trạng kê đơn kháng sinh tại các trạm y tế xã Mỹ Lộc tỉnh Nam định.", *Tạp chí Dược học*, 3/2009: p. 8-13.
10. Ngô Huy Hoàng, et al., (2010), "Đánh giá hiệu quả của mô hình tập huấn nhằm hạn chế việc sử dụng kháng sinh chưa hợp lý tại huyện Mỹ Lộc tỉnh Nam định," *Tạp chí Dược học*, 9/2010: p. 34-38.
11. Hoàng Kim Huyền, et al., (2007), "Đánh giá việc sử dụng kháng sinh trong điều trị tại khoa Nội hô hấp ở bệnh viện Đà Nẵng từ 1/2005 đến 9/2006", *Tạp chí Dược học*, 4: p. 5-10.
12. Phan Quỳnh Lan, (2006), "Đánh giá tình hình sử dụng thuốc trong điều trị nhiễm khuẩn hô hấp cấp tính tại khoa Nhi, bệnh viện Việt nam – Cuba. ", *Tạp chí Dược học*, 11A: p. 180-183.

13. Đỗ Thuỳ Linh, et al.,(2006), "Khảo sát tình hình sử dụng thuốc cho bệnh nhân đái tháo đường kèm tăng huyết áp tại bệnh viện Thanh nhàn", *Tạp chí Dược học*, 3/2006: p. 23-25; 36.
14. Võ Thị Kiều Quyên, et al.,(2009), "Áp dụng bước đầu quy trình theo dõi nồng độ gentamicin và vancomycin tại bệnh viện nhân dân Gia Định", *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 6(13): p. 344 - 355.
15. Nguyễn Thái Sơn; et al.,(2010) "Nghiên cứu đặc điểm kháng kháng sinh của các vi khuẩn sinh ESBL phân lập được tại Bệnh viện 103 giai đoạn 2007 - 2009", *Tạp chí Y dược học quân sự - Học viện Quân Y* **9**.
16. Thái Hoài Thu, et al.,(2006), "Khảo sát mối liên quan giữa liều lượng và nồng độ Tobramycin trong huyết thanh bệnh nhân tại khoa điều trị tích cực bệnh viện Bạch mai", *Tạp chí Dược học*, 11A: p. 142-146.
17. Nguyễn Hồng Thủy, et al., (2009), "Đánh giá việc sử dụng một số kháng sinh tại khoa điều trị tích cực, bệnh viện Bạch Mai thông qua theo dõi nồng độ thuốc trong máu", *Báo cáo Hội thảo toàn quốc về Cấp cứu -Hồi sức-Chống độc lần thứ 9*.
18. Trường Đại Học Dược Hà Nội, (2004), *Hóa dược*, Trần Đức Hậu. Vol. II. Nhà xuất bản Y học. Hà Nội, 201-210.
19. Nguyễn Sử Minh Tuyết, et al.,(2009), "Khảo sát vi khuẩn gây nhiễm khuẩn bệnh viện tại bệnh viện Nhân dân Gia Định ", *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 13 (6): p. 295 - 300.
20. Phạm Hùng Vân,(2009), "Nghiên cứu đa trung tâm khảo sát tình hình đề kháng kháng sinh của các trực khuẩn Gram âm dễ mọc gây nhiễm khuẩn bệnh viện phân lập từ 1/2007 đến 5/2008", *Y học TP. Hồ Chí Minh*, 13(2): p. 138-149.

TÀI LIỆU TIẾNG ANH

21. Adjepon - Yamoah K.K, et al.,(2000), "Aminoglycoside usage and monitoring in a Saudi Arabian teaching hospital: a ten-year laboratory audit", *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 25(4): p. 303-307.

22. Adland-Davenport P., et al.,(1990), "Pharmacokinetics of amikacin in critically ill neonatal foals treated for presumed or confirmed sepsis", *Equine Vet J*, 22(1): p. 18-22.
23. Ali M. Z., et al.,(1997), "A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides", *Clin Infect Dis*, 24(5): p. 796-809.
24. American College of Clinical Pharmacy,(2008), "Clinical Pharmacist Competencies", *Pharmacotherapy* 28 (6): p. 806-815.
25. American Society of Health-System Pharmacists,(1990, reviewed in 2003), "ASHP Statement on Continuing Education", *Am J Hosp Pharm*, , 47: p. 1855.
26. American Society of Health-System Pharmacists,(2004), "ASHP Guidelines on the Pharmacist's Role in the Development, Implementation, and Assessment of Critical Pathways", *Am J Health-Syst Pharm*. . 61: p. 939-45.
27. Angalakuditi M., et al.,(2011), "Retrospective drug utilization review: impact of pharmacist interventions on physician prescribing", *Clinicoecon Outcomes Res*, 3: p. 105-8.
28. Aronoff G. A., et al., (2007), *Drug prescribing in renal failure: Dosing guidelines for adults and children*. 5th ed.: American College of Physician. 49-82.
29. Bailey T. C., et al.,(1997), "A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides", *Clin Infect Dis*, 24(5): p. 786-95.
30. Barclay M. L., et al.,(1999), "Once Daily Aminoglycoside Therapy: Is It Less Toxic Than Multiple Daily Doses and How Should It Be Monitored?", *Clinical Pharmacokinetics*, 36(2): p. 89-98.
31. Bartal C., et al.,(2003), "Pharmacokinetic dosing of aminoglycosides: a controlled trial", *Am J Med*, 114(3): p. 194-8.
32. Barza M., et al.,(1996), "Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis", *BMJ*, 312(7027): p. 338-45.
33. Bauer L. A., (2008), *The aminoglycosides antibiotics*, in *Applied Clinical Pharmacokinetics*, Bauer L. A., Editors, McGraw-Hill Medical. p. 97-206,

34. Beaucaire G., et al.,(1991), "Clinical and bacteriological efficacy, and practical aspects of amikacin given once daily for severe infections", *J Antimicrob Chemother*, 27 Suppl C: p. 91-103.
35. Begg E. J., et al.,(1995), "Aminoglycosides--50 years on", *Br J Clin Pharmacol*, 39(6): p. 597-603.
36. Begg E. J., et al.,(1995), "A suggested approach to once-daily aminoglycoside dosing", *Br J Clin Pharmacol*, 39(6): p. 605-9.
37. Begg E. J., et al.,(2001), "The therapeutic monitoring of antimicrobial agents", *Br J Clin Pharmacol*, 52 Suppl 1: p. 35S-43S.
38. Bertino J. S., Jr., et al.,(1993), "Incidence of and significant risk factors for aminoglycoside-associated nephrotoxicity in patients dosed by using individualized pharmacokinetic monitoring", *J Infect Dis*, 167(1): p. 173-9.
39. Betts R. F., et al., (2003), *Reese and Bett's: A practice approach to infection*. 5th ed.: Lippincott Williams & Wilkins. 1065-1076.
40. Blaser J., et al.,(1987), "Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance", *Antimicrob Agents Chemother*, 31(7): p. 1054-60.
41. British Medical Association, et al., (2009), *British National Formulary*. 58 ed.: BMJ Group and RPS Publishing London, 310-312.
42. Buijk S. E., et al.,(2002), "Experience with a once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients", *Intensive Care Med*, 28(7): p. 936-42.
43. Cai Y., et al.,(2009), "Synergistic effects of aminoglycosides and fosfomycin on *Pseudomonas aeruginosa* in vitro and biofilm infections in a rat model", *J Antimicrob Chemother*, 64(3): p. 563-6.
44. Chambers H.F., (2006), *Aminoglycoside*, in *Goodman and Gilman's - The pharmacological basis of therapeutics* Laurence L. Brunton, et al., Editors, McGraw-Hill MEDICAL.

45. CLSI., *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-First Informational Supplement*. 2011, Clinical and Laboratory Standards Institute. : Wayne, PA.
46. Craig W. A., (2007), *Pharmacodynamics of Antimicrobials: General Concepts and Applications*, in *Antimicrobial Pharmacodynamics in Theory and Clinical Practice*, Nightingale C. H., et al., Editors, 1- Introduction, Informa. p. 1-20,
47. Cunha B. A., (2011), *Antibiotic essentials*. 10th ed., Jones and Bartlett Learning.
48. Daikos G. L., et al.,(1991), "First-exposure adaptive resistance to aminoglycoside antibiotics in vivo with meaning for optimal clinical use", *Antimicrob Agents Chemother*, 35(1): p. 117-23.
49. David Griffith, et al., (2007), *Animal Models of Infection for the Study of Antibiotic Pharmacodynamics*, in *Antimicrobial Pharmacodynamics in Theory and Clinical Practice*, Nightingale C.H, et al., Editors, 2, Informa, New York. p. 79-102,
50. Deziel-Evans L. M., et al.,(1986), "Correlation of pharmacokinetic indices with therapeutic outcome in patients receiving aminoglycosides", *Clin Pharm*, 5(4): p. 319-24.
51. Dipiro J. T., et al., (2010), *Concepts in Clinical Pharmacokinetics*. 5th ed.: American Society of Health-System Pharmacists. Bethesda, 1-19.
52. Dowling; T. C., (2008), *Quantification of Renal Function in Pharmacotherapy - A Pathophysiologic Approach*, Dipiro; J. T., et al., Editors, McGraw-Hill Medical, New York p. 705-722,
53. Fahimi F., et al.,(2008), "Errors in preparation and administration of intravenous medications in the intensive care unit of a teaching hospital: an observational study", *Aust Crit Care*, 21(2): p. 110-6.
54. Fausti S. A., et al.,(1984), "Detection of aminoglycoside ototoxicity by high-frequency auditory evaluation: selected case studies", *Am J Otolaryngol*, 5(3): p. 177-82.

55. Feld R., et al.,(1984), "Empiric therapy for infections in patients with granulocytopenia. Continuous vs interrupted infusion of tobramycin plus cefamandole", *Arch Intern Med*, 144(5): p. 1005-10.
56. Freeman C. D., et al.,(1997), "Once-daily dosing of aminoglycosides: review and recommendations for clinical practice", *J Antimicrob Chemother*, 39(6): p. 677-86.
57. Frei C. R., et al.,(2008), "Antimicrobial breakpoints for gram-negative aerobic bacteria based on pharmacokinetic-pharmacodynamic models with Monte Carlo simulation", *J Antimicrob Chemother*, 61(3): p. 621-8.
58. Fulda T. R., et al.,(2004), "Current status of prospective drug utilization review", *J Manag Care Pharm*, 10(5): p. 433-41.
59. Galloe A. M., et al.,(1995), "Aminoglycosides: single or multiple daily dosing? A meta-analysis on efficacy and safety", *Eur J Clin Pharmacol*, 48(1): p. 39-43.
60. Galvez R., et al.,(2011), "Higher than recommended amikacin loading doses achieve pharmacokinetic targets without associated toxicity", *Int J Antimicrob Agents*, 38(2): p. 146-51.
61. Gilbert D. N., et al., (2010), *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*. 40 ed., Antimicrobial therapy.
62. Hatala R., et al.,(1996), "Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis", *Ann Intern Med*, 124(8): p. 717-25.
63. Holloway K., et al., (2003), *Drug and Therapeutics Committees - A Practical Guide*. World Health Organization and Management Sciences for Health. Geneva, Switzerland, 85-90.
64. Jacobs M. R.,(2001), "Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters", *Clin Microbiol Infect*, 7(11): p. 589-96.
65. Janknegt R.,(1990), "Aminoglycoside therapy. Current use and future prospects", *Pharm Weekbl Sci*, 12(3): p. 81-90.

66. Karlowsky J. A., et al.,(1994), "Once-daily aminoglycoside dosing assessed by MIC reversion time with *Pseudomonas aeruginosa*", *Antimicrob Agents Chemother*, 38(5): p. 1165-8.
67. Karlowsky J. A., et al.,(1997), "Aminoglycoside adaptive resistance", *Pharmacotherapy*, 17(3): p. 549-55.
68. Karper D., et al., (2005), *Harrison's principles of internal medicine* 16th ed. Vol. II. McGraw-Hill Medical.
69. Kashuba A. D., et al.,(1999), "Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria", *Antimicrob Agents Chemother*, 43(3): p. 623-9.
70. Keating M. J., et al.,(1979), "A randomized comparative trial of three aminoglycosides--comparison of continuous infusions of gentamicin, amikacin and sisomicin combined with carbenicillin in the treatment of infections in neutropenic patients with malignancies", *Medicine (Baltimore)*, 58(2): p. 159-70.
71. Kim M.-K., et al., (2007), *Aminoglycosides*, in *Antimicrobial Pharmacodynamics in Theory and Clinical Practice*, Nightingale C. H., et al., Editors, Informa, New York. p. 147-175,
72. Layeux B., et al.,(2010), "Amikacin monotherapy for sepsis caused by panresistant *Pseudomonas aeruginosa*", *Antimicrob Agents Chemother*, 54(11): p. 4939-41.
73. Lee K., et al.,(2011), "Further increases in carbapenem-, amikacin-, and fluoroquinolone-resistant isolates of *Acinetobacter* spp. and *P. aeruginosa* in Korea: KONSAR study 2009", *Yonsei Med J*, 52(5): p. 793-802.
74. Leong C. L., et al.,(2006), "Providing guidelines and education is not enough: an audit of gentamicin use at The Royal Melbourne Hospital", *Intern Med J*, 36(1): p. 37-42.
75. Lugo-Goytia G., et al.,(2000), "Bayesian approach to control of amikacin serum concentrations in critically ill patients with sepsis", *Ann Pharmacother*, 34(12): p. 1389-94.

76. Lyles A., et al.,(2001), "Ambulatory drug utilization review: opportunities for improved prescription drug use", *Am J Manag Care*, 7(1): p. 75-81; quiz 82-3.
77. Maglio D., et al.,(2002), "Extended interval aminoglycoside dosing: from concept to clinic", *Int J Antimicrob Agents*, 19(4): p. 341-8.
78. Mavros M. N., et al.,(2011), "Once versus multiple daily dosing of aminoglycosides for patients with febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis", *J Antimicrob Chemother*, 66(2): p. 251-9.
79. Mcevoy G. K., et al., (2004), *Aminoglycosides*, in *AHFS Drug Information*, Editors, American Society of Health-System Pharmacists. p. 63-89,
80. Moore T., et al., (1997), Guidelines for implementing drug utilization review programs in hospitals Management Sciences for Health, C.A. Nos. HRN-A-92-00059-13, HRN-A-00-95-00002, Arlington, VA / Moscow, Russia
81. Morris R. G., et al.,(1999), "Some international approaches to aminoglycoside monitoring in the extended dosing interval era", *Ther Drug Monit*, 21(4): p. 379-88.
82. Mouton J. W., et al., (2007), *Applying Pharmacodynamics for Susceptibility Breakpoint Selection and Susceptibility Testing in Antimicrobial Pharmacodynamics in Theory and Clinical Practice*, Nightingale C. H., et al., Editors, 1- Introduction, Informa. p. 21-44,
83. Munckhof W. J., et al.,(1996), "A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once daily or as divided doses", *J Antimicrob Chemother*, 37(4): p. 645-63.
84. Nakamura T., et al.,(2007), "Differences in antimicrobial susceptibility breakpoints for *Pseudomonas aeruginosa*, isolated from blood cultures, set by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) and the Japanese Society of Chemotherapy", *J Infect Chemother*, 13(1): p. 24-9.
85. Nestaas E., et al.,(2005), "Aminoglycoside extended interval dosing in neonates is safe and effective: a meta-analysis", *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 90(4): p. F294-300.

86. Nguyen T.V., et al. *Evaluation amikacin use by monitoring plasma drug concentration in patients at intensive care unit - Bach mai hospital*. in *Indochina Conference on Pharmaceutical Science, 5th*. 2007. Bangkok, Thailand.
87. Nguyen T. L. *Clinical monitoring of gentamicin concentration at Cho Ray hospital*, . in *Pharmaindochina 4th*. 2005. Ho Chi Minh city Vietnam: NXB Y học TP HCM.
88. Nicolau D. P., et al.,(1995), "Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients", *Antimicrob Agents Chemother*, 39(3): p. 650-5.
89. Peloquin C. A., et al.,(2004), "Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases", *Clin Infect Dis*, 38(11): p. 1538-44.
90. Prins J. M., et al.,(1996), "Validation and nephrotoxicity of a simplified once-daily aminoglycoside dosing schedule and guidelines for monitoring therapy", *Antimicrob Agents Chemother*, 40(11): p. 2494-9.
91. Rao S. C., et al.,(2011), "One dose per day compared to multiple doses per day of gentamicin for treatment of suspected or proven sepsis in neonates", *Cochrane Database Syst Rev*, (11): p. CD005091.
92. Raveh D., et al.,(2002), "Risk factors for nephrotoxicity in elderly patients receiving once-daily aminoglycosides", *QJM*, 95(5): p. 291-7.
93. Rea R. S., et al.,(2008), "Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients", *Ther Drug Monit*, 30(6): p. 674-81.
94. Rogers M. S., et al.,(2005), "Improved compliance with a gentamicin prescribing policy after introduction of a monitoring form", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 56(3): p. 566-568.
95. Rybak M. J., et al.,(1999), "Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity", *Antimicrob Agents Chemother*, 43(7): p. 1549-55.

96. Schentag J. J., et al., (2006), *Aminoglycosid*, in *Applied Pharmacokinetics and Pharmacodynamics- Principles of Therapeutic Drug Monitoring*, Burton M. E., et al., Editors, Lippincott Williams & Wilkins. p. 285-327,
97. Shargel L., et al., (2007), *Application of Pharmacokinetics to Clinical Situations*, in *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics* The McGraw-Hill Medical.
98. Smyth A. R., et al.,(2012), "Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis", *Cochrane Database Syst Rev*, 2: p. CD002009.
99. Society of Hospital Pharmacists of Australia,(2005), "SHPA Standards of Practice for Clinical Pharmacy", *J Pharm Pract Res.*, 35(2): p. 122-46
100. Sweetman S.C, (2009), *Martindale: The Complete Drug Reference* 36. 36 ed., Pharmaceutical Press: London.
101. Taccone F. S., et al.,(2010), "Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock", *Crit Care*, 14(2): p. R53.
102. Tod M. M., et al.,(2001), "Individualising aminoglycoside dosage regimens after therapeutic drug monitoring: simple or complex pharmacokinetic methods?", *Clin Pharmacokinet*, 40(11): p. 803-14.
103. Touw D. J., et al.,(2005), "Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review", *Ther Drug Monit*, 27(1): p. 10-7.
104. Turnidge J.,(2003), "Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides", *Infect Dis Clin North Am*, 17(3): p. 503-28, v.
105. Vaidyanathan S., et al.,(2006), "Amikacin Dosing and Monitoring in Spinal Cord Injury Patients: Variation in Clinical Practice Between Spinal Injury Units and Differences in Experts Recommendations", *TheScientificWorldJOURNAL*, 6: p. 187-199.
106. Van Eldere J.,(2003), "Multicentre surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* susceptibility patterns in nosocomial infections", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51(2): p. 347-352.

107. Varghese J. M., et al.,(2011), "Antimicrobial pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the critically ill with severe sepsis and septic shock", *Crit Care Clin*, 27(1): p. 19-34.
108. Verpooten G. A., et al.,(1989), "Once-daily dosing decreases renal accumulation of gentamicin and netilmicin", *Clin Pharmacol Ther*, 45(1): p. 22-7.
109. Wallace A. W., et al.,(2002), "Evaluation of four once-daily aminoglycoside dosing nomograms", *Pharmacotherapy*, 22(9): p. 1077-83.
110. Warkentin D., et al.,(1999), "Toxicity of single daily dose gentamicin in stem cell transplantation", *Bone Marrow Transplant*, 24(1): p. 57-61.
111. World-Health-Organization, (2003), *Introduction to Drug Utilization Research*. World Health Organization. Geneva,Switzerland.
112. Xiong Y. Q., et al.,(1997), "Adaptive resistance of *Pseudomonas aeruginosa* induced by aminoglycosides and killing kinetics in a rabbit endocarditis model", *Antimicrob Agents Chemother*, 41(4): p. 823-6.
113. Zelenitsky S. A., et al.,(2000), "A prospective, randomized, double-blind study of single high dose versus multiple standard dose gentamicin both in combination with metronidazole for colorectal surgical prophylaxis", *J Hosp Infect*, 46(2): p. 135-40.
114. Zelenitsky S. A., et al.,(2003), "Treatment and outcome of *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia: an antibiotic pharmacodynamic analysis", *J Antimicrob Chemother*, 52(4): p. 668-74.
115. Zembower T. R., et al.,(1998), "The utility of aminoglycosides in an era of emerging drug resistance", *Int J Antimicrob Agents*, 10(2): p. 95-105.
116. Zahar J.-R., et al.,(2006), "Inappropriate prescribing of aminoglycosides: risk factors and impact of an antibiotic control team", *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 58(3): p. 651-656.

WEBSITE

117. Đại Học Dược Hà Nội. (2011), *Chương trình Đào tạo của Trường Đại học Dược Hà Nội*. 15/12/2011 [cited 2011 01/12/2011]; Available from: <http://www.hup.edu.vn/Content/tabid/55/nid/197/Default.aspx>.
118. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - Eucast. (2009), *Rationale for the EUCAST clinical breakpoints, version 1.2* [cited 2011 15-12-2011]; Available from: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/.
119. Hospira Uk Ltd. (Updated 2010), *Summary of Product Characteristics of Amikacin 250mg injection*. [cited 2011 15-11-2011]; Available from: <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/619/SPC/Amikacin+250+mg+ml+Injecti+on/>.
120. Internationnal Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. (2011), *Definition of TDM*. [cited 2011 01/12/2011]; Available from: <http://www.iatdmct.org/index.php/publisher/articleview/frmArticleID/138/>.

