TREATMENT OUTCOMES OF KLEBSIELLA PNEUMONIAE INFECTIONS USING AMIKACIN WITH THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Le Hong Nga[1], Luu Quang Thuy[1,2], Nguyen Hoang Anh[3]

[1]*Hanoi Medical University - No. 1 Ton That Tung, Kim Lien Ward, Hanoi, Vietnam*
[2]*Viet Duc University Hospital - No. 40 Trang Thi, Hoan Kiem Ward, Hanoi, Vietnam*
[3]*Bach Mai Hospital - No. 78 Giai Phong Road, Kim Lien Ward, Hanoi, Vietnam*

Received: 06/07/2026
Reviced: 11/09/2026; Accepted: 18/11/2026

ABSTRACT

Objective: To evaluate treatment outcomes, nephrotoxicity, and factors associated with achieving the target peak concentration (C_{peak}) of amikacin in patients with *Klebsiella pneumoniae* infections treated with amikacin under therapeutic drug monitoring (TDM).

Subject and method: *A* prospective interventional study was conducted in 65 patients with amikacin-susceptible *Klebsiella pneumoniae* infections admitted to the Surgical Intensive Care Unit, Viet Duc University Hospital, between July 2025 and April 2026. Patients received an initial amikacin dose of 30 mg/kg. Serum amikacin concentrations were measured, and the dosing interval was subsequently adjusted according to the institutional TDM protocol.

Results: The target peak concentration (C_{peak} 60-80 mg/L) was achieved in 64.6% of patients. After TDM-guided adjustment of the dosing interval, all patients achieved an estimated trough concentration (C_{trough}) below the target threshold (< 2.5 mg/L). The complete clinical response rate was 41.5%, while the overall treatment response rate reached 83.1%. Acute kidney injury occurred in 9.5% of patients, predominantly at the Risk stage according to the RIFLE classification. Body mass index (BMI), weight-based amikacin dose, and septic shock were identified as independent factors associated with achieving the target C_{peak}.

Conclusion: High-dose amikacin combined with therapeutic drug monitoring helps individualize treatment, optimize efficacy, and minimize adverse effects in critically ill patients.

Keywords: Klebsiella pneumoniae; amikacin; therapeutic drug monitoring; intensive care.

*Corresponding author
Email: lehongnga153@gmail.com **Phone**: (+84) 985337015 **DOI:** 10.52163/yhc.v67i11.7139

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ NHIỄM KHUẨN DO KLEBSIELLA PNEUMONIAE BẰNG AMIKACIN CÓ GIÁM SÁT NỒNG ĐỘ TRONG MÁU

Lê Hồng Nga[1], Lưu Quang Thùy[1,2], Nguyễn Hoàng Anh[3]

[1]Trường Đại học Y Hà Nội - Số 1 Tôn Thất Tùng, phường Kim Liên, TP Hà Nội, Việt Nam
[2]Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức - Số 40 Tràng Thi, phường Hoàn Kiếm, TP Hà Nội, Việt Nam
[3]Bệnh viện Bạch Mai - Số 78 Đường Giải Phóng, phường Kim Liên, TP Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 06/07/2026
Ngày chỉnh sửa: 11/09/2026; Ngày duyệt đăng: 18/11/2026

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị, độc tính trên thận và một số yếu tố liên quan đến nồng độ đỉnh (C_{peak}) của amikacin ở bệnh nhân nhiễm khuẩn do *Klebsiella pneumoniae* được điều trị bằng amikacin có giám sát nồng độ thuốc trong máu (TDM).

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu lâm sàng can thiệp trên 65 bệnh nhân nhiễm khuẩn do *Klebsiella pneumoniae* nhạy cảm với amikacin tại Trung tâm Gây mê hồi sức ngoại khoa Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức từ tháng 7/2025 đến tháng 4/2026. Bệnh nhân được sử dụng amikacin liều đầu 30 mg/kg, định lượng nồng độ thuốc trong máu và hiệu chỉnh khoảng đưa liều.

Kết quả: Tỷ lệ đạt C_{peak} 60-80 mg/L là 64,6%, sau hiệu chỉnh khoảng đưa liều dựa trên TDM, tất cả bệnh nhân đều có nồng độ đáy (C_{trough}) ước tính dưới ngưỡng mục tiêu (< 2,5 mg/L). Tỷ lệ đáp ứng điều trị hoàn toàn là 41,5%, tỷ lệ đáp ứng điều trị chung là 83,1%. Tổn thương thận cấp xảy ra ở 9,5% bệnh nhân, chủ yếu ở mức nguy cơ theo phân loại RIFLE. BMI, liều amikacin/ cân nặng, sốc nhiễm khuẩn là các yếu tố liên quan độc lập đến khả năng đạt đích C_{peak}.

Kết luận: Chế độ amikacin liều cao kết hợp giám sát nồng độ thuốc giúp cá thể hoá điều trị, tối ưu hiệu quả và giảm thiểu tác dụng không mong muốn ở bệnh nhân hồi sức.

Từ khóa: *Klebsiella pneumoniae,* TDM, Amikacin, hồi sức tích cực.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm đa kháng, đặc biệt là *Klebsiella pneumoniae* kháng carbapenem (CRKP), đang là thách thức lớn trong điều trị do tỷ lệ tử vong cao và lựa chọn kháng sinh ngày càng hạn chế. Amikacin vẫn còn hoạt tính đối với nhiều chủng CRKP nhưng dược động học biến thiên lớn ở bệnh nhân hồi sức khiến chế độ liều thông thường không đảm bảo đạt đích dược động học/dược lực học (PK/PD), do đó nhiều nghiên cứu đề xuất chế độ liều cao (30 mg/kg) trên đối tượng bệnh nhân mắc nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn họ *Enterobacteriaceae* đề kháng kháng sinh [1-3]. Do đó việc theo dõi nồng độ thuốc trong máu (TDM) được khuyến cáo nhằm tối ưu hiệu quả điều trị và hạn chế độc tính. Tuy nhiên tại Việt Nam còn ít nghiên cứu đánh giá hiệu quả của chiến lược này ở bệnh nhân hồi sức ngoại khoa. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả điều trị, độc tính trên thận và một số yếu tố liên quan đến nồng độ đỉnh trong máu của amikacin.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân ≥ 18 tuổi chẩn đoán nhiễm khuẩn do *Klebsiella pneumoniae* tại Trung tâm Gây mê hồi sức ngoại khoa Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức từ tháng 7/2025 đến tháng 4/2026.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: Kháng sinh đồ *Klebsiella pneumoniae* được định danh bằng hệ thống tự động có kết quả nhạy cảm với amikacin theo tiêu chuẩn EUCAST; bệnh nhân dùng amikacin có giám sát nồng độ thuốc trong máu; không dị ứng amikacin.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân hoặc người nhà không đồng ý tham gia nghiên cứu; kết quả vi sinh nhiễm đồng thời từ 2 chủng vi khuẩn trở lên trong cùng một bệnh phẩm; dùng amikacin không đủ 72 giờ; sử dụng đồng thời amikacin đường khác; không tuân thủ quy trình TDM. Tiêu chuẩn loại trừ mô tả độc tính trên thận: bệnh nhân có tổn thương thận cấp trước điều trị, bệnh thận giai đoạn cuối hoặc không xác định được creatinin nền.

2.2. Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu lâm sàng can thiệp.

2.3. Cỡ mẫu

Công thức tính cỡ mẫu ước tính một tỷ lệ với p = 85,7% (lấy theo nghiên cứu của Phạm Thị Hồng Phương [4] tỷ lệ đáp ứng điều trị hoàn toàn và một phần là 85,7%), ε = 0,1, độ tin cậy 95%. Cỡ mẫu nghiên cứu tối thiểu là 65 bệnh nhân.

2.4. Quy trình tiến hành nghiên cứu

Bệnh nhân trong nghiên cứu được sử dụng liều ban đầu amikacin là 30 mg/kg (tối đa 3g) truyền trong 60 phút và kết hợp với kháng sinh khác theo kháng sinh đồ. Mục tiêu là C_{peak} 60-80 mg/L và C_{trough} < 2,5 mg/L. Hai mẫu máu được lấy để định lượng nồng độ thuốc (mẫu C1 được lấy sau kết thúc truyền 30 - 60 phút và mẫu C2 được lấy sau 4 - 32 giờ

*Tác giả liên hệ
Email: lehongnga153@gmail.com **Điện thoại**: (+84) 985337015 **DOI:** 10.52163/yhc.v67i11.7139

tùy vào chức năng thận của bệnh nhân). Sau khi có kết quả định lượng, khoảng đưa liều được hiệu chỉnh dựa trên việc ước tính thời gian để nồng độ đáy C_{trough} < 2,5 mg/L theo phương trình dược động học 1 ngăn, thải trừ bậc 1 như sau:

$$Ke = \frac{LnC_{peak} - LnC_{mid}}{t1 - t2}$$

$$C_{trough} \text{ ước tính} = C_{mid} \times e\text{-}Ke\times(\tau\text{-}t\text{-}t2)$$

Trong đó: Ke: hằng số thải trừ; C_{peak}, C_{mid}: kết quả định lượng tương ứng tại thời điểm t1 và t2; C_{trough} ước tính: nồng độ đáy ước tính của thuốc trong huyết tương; t: thời gian truyền thuốc; τ: khoảng cách đưa liều.

2.5. Biến số, chỉ số nghiên cứu

- Thu thập các đặc điểm nhân khẩu học, mức độ nặng của bệnh, chức năng thận, đặc điểm sử dụng amikacin, nồng độ thuốc.
- Kết quả điều trị đánh giá sau 5-7 ngày điều trị phác đồ kháng sinh có amikacin:

+ Đáp ứng điều trị hoàn toàn: Triệu chứng lâm sàng cải thiện (hết sốt, huyết động ổn định hoặc giảm liều thuốc vận mạch), cải thiện triệu chứng đường hô hấp, giảm lượng và tính chất đờm. bạch cầu giảm, CRP giảm ≥ 80% so với trước điều trị, không cần đổi kháng sinh điều trị, kết quả vi sinh cấy lại âm tính (nếu có).

+ Đáp ứng điều trị một phần: Bệnh nhân có cải thiện triệu chứng lâm sàng, bạch cầu, CRP giảm nhưng chưa đạt tiêu chuẩn đáp ứng hoàn toàn.

+ Không đáp ứng điều trị: Triệu chứng lâm sàng không thay đổi hoặc nặng lên hoặc tử vong, sốt không cải thiện hoặc sốt cao hơn, bạch cầu, CRP không giảm, cần thay đổi phác đồ kháng sinh do thất bại điều trị.

- Độc tính trên thận: Số lượng, tỷ lệ bệnh nhân tổn thương thận cấp theo tiêu chuẩn KDIGO 2012, phân độ mức độ tổn thương thận cấp theo RIFLE

2.6. Phân tích và xử lý số liệu

- Các số liệu được quản lý và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.
- Các biến định lượng: Các biến liên tục theo phân phối chuẩn được biểu diễn bằng giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn, các biến liên tục không theo phân phối chuẩn được biểu diễn bằng giá trị trung vị (khoảng tứ phân vị), kiểm định sự khác biệt bằng các test thống kê T – test, Mann-Whitney test. Các biến định tính được trình bày dưới dạng tần số, tỷ lệ, được kiểm định sự khác biệt bằng các test χ^2, Fisher exact test. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi p < 0,05.
- Các yếu tố liên quan khả năng đạt C_{peak} mục tiêu và đáp ứng điều trị xác định bằng hồi quy logistic đơn biến và đa biến. Các biến có p < 0,05 ở phân tích đơn biến được đưa vào mô hình đa biến. Kết quả trình bày dưới dạng odds ratio (OR) và khoảng tin cậy 95% (95%CI)

2.7. Đạo đức trong nghiên cứu

Đề tài được tiến hành sau khi thông qua đề cương luận văn thạc sĩ theo quy định Trường Đại học Y Hà Nội (Quyết định số 4669/QĐ-ĐHYHN ngày 16/7/2025) và được sự chấp nhận của bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. Kết quả chỉ nhằm mục đích nghiên cứu và phục vụ điều trị.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm bệnh nhân	Kết quả
Tuổi (năm)	51,5 ± 18,3
Giới nam	56 (86,2%)
BMI (kg/m^2)	21,4 [20,2 – 22,5]
Loại phẫu thuật – Phẫu thuật sọ não	49 (75,4%)
Loại phẫu thuật – Phẫu thuật ổ bụng	7 (10,8%)
Loại phẫu thuật – Phẫu thuật chấn thương	7 (10,8%)
Loại phẫu thuật – Phẫu thuật khác	2 (3,1%)
SOFA (điểm)	4 [3-6]
APACHE II (điểm)	12 [10-15]
Sốc nhiễm khuẩn	18 (27,7%)
Thở máy	63 (96,9%)
Hạ albumin máu (< 25 g/L)	10 (15,4%)
Độ thanh thải creatinin trước khi điều trị amikacin tính theo công thức Cockcroft-Gault (ml/phút)	101,8 ± 44,9
Phân loại CrCl tại thời điểm bắt đầu sử dụng amikacin – CrCl < 30 ml/phút	2 (3,1%)
Phân loại CrCl tại thời điểm bắt đầu sử dụng amikacin – 30 ≤ CrCl < 60 ml/phút	11 (16,9%)
Phân loại CrCl tại thời điểm bắt đầu sử dụng amikacin – 60 ≤ CrCl < 90 ml/phút	10 (15,4%)
Phân loại CrCl tại thời điểm bắt đầu sử dụng amikacin – 90 ≤ CrCl < 130 ml/ phút	26 (40%)
Phân loại CrCl tại thời điểm bắt đầu sử dụng amikacin – CrCl ≥ 130 ml/phút	16 (24,6%)
Chẩn đoán nhiễm khuẩn – Viêm phổi	63 (96,9%)
Chẩn đoán nhiễm khuẩn – Nhiễm khuẩn huyết	2 (3,1%)

Nghiên cứu thực hiện trên 65 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn. Bảng 1 cho thấy bệnh nhân chủ yếu là nam giới sau phẫu thuật sọ não, mắc viêm phổi và có mức độ bệnh nặng với điểm APACHE II và SOFA trung vị lần lượt 12 điểm và 4 điểm. Có 24,6% bệnh nhân tăng thanh thải thận, 27,7% sốc nhiễm khuẩn và 96,9% cần thở máy.

3.2. Đặc điểm sử dụng amikacin và nồng độ amikacin trong máu

Bảng 2. Đặc điểm sử dụng amikacin và kết quả định lượng nồng độ thuốc

Đặc điểm		Kết quả
Thời gian sử dụng amikacin (ngày)		7 [5- 9,5]
Liều amikacin/cân nặng (mg/kg)		27,8 [27,3-29,4]
Khoảng đưa liều	24 giờ	55 (84.6%)
Khoảng đưa liều	48 giờ	10 (15,4%)
Phác đồ kháng sinh phối hợp	Carbapenem	60 (92,3%)
Phác đồ kháng sinh phối hợp	Colistin	38 (58,5%)
Phác đồ kháng sinh phối hợp	Vancomycin	7 (10,8%)
Phác đồ kháng sinh phối hợp	Ceftazidime/ Avibactam	4 (6,2%)
Phác đồ kháng sinh phối hợp	Kháng sinh khác	1 (1,5%)
C_{peak}		60,1 [56,9 – 67,1]
Tỷ lệ theo đích C_{peak}	< 60 mg/L	23 (35,4%)
Tỷ lệ theo đích C_{peak}	60-80 mg/L	42 (64,6%)
C_{trough}		0,15 [0-1,1]
Tỷ lệ theo đích C_{trough}	< 2,5 mg/L	65 (100%)
Tỷ lệ theo đích C_{trough}	≥ 2,5 mg/L	0 (0%)

Amikacin được sử dụng với liều ban đầu trung vị 27,8 mg/kg với 84,6% bệnh nhân dùng khoảng đưa liều mỗi 24 giờ. Carbapenem và colistin là hai kháng sinh phối hợp thường gặp nhất. Tỷ lệ đạt mục tiêu C_{peak} (60-80 mg/L) là 64,6%. Sau hiệu chỉnh khoảng đưa liều theo TDM, tất cả bệnh nhân đều đạt C_{trough} < 2,5 mg/L.

Bảng 3. Các yếu tố liên quan đến khả năng đạt C_{peak} mục tiêu

Biến số	C_{peak} 60-80 mg/L (n = 42)	C_{peak} < 60 mg/L (n =23)	Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
			OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Tuổi	50,5 [35,8-68,8]	57 [34-67]	1,001 (0,973- 1,029)	0,961		
BMI	21,5 [20,7-23]	20,3 [19,7-21,8]	1,708 (1,136-2,568)	0,01	2,232 (1,236-4,029)	0,008
CrCl (ml/ phút)	101,2 ± 40,9	102,9 ± 52,6	0,999 (0,988-1,011)	0,882		
Albumin máu ≤ 25	7 (16,7%)	3 (13%)	0,75 (0,174-3,229)	0,699		
Có sốc nhiễm khuẩn	8 (19%)	10 (43,5%)	0,306 (0,099-0,945)	0,04	0,241 (0,059- 0,981)	0,047
Liều/ cân nặng (mg/kg)	28,3 [27,3-29,6]	27,3 [25-28,8]	1,405 (1,044- 1,89)	0,025	1,842 (1,22-2,78)	0,004

Bảng 3 cho thấy phân tích đơn biến cho thấy các yếu tố liên quan đến khả năng đạt đích C_{peak} 60-80 mg/L bao gồm BMI, liều amikacin/cân nặng và sốc nhiễm khuẩn. Phân tích đa biến cho thấy cả 3 yếu tố trên liên quan độc lập với C_{peak}. BMI và liều amikacin theo cân nặng làm tăng khả năng đạt C_{peak} mục tiêu, trong khi sốc nhiễm khuẩn làm giảm khả năng đạt đích.

3.3. Đánh giá kết quả điều trị sau điều trị phác đồ kháng sinh có amikacin

Bảng 4. Kết quả điều trị

Kết quả điều trị	Số lượng (%)
Đáp ứng điều trị hoàn toàn	27 (41,5%)
Đáp ứng điều trị một phần	27 (41,5%)
Không đáp ứng điều trị	11 (16,9%)

Tỷ lệ đáp ứng điều trị chung đạt 83,1%, trong đó đáp ứng hoàn toàn chiếm 41,5%. Có 16,9% bệnh nhân không đáp ứng điều trị.

Bảng 5. Các yếu tố liên quan đến đáp ứng điều trị hoàn toàn

Đặc điểm	Đáp ứng điều trị hoàn toàn (n = 27)	Không đáp ứng điều trị hoàn toàn (n = 38)	Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
			OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Tuổi	48 [26-58]	61,5 [41,8-71,5]	0,962 (0,934-0,991)	0,012	0,979 (0,945 –1,014)	0,231
Giới nam	26 (96,3%)	30 (78,9%)	6,933 (0,812-59,175)	0,077		
BMI (kg/m^2)	21,4 [20,2-22,5]	21,4 [20,2-22,6]	0,889 (0,682- 1,157)	0,38		
Albumin (g/l)	28,6 ± 3,2	28,3 ± 3,1	1,031 (0,878-1,21)	0,709		
SOFA bắt đầu điều trị	4 [3-6]	4 [4-6,3]	0,99 (0,803- 1,221)	0,928		
APACHE II	11,4 ± 3,1	13,9 ± 3,8	0,798 (0,672- 0,947)	0,01	0,873 (0,714-1,067)	0,185
C_{peak} ≥ 60 (mg/L)	18 (66,7)	24 (63,2)	1,167 (0,414- 3,29)	0,771		
CRP ngày 0 (mg/L)	119 [88-156]	94,34 [59,2-130,1]	1,005 (0,997- 1,014)	0,205		
PaO_2/FiO_2 < 300	6 (22,2%)	4 (10,5%)	2,429 (0,613-9,626)	0,207		
Có sốc nhiễm khuẩn	6 (22,2%)	12 (31,6%)	0,619 (0,199-1,928)	0,408		
Số ngày thở máy	13 [8-17]	17 [12-24]	0,935 (0,876-0,999)	0,046	0,976 (0,907- 1,051)	0,525

Bảng 5 cho thấy kết quả phân tích đơn biến các yếu tố liên quan đến đáp ứng điều trị hoàn toàn của bệnh nhân bao gồm: tuổi, điểm APACHE II và số ngày thở máy. Tuy nhiên sau khi hiệu chỉnh các yếu tố nhiễu trong mô hình hồi quy logistic đa biến, không ghi nhận yếu tố nào liên quan độc lập đến đáp ứng điều trị hoàn toàn.

3.4. Độc tính trên thận

63 bệnh nhân thỏa mãn điều kiện đánh giá độc tính trên thận. 6 bệnh nhân (9,5%) xuất hiện tổn thương thận cấp và thời gian xuất hiện trung bình là 4,8 ± 1,8 ngày. Theo phân loại RIFLE, phần lớn tổn thương mức nguy cơ (R) chiếm 83,3%, chỉ ghi nhận một trường hợp ở mức tổn thương (I), không có bệnh nhân nào ở mức F và bệnh nhân phải lọc máu vì suy thận.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên bệnh nhân hồi sức ngoại khoa, chủ yếu là nam giới sau phẫu thuật sọ não và mắc viêm phổi. Đặc điểm này phù hợp với mô hình bệnh tật của hồi sức tích cực ngoại khoa cũng như các nghiên cứu của Phạm Thị Hồng Phương [4] và Đàm Mai Hương [5]. Bệnh nhân chủ yếu phẫu thuật sọ não, các tổn thương não có thể kích hoạt dòng cytokin gây rối loạn khả năng tự điều chỉnh của não, làm suy yếu cơ chế điều hòa tại thận, gây tăng thanh thải thận [6]. Nghiên cứu ghi nhận có 24,6% bệnh nhân có tăng thanh thải thận (ARC). ARC làm tăng độ thanh thải các kháng sinh thải trừ qua thận trong đó có amikacin dẫn đến nguy cơ không đạt nồng độ mục tiêu nếu sử dụng liều thông thường.

4.2. Đặc điểm sử dụng amikacin và nồng độ amikacin trong máu

Liều amikacin trung vị trong nghiên cứu là 27,8 (27,3-29,4) mg/kg, gần tương đương liều khuyến cáo 30 mg/kg nhằm tối ưu mục tiêu đạt PK/PD [7-8]. Do bệnh nhân hồi sức tích cực có nguy cơ nhiễm khuẩn đa kháng cao, MIC có thể lên đến 8 mg/L nên để tối ưu hiệu quả diệt khuẩn và hạn chế khả năng xuất hiện đề kháng đòi hỏi mục tiêu C_{peak} 60-80 mg/L, và chỉ có chế độ liều cao mới đủ khả năng đảm bảo mức C_{peak} này.

Nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân có C_{peak} 60-80 mg/L là 64,6%. Tỷ lệ này tương đương nghiên cứu của Boidin (2018) [9], cao hơn nghiên cứu của Coste (2020) [3]. Với C_{trough}, ngưỡng an toàn là 2,5 mg/L theo khuyến cáo năm 2012 của các chuyên gia Pháp [7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau hiệu chỉnh khoảng đưa liều dựa trên TDM, tất cả bệnh nhân đạt C_{trough} dưới ngưỡng an toàn.

Phân tích hồi quy đa biến cho thấy 3 yếu tố liên quan độc lập đến khả năng đạt đích C_{peak} gồm BMI, liều amikacin/cân nặng và sốc nhiễm khuẩn. Kết quả này phù hợp với một số yếu tố đã ghi nhận ảnh hưởng đến C_{peak} trong các nghiên cứu trước đây của Montmollin, Coste, Boidin [3,9,10]. Kết quả nghiên cứu cho thấy mỗi 1 mg/kg tăng thêm của liều amikacin làm tăng 1,8 lần khả năng đạt C_{peak} mục tiêu, phù hợp với đặc tính dược động học phụ thuộc liều của amikacin. Chỉ số BMI cao hơn liên quan đến khả năng đạt đích C_{peak} cao hơn có thể được giải thích do BMI thấp có xu hướng liên quan đến việc dùng liều amikacin thấp hơn mức cần thiết. Ngược lại, sốc nhiễm khuẩn làm giảm khả năng đạt đích C_{peak} do làm

tăng thể tích phân bố của thuốc. Vì vậy chế độ liều chuẩn vẫn chưa thể đảm bảo nồng độ thuốc trong máu đạt mục tiêu ở bệnh nhân hồi sức.

4.3. Đánh giá kết quả điều trị sau điều trị phác đồ kháng sinh có amikacin

Sau khi điều trị phác đồ kháng sinh có amikacin sử dụng giám sát nồng độ thuốc trong máu, ỷ lệ đáp ứng điều trị chung (hoàn toàn và một phần) là 83,1% tương tự nghiên cứu của Phạm Thị Hồng Phương (2021) [4] mặc dù tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn thấp hơn. Tỷ lệ không đáp ứng lâm sàng là 16,9%. Kết quả này cho thấy chiến lược điều trị trong nghiên cứu có hiệu quả lâm sàng khả quan trên bệnh nhân nhiễm khuẩn do *Klebsiella pneumoniae*.

Trong nghiên cứu, phân tích đơn biến ghi nhận tuổi, điểm APACHE II và số ngày thở máy có liên quan đến đáp ứng điều trị hoàn toàn. Tuy nhiên phân tích hồi quy đa biến cho thấy chưa xác định được yếu tố nào liên quan độc lập tới đáp ứng điều trị hoàn toàn. Kết quả này không bác bỏ vai trò của các yếu tố tiên lượng ghi nhận trong mô hình đơn biến mà cho thấy đáp ứng điều trị ở bệnh nhân hồi sức là kết quả sự tương tác nhiều yếu tố lâm sàng và điều trị. Bên cạnh đó, cỡ mẫu nghiên cứu tương đối nhỏ có thể làm giảm khả năng phát hiện mối liên quan độc lập của từng yếu tố với kết quả điều trị.

4.4. Độc tính trên thận

Có 6 bệnh nhân (9,5%) có tổn thương thận cấp chủ yếu ở mức R theo tiêu chuẩn RIFLE, không có bệnh nhân nào ở mức F hoặc phải điều trị thay thế thận. Kết quả tỷ lệ tổn thương thận cấp thấp hơn so với nghiên cứu của Oliveira (2009) và nghiên cứu của Rodrigues D (2021) [11-12]. Sự khác biệt này có thể liên quan đến đặc điểm quần thể nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân nặng, phác đồ phối hợp kháng sinh, thời gian sử dụng amikacin và việc hiệu chỉnh khoảng đưa liều amikacin dựa trên kết quả TDM. Tuy nhiên đây là nghiên cứu không có nhóm chứng do đó chưa thể khẳng định TDM là nguyên nhân làm giảm độc tính trên thận.

4.5. Hạn chế của nghiên cứu

Thứ nhất, cỡ mẫu còn tương đối nhỏ và được thực hiện tại một trung tâm, do đó khả năng khái quát hóa kết quả còn hạn chế. Thứ hai nghiên cứu không có nhóm chứng nên chưa thể đánh giá riêng biệt mức độ đóng góp của TDM hoặc amikain với kết quả điều trị. Thứ ba, nghiên cứu chưa đánh giá nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của từng chủng *Klebsiella pneumoniae*, do đó chưa phân tích được đầy đủ mối liên quan giữa chỉ số PK/PD (C_{peak}/MIC) và hiệu quả điều trị. Cuối cùng, đáp ứng điều trị được xây dựng dựa trên sự kết hợp các tiêu chí lâm sàng, cận lâm sàng chưa sử dụng một thang điểm chuẩn hóa đã được quốc tế công nhận, điều này có thể ảnh hưởng đến khả năng so sánh với các nghiên cứu khác.

5. KẾT LUẬN

64,6% bệnh nhân đạt C_{peak} mục tiêu 60-80 mg/L khi sử dụng chế độ amikacin liều cao. Liều amikacin theo cân nặng, BMI cao làm tăng khả năng đạt C_{peak} mục tiêu, sốc nhiễm khuẩn làm giảm khả năng đạt C_{peak} mục tiêu. Sau phác đồ điều trị kháng sinh có amikacin áp dụng TDM, 83,1% bệnh nhân có đáp ứng điều trị chung, 9,5% bệnh nhân xuất hiện tổn thương thận cấp. Nghiên cứu đã bước đầu cho thấy vai trò của giám sát nồng độ thuốc trong máu (TDM) trong hiệu chỉnh liều và khoảng đưa liều thích hợp trên bệnh nhân sử dụng chế độ liều cao amikacin để cá thể hoá điều trị.

6. TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Gálvez R, Luengo C, Cornejo R, Kosche J, Romero C, Tobar E, et al. Higher than recommended amikacin loading doses achieve pharmacokinetic targets without associated toxicity. Int J Antimicrob Agents. 2011;38(2):146-151. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.03.022.

[2] Allou N, Bouteau A, Allyn J, Snauwaert A, Valance D, Jabot J, et al. Impact of a high loading dose of amikacin in patients with severe sepsis or septic shock. Ann Intensive Care. 2016;6(1):106. doi:10.1186/s13613-016-0211-z.

[3] Coste A, Deslandes G, Jalin L, Corvec S, Caillon J, Boutoille D, et al. PK/PD targets of amikacin and gentamicin in ICU patients. Med Mal Infect. 2020;50(8):709-714. doi:10.1016/j.medmal.2019.12.003.

[4] Phạm Thị Hồng Phương, Đặng Quốc Tuấn. Kết quả điều trị viêm phổi và nhiễm khuẩn huyết do Klebsiella pneumoniae sử dụng amikacin có giám sát nồng độ trong máu. Tạp chí Y học Việt Nam. 2021;509(1):331-335. doi:10.51298/vmj.v509i1.1766.

[5] Đàm Mai Hương, Lê Hương Giang, Trần Thị Thùy Linh, et al. Phân tích thực trạng sử dụng amikacin tại khoa Hồi sức tích cực 2, Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2025;551(3):200-205. doi:10.51298/vmj.v551i3.14739.

[6] Hefny F, Stuart A, Kung JY, Mahmoud SH. Prevalence and Risk Factors of Augmented Renal Clearance: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pharmaceutics. 2022;14(2):445. doi:10.3390/pharmaceutics14020445.

[7] Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). Update on good use of injectable aminoglycosides: gentamicin, tobramycin, netilmicin, amikacin. Pharmacological properties, indications, dosage, and mode of administration, treatment monitoring. *Med Mal Infect*. 2012;42(7):301-308. doi:10.1016/j.medmal.2011.07.007.

[8] Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a position paper. *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1127-1153. doi:10.1007/s00134-020-06050-1.

[9] Boidin C, Jenck S, Bourguignon L, et al. Determinants of amikacin first peak concentration in critically ill patients. Fundam Clin Pharmacol. 2018;32(6):669-677. doi:10.1111/fcp.12374.

[10] de Montmollin E, Bouadma L, Gault N, Mourvillier B, Mariotte E, Chemam S, et al. Predictors of insufficient amikacin peak concentration in critically ill patients receiving a 25 mg/kg total body weight regimen. Intensive Care Med. 2014;40(7):998-1005. doi: 10.1007/s00134-014-3276-x.

[11] Oliveira JF, Silva CA, Barbieri CD, Oliveira GM, Zanetta DMT, Burdmann EA. Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in intensive care units. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(7):2887-2891. doi:10.1128/AAC.01430-08.

[12] Rodrigues D, Baldissera GS, Mathos D, et al. Amikacin for the treatment of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae infections: clinical efficacy and toxicity. Braz J Microbiol. 2021;52(4):1913-1919. doi:10.1007/s42770-021-00551-x.