

Số: 84.../QĐ - BM

Hà Nội, ngày 04 tháng 01 năm 2019

QUYẾT ĐỊNH CỦA GIÁM ĐỐC BỆNH VIỆN BẠCH MAI

V/v: Phê duyệt Quy trình của khoa Dược

GIÁM ĐỐC BỆNH VIỆN BẠCH MAI

- Căn cứ Quyết định số 1027/QĐ - BYT ngày 26/03/2015 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành Điều lệ Tổ chức và Hoạt động của Bệnh viện Bạch Mai;
- Căn cứ vào cuộc họp Thường trực Hội đồng Khoa học và Hội đồng Đạo đức - Bệnh viện Bạch Mai ngày 24/12/2018;
- Theo đề nghị của các Ông/Bà: Phụ trách Phòng Nghiên cứu khoa học, Trưởng khoa Dược - Bệnh viện Bạch Mai.

QUYẾT ĐỊNH

Điều I: Phê duyệt Quy trình mới của Dược:

1. Quy trình giám sát nồng độ thuốc trong máu và hiệu chỉnh liều dùng của AMIKACIN trên bệnh nhân người lớn;
2. Quy trình giám sát nồng độ thuốc trong máu và hiệu chỉnh liều VANCOMYCIN ở bệnh nhân người lớn.

Điều II: Trưởng khoa Dược có trách nhiệm tổ chức triển khai quy trình trên và định kỳ báo cáo đánh giá kết quả thực hiện cho phòng Nghiên cứu khoa học để báo cáo Ban Giám đốc.

Điều III: Các Ông/Bà: Phụ trách phòng Nghiên cứu khoa học, Trưởng phòng Kế hoạch tổng hợp, Trưởng phòng Tài chính kế toán, Trưởng khoa Dược chịu trách nhiệm thi hành quyết định này.

Quyết định có hiệu lực kể từ ngày ký.

Nơi nhận:

- Khoa Dược;
- Lưu Phòng NCKH;
- Lưu Phòng HCQT (Văn thư).

**GIÁM ĐỐC BỆNH VIỆN BẠCH MAI
CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG KH&ĐĐ**



PGS. TS. Nguyễn Quốc Anh

I. QUY TRÌNH GIÁM SÁT NỒNG ĐỘ THUỐC TRONG MÁU VÀ HIỆU CHỈNH LIỀU DÙNG CỦA AMIKACIN TRÊN BỆNH NHÂN NGƯỜI LỚN

1. ĐẠI CƯƠNG

Amikacin là kháng sinh thuộc nhóm aminoglycosid có phổ hẹp chủ yếu trên vi khuẩn Gr(-) bao gồm: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* spp, *Enterobacter* spp, *E. coli*.

Amikacin là kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ và có tác dụng hậu kháng sinh. Hai thông số PK/PD đã được xác định có khả năng dự đoán chính xác hiệu lực diệt khuẩn của thuốc là: diện tích dưới đường cong/nồng độ ức chế tối thiểu (area under the curve to minimum inhibitory concentration - AUC/MIC) và nồng độ đỉnh/nồng độ ức chế tối thiểu (peak concentration to minimum inhibitory concentration - C_{peak}/MIC). Nồng độ đáy (C_{trough}) có liên quan đến độc tính của thuốc.

Chế độ liều một lần/ngày (Once daily dosing – ODD), hay còn gọi là chế độ liều giãn cách (extended – interval dosing – EID) hiện được ứng dụng ngày càng rộng rãi do tối ưu hóa được giá trị C_{peak}/MIC và giảm được độc tính (trên thận và thính giác) so với chế độ liều nhiều lần/ngày (multiple daily dosing - MDD).

Với mục tiêu tối ưu hóa điều trị, đảm bảo hiệu quả, giảm phát sinh đột biến đề kháng và ngăn ngừa độc tính, việc giám sát nồng độ amikacin trong máu và hiệu chỉnh liều theo kết quả định lượng là cần thiết.

2. CHỈ ĐỊNH

2.1. Chế độ liều cao của Amikacin

Độ thanh thải (mL/phút)	Chế độ liều cao	
Liều dùng (Cân nặng và độ thanh thải của bệnh nhân được tính toán theo phụ lục 1 và 2)		
>60	20mg/kg/24 giờ, <u>tối đa 2g</u>	Có thể tăng liều lên 30mg/kg/24 giờ, <u>tối đa 3g</u> . Liều tiếp theo được sử dụng dựa trên kết quả định lượng nồng độ thuốc trong máu
40 - 59	16-20mg/kg/36 giờ, <u>tối đa 2g</u>	
<40 và bệnh nhân lọc máu	16mg/kg. Liều tiếp theo được sử dụng dựa trên kết quả định lượng nồng độ thuốc trong máu	
Chỉ định		
Các bệnh nhân được điều trị bằng amikacin dựa trên kinh nghiệm hoặc điều trị đích (xác định được nồng độ ức chế tối thiểu-MIC đặc biệt khi phân lập được các vi khuẩn		

Độ thanh thải (mL/phút)	Chế độ liều cao
Gram âm đa kháng như <i>P.aeruginosa</i>, <i>Klebsiella</i> spp hay <i>E. coli</i>) có kế hoạch dùng thuốc từ 3 ngày trở lên, có tình trạng sinh lý bệnh ảnh hưởng đến dược động học của thuốc, bao gồm : - Bệnh nhân hồi sức có nhiễm khuẩn nặng hoặc sốc nhiễm khuẩn - Bệnh nhân đang sử dụng liệu pháp thay thế thận - Bệnh nhân có chức năng thận không ổn định, suy thận cấp - Bệnh nhân là phụ nữ có thai, bị bong nặng, cổ chướng, xơ nang và béo phì bệnh lý Cách dùng: Pha loãng amikacin trong 100ml NaCl 0,9% hoặc Glucose 5%, truyền trong 30-60 phút	

2.2. Chỉ định đối với chế độ liều thông thường của Amikacin

Độ thanh thải (mL/phút)	Chế độ liều thông thường
Liều dùng (Cân nặng và độ thanh thải của bệnh nhân được tính toán theo phụ lục 1 và 2)	
>60	15mg/kg/24 giờ
40 - 59	15mg/kg/36 giờ
30 - 39	15mg/kg/48 giờ
<30 và bệnh nhân lọc máu	Không khuyến cáo
Chỉ định	
Các bệnh nhân được điều trị bằng amikacin dựa trên kinh nghiệm hoặc điều trị đích, dự định dùng thuốc từ 3 ngày trở lên và có các đặc điểm sau: - Không nằm tại đơn vị hồi sức - Không có sinh lý bệnh ảnh hưởng đến dược động học của thuốc (không thuộc đối tượng bệnh nhân liệt kê ở mục 2.1) Cách dùng: Pha loãng amikacin trong 100ml NaCl 0,9% hoặc Glucose 5%, truyền trong 30-60 phút	

3. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Không thực hiện quy trình này với các đối tượng bệnh nhân sau:

- Bệnh nhân dưới 18 tuổi.
- Bệnh nhân có tiền sử dị ứng với amikacin hoặc kháng sinh nhóm aminoglycosid.
- Bệnh nhân được điều trị bằng amikacin dựa trên kinh nghiệm hoặc điều trị đích có kế hoạch dùng thuốc dưới 3 ngày.

4. CHUẨN BỊ

4.1. Người thực hiện

- Bác sĩ điều trị tại các khoa lâm sàng.
- Điều dưỡng tại các khoa lâm sàng.
- Bác sĩ/kỹ thuật viên tại khoa Hóa Sinh.
- Bác sĩ/kỹ thuật viên tại khoa Vi sinh.
- Dược sĩ.

4.2. Phương tiện

- Thuốc: Amikacin với các biệt dược trúng thầu trong bệnh viện tại thời điểm sử dụng thuốc
- Dụng cụ: Bơm tiêm, dây truyền, ống lấy máu, máy

4.3. Người bệnh

- Khai thác tiền sử dị ứng thuốc của người bệnh, gồm dị ứng với kháng sinh nhóm aminoglycosid.
- Các xét nghiệm cần làm: công thức máu, creatinin máu, CRP.hs, procalcitonin, cấy bệnh phẩm tìm vi khuẩn.

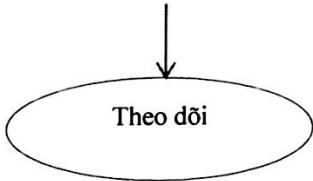
4.4. Hồ sơ bệnh án

- Bệnh án, kết quả xét nghiệm huyết học, hóa sinh, vi sinh.

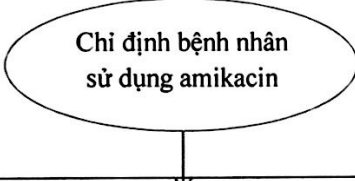
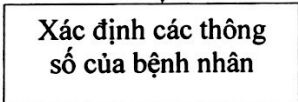
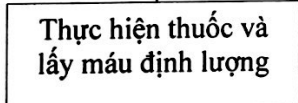
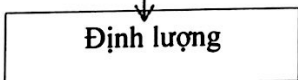
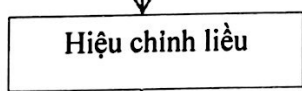
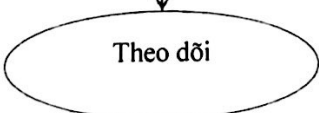
5. CÁC BƯỚC TIỀN HÀNH

5.1. Chế độ liều cao

Người thực hiện	Các bước thực hiện	Mô tả
Bác sĩ	Chi định bệnh nhân sử dụng amikacin	- Căn cứ vào tình trạng, mức độ, vị trí nhiễm khuẩn, loại vi khuẩn (nếu có) để quyết định chỉ định amikacin cho bệnh nhân - Lựa chọn chế độ liều cao amikacin cho các đối tượng bệnh nhân nêu ở mục 2.1.
Bác sĩ, BS/KTV vi sinh	Xác định các thông số của bệnh nhân	- Xác định cân nặng theo phụ lục 1, độ thanh thải creatinin theo phụ lục 2, ghi vào phiếu theo dõi (Phụ lục 4) - Xác định nồng độ mục tiêu: + C_{peak}: 45-60 mg/L + Nếu có kết quả MIC thì C_{peak}/MIC: 8-12 + $C_{trough} < 2$ mg/L
Bác sĩ, điều dưỡng	Thực hiện thuốc và lấy máu định lượng	- Bác sĩ chỉ định đường truyền, thời gian truyền vào phiếu theo dõi (Phụ lục 4) - BS chỉ định thời gian lấy máu định lượng: + Nồng độ đỉnh (C_{peak}): Lấy máu sau 60 phút kể từ khi truyền thuốc + Nồng độ đáy (C_{trough}): Lấy máu trong vòng 30 phút trước khi bắt đầu truyền liều kế tiếp - Điều dưỡng pha thuốc, thực hiện theo y lệnh của bác sĩ, ghi chính xác giờ bắt đầu truyền thuốc, giờ lấy máu định lượng vào phiếu theo dõi
Bác sĩ/KTV Hóa sinh	Định lượng	- Tiến hành định lượng nồng độ thuốc trong máu theo quy trình của khoa Hóa Sinh - Trả kết quả theo quy trình thường quy
Bác sĩ, Dược sĩ	Hiệu chỉnh liều	- Điều dưỡng ghi lại kết quả định lượng vào phiếu theo dõi. - BS ghi lại chỉ định hiệu chỉnh liều vào bệnh án và phiếu theo dõi * Hiệu chỉnh liều theo C_{trough}: - Nếu $C_{trough} < 2$mg/L : giữ nguyên chế độ liều - Nếu $C_{trough} \geq 2$mg/L, kéo dài khoảng đưa liều thêm 12 giờ, sau đó đo lại C_{trough} Nếu C_{trough} vẫn ≥ 2, chuyển sang chế độ liều nhiều lần trong ngày. Tham khảo ý kiến của dược sĩ. * Hiệu chỉnh liều theo C_{peak}/MIC: - Nếu $C_{peak}/MIC < 8$: tăng 25-30% liều, liều tối đa 30mg/kg (hoặc 3g) - Nếu $C_{peak}/MIC > 12$: giảm 25 – 30% liều, liều tối thiểu 7,5mg/kg

Bác sĩ, Điều dưỡng, Dược sĩ		- Giám sát C_{peak} và C_{trough} trong tuần đầu tiên cho đến khi đạt đích nồng độ. Khi C_{trough} đạt đích và chức năng thận ổn định, giám sát C_{trough} 1 lần/tuần. - Tần suất giám sát C_{trough} có thể tăng lên với bệnh nhân có nguy cơ cao xuất hiện độc tính trên thận hoặc chức năng thận không ổn định.
-----------------------------------	---	--

5.2. Chế độ liều thông thường

Người thực hiện	Các bước thực hiện	Mô tả
Bác sĩ		- Căn cứ vào tình trạng, mức độ, vị trí nhiễm khuẩn, loại vi khuẩn (nếu có) để quyết định chỉ định amikacin cho bệnh nhân - Lựa chọn chế độ liều thông thường amikacin cho các đối tượng bệnh nhân nêu ở mục 2.2.
Bác sĩ, BS/KTV vi sinh		- Xác định cân nặng theo phụ lục 1, độ thanh thải creatinin theo phụ lục 2, ghi vào phiếu theo dõi (Phụ lục 4)
Bác sĩ, điều dưỡng		- Bác sĩ chỉ định đường truyền, thời gian truyền vào phiếu theo dõi (Phụ lục 4) - BS chỉ định thời gian lấy máu định lượng: 8-12 giờ kể từ khi bắt đầu truyền thuốc. - Điều dưỡng pha thuốc, thực hiện theo y lệnh của bác sĩ, ghi chính xác giờ bắt đầu truyền thuốc, giờ lấy máu định lượng vào phiếu theo dõi
Bác sĩ/KTV Hóa sinh		- Tiến hành định lượng nồng độ thuốc trong máu theo quy trình của khoa Hóa Sinh - Trả kết quả theo quy trình thường quy
Bác sĩ, Dược sĩ		- Điều dưỡng ghi lại kết quả định lượng vào phiếu theo dõi. - BS ghi lại chỉ định hiệu chỉnh liều vào bệnh án và phiếu theo dõi - Sử dụng toán đồ Hartford để hiệu chỉnh liều theo Phụ lục 3
Bác sĩ, Điều dưỡng, Dược sĩ		- Nồng độ thuốc tại thời điểm 8-12 giờ nên được theo dõi ít nhất 1 lần/ngày. - C_{trough} nên được theo dõi khi bệnh nhân xuất hiện suy thận cấp hoặc nghi ngờ thất bại với chế độ 1 lần/ngày

6. THEO DÕI

- Theo dõi bệnh nhân chặt chẽ trong và sau quá trình sử dụng thuốc.
- Theo dõi chức năng thận của bệnh nhân hàng ngày.

7. TAI BIẾN VÀ XỬ TRÍ

- Độc tính trên thận liên quan đến amikacin được định nghĩa là nồng độ creatinin huyết thanh tăng trên 0.5 mg/dL hoặc 50% so với nồng độ ban đầu với tỷ lệ xuất hiện dao động từ 5-15%. Các yếu tố làm tăng nguy cơ xuất hiện độc tính trên thận của amikacin bao gồm bệnh nhân đã có suy thận trước đó, sử dụng thuốc trên 10 ngày, $C_{trough} > 2\text{mg/L}$, suy gan, sử dụng đồng thời với các thuốc gây độc với thận như vancomycin, amphotericin B, thuốc cản quang, ... Nên theo dõi chức năng thận của bệnh nhân ít nhất 2-3 lần/tuần và hàng ngày nếu chức năng thận không ổn định. Nồng độ creatinin huyết thanh sẽ trở về bình thường sau khi ngừng thuốc.
- Amikacin gây độc tính trên ốc tai và tiền đình với tỷ lệ tương ứng từ 2-10% và 3-14%. Độc tính này thường không hồi phục và có thể xuất hiện sau khi đã ngừng thuốc. AUC cao, sử dụng thuốc trên 10 ngày, suy gan, suy thận là các yếu tố làm tăng nguy cơ xuất hiện độc tính trên thính giác. Ngoài ra, sử dụng các thuốc lợi tiểu quai, vancomycin hoặc tiếng ồn lớn cũng làm tăng nguy cơ độc tính trên ốc tai. Nếu có thể bệnh nhân nên được theo dõi chức năng thính giác hàng tuần bằng các phương pháp như phòng vắn, soi tai và đo thính lực.

Phụ lục 1

Cân nặng lý tưởng và cân nặng điều chỉnh của bệnh nhân

Chiều cao (cm)	Cân nặng lý tưởng (IBW)		Bệnh nhân	Cân nặng sử dụng để tính liều
	Nam	Nữ		
155	53	48	BN béo phì: Cân nặng thực tế >20% IBW	Sử dụng cân nặng điều chỉnh (ABW): $IBW + 0.4(\text{cân nặng thực tế} - IBW)$
160	57	53	Cân nặng thực tế < IBW	Sử dụng cân nặng thực tế
165	62	57		
170	66	62		
175	71	66		
180	75	71	IBW ≤ Cân nặng thực tế ≤ 20% IBW	Sử dụng IBW
185	80	75		
190	84	80		
195	89	84		
200	93	89		

Nam: $IBW = 50 \text{ Kg} + [0.9055 \times (\text{chiều cao(cm)} - 152 \text{ cm})]$

Nữ: $IBW = 45.5 \text{ Kg} + [0.9055 \times (\text{chiều cao(cm)} - 152 \text{ cm})]$

Phụ lục 2

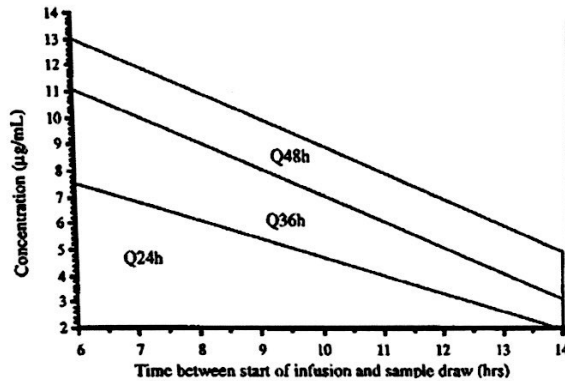
Công thức Cockcroft-Gault

$$\text{Độ thanh thải creatinin - Clcr (mL/phút)} = \frac{(140 - \text{tuổi}) \times \text{trọng lượng cơ thể}}{\text{Creatinin huyết thanh (mcmol/L)} \times 0,815}$$

(Nếu bệnh nhân nữ thì nhân kết quả với 0,85)

Phụ lục 3

Toán đồ Hartford



Chia đôi giá trị nồng độ đo được, sau đó đối chiếu với thời gian trên toán đồ:

- Nếu tọa độ nằm trong các vùng khoảng cách đưa liều mỗi 24 giờ, 36 giờ, 48 giờ thì khoảng thời gian dùng thuốc tương ứng là 24 giờ, 36 giờ và 48 giờ
- Nếu tọa độ nằm trên một trong các đường dốc, chọn khoảng thời gian phía trên đường dốc (khoảng thời gian dài hơn)
- Nếu tọa độ nằm trên vùng khoảng cách đưa liều mỗi 48 giờ thì ngừng chế độ liều 1 lần/ngày, chuyển sang chế độ liều nhiều lần/ngày
- Nếu tọa độ nằm dưới đồ thị (nồng độ dưới 2mg/L), cần xem xét lại liều dùng nếu bệnh nhân không cải thiện.

Phụ lục 4

PHIẾU THEO DÕI ĐIỀU TRỊ AMIKACIN

Họ tên: _____ Tuổi: _____ Mã bệnh án: _____
Cân nặng: _____ Chiều cao: _____ Creatinin: _____ Độ thanh thải: _____
☐ Vô niệu, thiếu niệu ☐ Lọc máu liên tục ☐ Lọc máu chu kỳ
Chẩn đoán nhiễm khuẩn: _____ Vi khuẩn phân lập: _____
Bệnh phẩm cấy: _____ MIC với Amikacin (nếu có): _____

I. PHẦN CHỈ ĐỊNH BAN ĐẦU CỦA BÁC SĨ

Liều dùng: *Đường truyền:*

Thời gian truyền: ☐ 30 phút ☐ 60 phút

Lấy máu định lượng: ☐ 8-12h kể từ khi bắt đầu truyền thuốc
☐ 60 phút kể từ khi truyền thuốc
☐ Trong vòng 30 phút trước khi bắt đầu truyền liều kế tiếp

II. PHẦN THỰC HIỆN CỦA ĐIỀU DƯỠNG VÀ HIỆU CHỈNH LIỀU CỦA BÁC SĨ

STT	Ngày	Giờ bắt đầu truyền	Giờ lấy mẫu	Kết quả			Liều hiệu chỉnh	Ghi chú
				C _{trough}	C _{peak}	C _{8-12h}		

Tài liệu tham khảo:

1. Queensland Health (2018), Aminoglycoside Dosing in Adults
2. Stanford Health Care Aminoglycoside Dosing Guideline, 2017
3. Wieslawa Duszynska (2013), Therapeutic drug monitoring of amikacin in septic patients, Critical Care
4. Suryabrata Banerjee et al (2012), Monitoring aminoglycoside level, BMJ 2012;345:e6354
5. Aminoglycoside Dosing and Monitoring Guidelines for Adult Patients at Stony Brook University Hospital (2015)
6. John e. Bennett, Raphael Dolin, Martin j. Blaser (2015), Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 8th edition, Chuyên luận Aminoglycosid.
7. Matthew S. Stankowicz (2015), Once-daily aminoglycoside dosing: An update on current literature, Am J Health-Syst Pharm, Vol 72.