

TỔNG QUAN VỀ LIỆU PHÁP KHÁNG SINH TRÊN BỆNH NHÂN Ở VIÊM PHỔI CÓ TĂNG THANH THẢI

Nguyễn Thiên Vũ, Phạm Thành Suôi, Lữ Thiện Phúc*

Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

** Email: ntvu.bv@ctump.edu.vn*

TÓM TẮT

Tăng thanh thải là hiện tượng phổ biến trên những bệnh nhân viêm phổi nặng điều trị tại bệnh viện. Việc sử dụng các chế độ liều chuẩn của các kháng sinh trên những bệnh nhân này có thể không đảm bảo được nồng độ thuốc trong máu, dẫn đến không tối ưu được mục tiêu điều trị, gia tăng thời gian nằm viện và thúc đẩy đề kháng thuốc. Do đó, đánh giá nguy cơ và điều chỉnh chế độ liều là cần thiết nếu bệnh nhân có tăng thanh thải. Các kháng sinh thường dùng trong điều trị viêm phổi nặng có phân tầng nguy cơ cao như carbapenem, fluoroquinolon, aminoglycosid, vancomycin, linezolid. Dữ liệu về chế độ liều kháng sinh này cho bệnh nhân viêm phổi có tăng thanh thải tại Việt Nam còn hạn chế, chủ yếu dựa trên các tính toán từ mô hình dược động học quần thể. Do vậy việc áp dụng cần cân nhắc thận trọng hoặc thực hiện dưới giám sát nồng độ thuốc trong máu. Các nghiên cứu chuyên sâu hơn cần được thực hiện trong tương lai để tối ưu hóa điều trị để nhóm đối tượng bệnh nhân này.

Từ khóa: Tăng thanh thải, viêm phổi, kháng sinh, dược động học quần thể

ABSTRACT

A REVIEW OF ANTIMICROBIAL THERAPY IN PNEUMONIA PATIENTS WITH AUGMENTED RENAL CLEARANCE

Nguyen Thien Vu, Pham Thanh Suoi, Lu Thien Phuc

Can Tho University of Medicine and Pharmacy Hospital

Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Augmented renal clearance (ARC) has been relevant among hospitalized patients with pneumonia at the intensive care unit. Standard doses of antibiotics may be inappropriate in those patients due to the lower serum concentration leading to suboptimal treatment, which prolongs the length of stay in hospital and promotes the risk of antibiotic resistance. Therefore, evaluating the risk of ARC and adjusting the dosing regimen would be necessary for patients with ARC. Antimicrobial agents recently recommended for critical pneumonia include carbapenem, fluoroquinolone, aminoglycoside, vancomycin, and linezolid. Data of these antibiotics dosing regimens has been limited in Vietnam and dependent on population PK/PD models. Consequently, the application of those regimens should be critically considered and followed by therapeutic dose monitoring. Consequently, the application of those regimens should be critically considered and followed by therapeutic dose monitoring. More in-depth researches should be carried out to optimize the outcome treatments in this specific population.

Keywords: Augmented renal clearance, pneumonia, antibiotic, population PK/PD model

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm phổi, đặc biệt là viêm phổi do thở máy, đã và đang đặt ra nhiều thách thức trong vấn đề điều trị kháng sinh. Trong những năm gần đây, trước thực trạng tỉ lệ đề kháng gia tăng và số lượng kháng sinh mới ngày càng hạn chế, việc tối ưu hóa chế độ liều theo dược động học và dược lực học hiện đang là hướng tiếp cận chủ yếu để điều trị viêm tại Việt Nam và trên thế giới.

Có nhiều yếu tố khác nhau ảnh hưởng đến việc lựa chọn và thiết kế chế độ liều kháng sinh phù hợp khi tiếp cận bệnh nhân viêm phổi: Bao gồm đặc điểm của người bệnh, tác nhân gây bệnh và đặc tính dược động – dược lực của thuốc [1]. Bên cạnh phân tầng nguy cơ nhiễm các chủng vi khuẩn đa kháng, việc đánh giá và theo dõi chức năng thận đóng một vai trò quan trọng để đảm bảo chế độ liều kháng sinh sử dụng không chỉ đạt được nồng độ cần thiết tại vị trí nhiễm khuẩn mà còn giảm thiểu độc tính cho bệnh nhân. Suy giảm chức năng thận là một vấn đề đã được cân nhắc thường quy trong điều trị kháng sinh. Ngoài ra, trên nhiều bệnh nhân nặng, nhất bệnh nhân điều trị tại các đơn vị hồi sức, có thể xảy ra hiện tượng tăng thanh thải. Hiện tượng này xuất hiện là do kết quả của các biến đổi bệnh học trên bệnh nhân có nhiễm trùng hệ thống, kết hợp với ảnh hưởng từ các biện pháp hồi sức như bù dịch, sử dụng thuốc vận mạch... Hậu quả là, nồng độ thuốc trong máu không đảm bảo mục tiêu điều trị và gây thất bại điều trị nếu chế độ liều không được hiệu chỉnh phù hợp. Tuy nhiên, hiện nay hiện tượng này chưa được quan tâm đầy đủ và thiếu hướng tiếp cận phù hợp trên thực hành lâm sàng tại các đơn vị hồi sức và hồi sức khiến hiệu quả điều trị chưa cao.

Trong bài tổng quan này, các tác giả mong muốn cung cấp những đặc điểm quan trọng của hiện tượng tăng thanh thải và một số hướng tiếp cận thiết kế chế độ liều hiện nay của các kháng sinh thường dùng trên bệnh nhân viêm phổi nặng, thông qua phân tích và cập nhật những bằng chứng về dược động học quần thể cũng như hiệu quả lâm sàng tại Việt Nam và trên thế giới.

II. NỘI DUNG TỔNG QUAN

2.1 Hiện tượng tăng thanh thải

Tăng thanh thải (augmented renal clearance, ARC) đã được đề cập từ những năm 1970 nhưng khái niệm này đến nay vẫn còn nhiều tranh cãi. Hiện nay ARC được định nghĩa là sự gia tăng mức lọc cầu thận. Trong đó giá trị độ thanh thải creatinin $\text{CrCl} > 130\text{ml/phút}/1,73\text{m}^2$ được đồng thuận nhiều nhất [12]. Bên cạnh đó, một số tác giả đưa ra mức CrCl để xác định ARC là $160\text{ml/phút}/1,73\text{m}^2$ đối với nam và $150\text{ml/phút}/1,73\text{m}^2$ đối với nữ. Tăng thanh thải là một vấn đề thường gặp trên bệnh nhân nặng điều trị hồi sức với tỉ lệ dao động từ 20 đến 65% trên đối tượng này [4].

Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ tăng thanh thải bao gồm tăng thân nhiệt, hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (systematic inflammatory response syndrome, SIRS) thường gặp trên bệnh nhân viêm tụy, chấn thương, thở máy, tăng huyết áp tâm trương, vừa trải qua phẫu thuật lớn hoặc nhiễm trùng hệ thống (sepsis) [12], [15]... Để phát hiện bệnh nhân tăng thanh thải, xác định nồng độ creatinin máu mỗi 8-24 giờ là phương pháp thường quy nhất, tuy nhiên, cần lưu ý rằng creatinin có thể tăng do ảnh hưởng của tuổi, tình trạng mất nước, giảm khối cơ và các rối loạn chuyển hóa [14]. Do vậy, việc đánh giá thêm các yếu tố nguy cơ và tình trạng người bệnh là cần thiết trong thực hành lâm sàng. Trẻ tuổi (< 55 tuổi), nam giới, điểm SOFA thấp và sử dụng thuốc vận mạch là các yếu tố góp phần vào chẩn đoán tình trạng ARC [4], [10], [12], [15]. Việc dự đoán nguy cơ tăng thanh thải có ý nghĩa quan trọng giúp nâng cao hiệu quả điều trị và giảm nguy cơ đề kháng thuốc, do đó nên được xem là thách thức cần giải quyết trong triển khai chương trình quản lý, giám sát sử dụng kháng sinh tại bệnh viện [10].

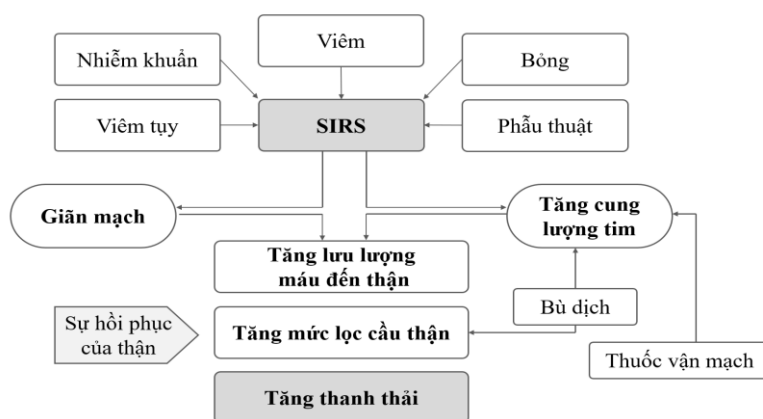
Bảng 1. Thang điểm đánh giá nguy cơ ARC [12]

	Thang điểm ARC	Thang điểm ARCTIC*
Tiêu chí	Tuổi ≤ 55 tuổi: 6 điểm Chấn thương: 3 điểm SOFA ≤ 4 : 1 điểm	Creatinin máu $< 62\mu\text{mol/L}$: 3 điểm Giới nam: 2 điểm Tuổi < 56 tuổi: 4 điểm Tuổi 56-75 tuổi: 3 điểm
Cách đánh giá	0 – 6 điểm: Nguy cơ thấp 7 – 10 điểm: Nguy cơ cao	< 6 điểm: Nguy cơ thấp > 6 điểm: Nguy cơ cao

* Thang điểm ARC áp dụng cho bệnh nhân chấn thương.

Ưu điểm mà thang điểm ARCTIC có so với điểm ARC là dễ đánh giá hơn do không bao gồm đánh giá điểm SOFA. Mặt khác, nó được phát triển đặc biệt dựa trên các bệnh nhân ICU bị chấn thương và vẫn chưa được kiểm định trong một nghiên cứu riêng biệt [4].

Theo cơ chế bệnh sinh, ARC là hậu quả của chuỗi phản ứng và SIRS, các liệu pháp hồi sức bằng phương pháp bù dịch và thuốc vận mạch. Các tác động này gây tăng cung lượng tim và do đó, dẫn đến tăng lưu lượng máu đến thận và gây tăng mức lọc cầu thận [4], [14].



Hình 1. Cơ chế thúc đẩy hiện tượng tăng thanh thải ở bệnh nhân nặng [14]

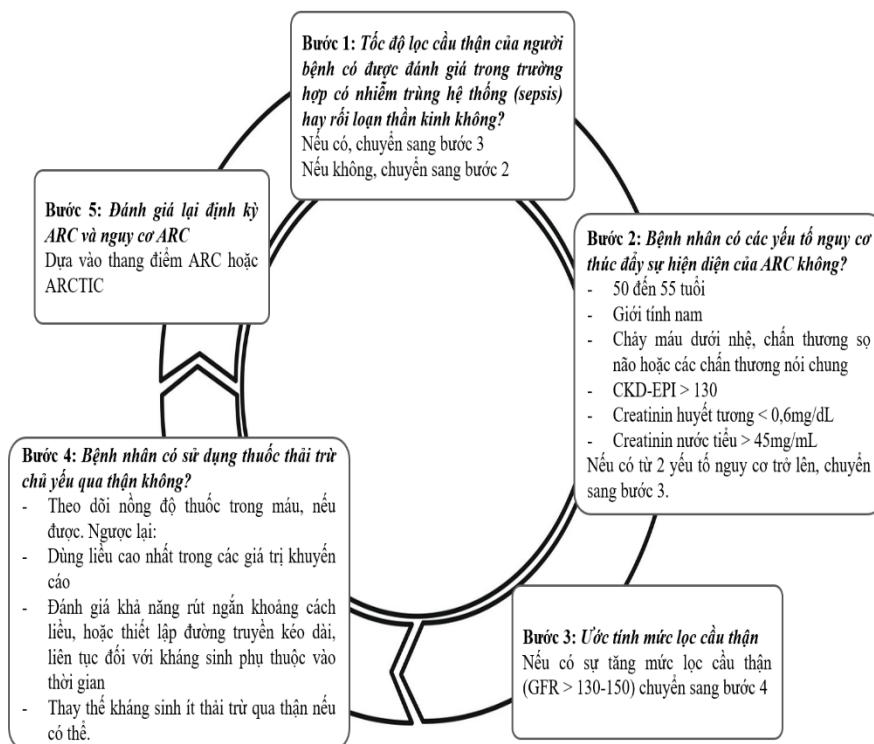
Tăng thanh thải là một trong những yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị của kháng sinh trong thực hành lâm sàng. Do sự thải trừ nhanh, thời gian bán thải của thuốc bị rút ngắn và giảm nồng độ đỉnh của kháng sinh tại vị trí nhiễm khuẩn. Kết quả là nồng độ thuốc tại vị trí nhiễm khuẩn không đạt được giá trị điểm gãy (breakpoint) của kháng sinh đối với vi khuẩn mục tiêu, dẫn đến giảm hiệu quả diệt khuẩn. Trong điều trị viêm phổi, các kháng sinh bị ảnh hưởng nhiều nhất bởi hiện tượng tăng thanh thải bao gồm beta-lactam, aminoglycosid, vancomycin và quinolon [12]. Ngoài ra, các bằng chứng cũng chỉ ra rằng hiệu quả điều trị bằng linezolid và colistin cũng chịu ảnh hưởng đáng kể của hiện tượng ARC. Do đó, một chiến lược kháng sinh đặc thù cần được lựa chọn để đảm bảo đáp ứng lâm sàng trong những trường hợp bệnh nhân có hiện diện ARC.

2.2 Tiếp cận bệnh nhân viêm phổi có nguy cơ hiện diện tăng thanh thải

ARC hiện diện với một tỉ lệ đáng kể trên bệnh nhân viêm phổi tại bệnh viện nói chung và đơn vị hồi sức nói riêng. Do ảnh hưởng của ARC đến khả năng đạt mục tiêu điều trị của kháng sinh, việc đánh giá nguy cơ và có hướng tiếp cận phù hợp nên được thực hành thường quy trong quá trình điều trị.

Hình 2 mô tả lưu đồ tiếp cận chẩn đoán và quản lý bệnh nhân có nguy cơ cao ARC theo mô hình Mahmoud và Shen. Trong thực hành, việc ước tính mức lọc cầu thận (GFR)

thường được thực hiện dựa vào độ thanh thải creatinin. Như đã trình bày, do ClCr chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác nhau nên việc đánh giá thêm các yếu tố nguy cơ kèm theo cũng rất cần thiết. Trên những bệnh nhân có ClCr > 130ml/phút, có yếu tố nguy cơ cao (bảng 1) cần thiết lập một chế độ liều kháng sinh phù hợp dựa theo những bằng chứng hiện dưới sự giám sát nồng độ thuốc trong máu chặt chẽ (nếu có thể) để đảm bảo tối ưu mục tiêu điều trị PK/PD, cũng như giảm hiệu quả điều trị gây tăng thời gian nằm viện và nguy cơ đề kháng thuốc [12].



Hình 2. Lưu đồ tiếp cận bệnh nhân có nguy cơ cao tăng thanh thải [12]

2.3. Các chế độ liều kháng sinh trên bệnh nhân viêm phổi tăng thanh thải - Beta-lactam

Beta-lactam là một trong những nhóm kháng sinh đầu tay trong điều trị viêm phổi tại bệnh viện [3]. Với những bệnh nhân nặng, phân tầng nguy cơ cao, các tác nhân thường gặp có thể bao gồm những các chủng gram âm đường ruột, bao gồm như *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*... với tỉ lệ đề kháng ngày càng gia tăng [1]. Trong hoàn cảnh số lượng kháng sinh mới không nhiều và khó tiếp cận tại Việt Nam, việc tối ưu hóa chế độ liều theo dược động học – dược lực học để điều trị ngày càng quan trọng, đặc biệt trên những bệnh nhân nặng có tăng thanh thải. Với đặc tính diệt khuẩn phụ thuộc vào thời gian, hiệu quả điều trị với beta-lactam được xác định bởi thời gian duy trì nồng độ thuốc ở dạng tự do lớn hơn MIC ($fT > MIC$) tại mô nhiễm [1], [12].

Với các bằng chứng hiện tại, để tối ưu hóa tác dụng các penicillin (như piperacillin/tazobactam), thời gian $fT > MIC$ cần đạt trên 50% khoảng cách liều. Đối với cephalosporin (như ceftriaxon, ceftazidim), thời gian $fT > MIC$ cần đạt từ 50 – 70% khoảng cách liều. Riêng với carbapenem (ertapenem, imipenem, meropenem), giá trị này cần đạt

tối thiểu 40% [7] trên những bệnh nhân ngoài ICU. Trên bệnh nhân ICU, các bằng chứng khuyến cáo rằng nồng độ thuốc dạng tự do của các beta-lactam cần đạt trên 4 lần MIC trong 90 – 100% khoảng cách liều để đạt được mục tiêu điều trị [8][14].

Trên bệnh nhân ARC, rút ngắn khoảng cách liều hoặc dùng đường truyền kéo dài, liên tục được cân nhắc cho những kháng sinh phụ thuộc vào thời gian như beta-lactam. Với thời gian bán thải ngắn và ảnh hưởng của hiện tượng ARC, nồng độ của piperacillin-tazobactam (PIP/TAZ) và meropenem tại vị trí nhiễm khuẩn có nguy cơ thấp hơn mục tiêu. Các chiến lược rút ngắn khoảng cách liều, truyền kéo dài hay liên tục được nghiên cứu để đáp ứng 100% fT > MIC và cải thiện hiệu quả lâm sàng. Tuy nhiên các bằng chứng hiện tại vẫn còn nhiều vấn đề tranh cãi.

Đối với PIP/TAZ, kháng sinh này thải trừ chủ yếu qua thận, do đó bị ảnh hưởng rất nhiều bởi hiện tượng ARC. Khi đó, liều thường quy 4g mỗi 8 giờ được báo cáo không thể đạt được nồng độ mục tiêu. Có nhiều chế độ liều khác nhau đã được đề xuất cho PIP/TAZ như phác đồ 4g/0,5g mỗi 6 giờ truyền ngắt quãng 20 phút hoặc truyền kéo dài trong 3 giờ; liều 16g/ngày truyền liên tục 12 giờ hoặc truyền liên tục 24 giờ. Trong đó, liều 16g/2g mỗi ngày truyền liên tục cho thấy tỉ lệ thất bại thấp hơn đáng kể, đồng thời không liên quan đến việc tăng các phản ứng bất lợi do tăng liều trên những bệnh nhân viêm phổi bệnh viện và viêm phổi do thở máy [4]. Tuy nhiên, có bằng chứng cho thấy khoảng 1/5 những bệnh nhân ICU được truyền liên tục 16g/2g mỗi ngày không đạt mục tiêu, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ tử vong sau 90 ngày và kết cục lâm sàng của nhóm bệnh nhân truyền liên tục và truyền ngắt quãng [13].

Đối với meropenem, liều 1g IV mỗi 8 giờ cho thấy dường như không đủ để đáp ứng mục tiêu duy trì nồng độ thuốc tại vị trí nhiễm khuẩn. Liều 6g/ngày truyền liên tục hoặc 2g mỗi 8 giờ được xem là triển vọng giúp cải thiện lâm sàng đáng kể trong các nghiên cứu [4]. Tuy nhiên, việc đạt được mục tiêu PK/PD trên những chủng đề kháng cao có MIC ≥ 32 mg/L cũng rất khó khăn, chỉ đạt 10% đối với 6g/ngày và 50% với 8g/ngày theo một mô hình dược động học quần thể [9].

Tương tự với imipenem-cilastatin, truyền tĩnh mạch 1g/1g mỗi 8 giờ hoặc truyền liên tục 2g/2g mỗi 24 giờ đều giúp đạt 100% fT > MIC và cho cải thiện lâm sàng rõ. Tuy nhiên do độ ổn định của các beta-lactam thường ngắn, chẳng hạn như độ ổn định của imipenem chỉ duy trì trong khoảng 4 giờ ở 25^o theo thông tin kê toa của nhà sản xuất nên việc tiêm truyền liên tục đòi hỏi pha bổ sung lại nhiều lần [14].

Khác với vancomycin và aminoglycosid, việc giám sát nồng độ thuốc trong máu (TDM) không được thực hiện thường quy trong thực hành lâm sàng. Do đó, các thất bại điều trị thường được đánh giá là chậm hoặc không cải thiện các dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng (pro-calcitonin, bạch cầu). Khả năng cải thiện lâm sàng không chỉ phụ thuộc sự duy trì nồng độ thuốc trên MIC mà còn chịu ảnh hưởng của các tình trạng bệnh kèm, các can thiệp trong hồi sức và mô hình dược động học quần thể tại chỗ. Vì vậy, việc kết hợp các biện pháp dựa trên khuyến cáo của nhà sản xuất, các chứng cứ hiện có và theo dõi chặt chẽ tình trạng bệnh nhân và nồng độ thuốc trong máu (nếu có thể) là quan trọng trong thực hành hiện tại.

- Fluoroquinolon

Fluoroquinolon thường được dùng đơn trị hoặc phối hợp với beta-lactam trong điều trị viêm phổi tại bệnh viện trên những bệnh nhân nguy cơ trung bình đến cao [1]. Levofloxacin có phổ kháng khuẩn rộng, bao gồm các chủng gram dương (như Streptococcus

pneumoniae), gram âm và các vi khuẩn không điển hình. Levofloxacin và ciprofloxacin đều có phổ tác dụng trên *Pseudomonas aeruginosa*.

Tuy tác dụng diệt khuẩn phụ thuộc vào nồng độ nhưng hiệu quả lâm sàng có tương quan tốt hơn với AUC_{24}/MIC . Theo Forrest và cộng sự, $AUC_{24}/MIC > 125$ đối với vi khuẩn gram âm và $AUC_{24}/MIC > 30$ đối với vi khuẩn gram dương có tương quan tốt hơn với hiệu quả diệt khuẩn so với mục tiêu $C_{max}/MIC > 10$ [1] [14]. Trên bệnh nhân có hiện diện ARC, liều chuẩn ciprofloxacin (400mg mỗi 12 giờ) và levofloxacin (750mg mỗi 24 giờ) có thể không đạt được mục tiêu C_{max}/MIC và AUC_{24}/MIC , đặc biệt trong điều trị các chủng gram âm. Do đó, tăng liều và rút ngắn khoảng cách liều của fluoroquinolon có thể cần cân nhắc để đảm bảo AUC_{24}/MIC mục tiêu. Nghiên cứu của Gieling và cộng sự, liều cao ciprofloxacin 600mg mỗi 6 giờ có thể cần thiết cho bệnh nhân có mức lọc cầu thận $> 130\text{mL/phút}$ để đảm bảo hiệu quả trên những chủng gram âm có $MIC \geq 0,25\text{mg/L}$ [6] do đó hiện tại liều 400mg Q8 vẫn được sử dụng thường quy. Tuy nhiên hiện nay, mức liều này chưa được cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt, cần thận trọng và theo dõi chặt chẽ độc tính của thuốc khi áp dụng trong thực hành lâm sàng. Ngoài ra, từ kết quả phân tích bằng mô hình Monte-Carlo, liều levofloxacin 750-1000mg mỗi 24h có thể cho hiệu quả tối ưu trên *S. pneumoniae*, *S. aureus* và *P. aeruginosa* kể cả bệnh nhân có hiện diện ARC với $ClCr > 130\text{ml/phút}$ [11].

- Aminoglycosid

Aminoglycosid là nhóm kháng sinh dùng trong nhiễm trùng gram âm tại bệnh viện, đặc biệt trong những đơn vị hồi sức. Trên bệnh nhân viêm phổi, aminoglycosid được lựa chọn trong những trường hợp điều trị kinh nghiệm hoặc hướng đích vi khuẩn nhạy cảm như *Pseudomonas aeruginosa* hoặc kết hợp beta-lactam trong điều trị tụ cầu nhạy cảm methicillin (MSSA) [1] [5]. Tác dụng diệt khuẩn của aminoglycosid phụ thuộc vào nồng độ. Tỷ số $C_{max}/MIC > 10$ cho thấy tương quan rõ với hiệu quả lâm sàng và dễ ứng dụng trong theo dõi nồng độ thuốc trong máu. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu PK/PD hiện tại cho thấy $AUC_{24}/MIC > 80-100$ cho thấy dự báo khả năng đạt hiệu quả điều trị tốt hơn, ngoài ra C_{min} cũng là yếu tố cần cân nhắc trong mục tiêu PK/PD do liên quan đến độc tính trên thận của nhóm thuốc này (bảng 2). Cần lưu ý rằng, aminoglycosid thường có khoảng trị liệu hẹp và dễ gây độc tính trên tai và thận nên việc thận trọng trong thiết kế chế độ liều là rất cần thiết. Mặc khác, trên những bệnh nhân hồi sức, các biến đổi về sinh lý, bệnh lý có thể làm tăng thể tích phân bố và độ thanh thải của thuốc, dẫn đến khả năng C_{max}/MIC và AUC_{24}/MIC có nguy cơ cao không đạt được [5].

Bảng 2. Mục tiêu PK/PD của các kháng sinh nhóm aminoglycoside [5]

	C_{max}/MIC	AUC_{24}/MIC	C_{min}
Amikacin	≥ 8	≥ 75	$\leq 2.5\text{mg/L}$
Gentamycin	8 – 10 (với các chủng MIC 1-2mg/L)		
Tobramycin	6 – 20 (với các chủng MIC 1-2mg/L)		$\leq 1\text{mg/L}$

Liều aminoglycosid được khuyến cáo theo mô hình PK/PD trên bệnh nhân có chức năng thận bình thường hiện nay lần lượt là 15-20mg/kg mỗi 24 giờ đối với amikacin, 5-7mg/kg đối với gentamycin và tobramycin [1]. Trên bệnh nhân có ARC, việc rút ngắn khoảng cách liều từ 24 giờ xuống 18 giờ được khuyến cáo cân nhắc kết hợp với giám sát nồng độ thuốc trong máu [12], [14]. Ngoài ra, các mô phỏng dược động học quần thể khuyến cáo rằng liều cao amikacin 30mg/kg mỗi 24 giờ giúp đạt mục tiêu PK/PD 80% và 75% lần lượt đối với những bệnh nhân có $ClCr$ từ 60-140ml/phút và 140-200ml/phút khi nhiễm các

chủng gram âm có mức MIC 8mg/L [5]. Nhìn chung đối với các aminoglycosid việc tăng liều để đáp ứng trên những bệnh nhân hiện diện ARC vẫn còn là một thách thức, đòi hỏi nhiều dữ liệu hơn về dược động học quần thể để khuyến cáo mức liều và khi sử dụng cần giám sát chặt chẽ nồng độ thuốc trong máu để điều chỉnh chế độ phù hợp [14].

- Glycopeptid

Trên những bệnh nhân viêm phổi nặng điều trị nội trú, có tiền sử nhiễm trùng da, đặt catheter tĩnh mạch trung tâm, hay nhiễm cúm... cần cân nhắc vai trò của các tụ cầu gram dương như *Staphylococcus aureus*, với khoảng 50% là các chủng kháng methicillin như Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Trong trường hợp này, phác đồ điều trị kinh nghiệm cần bổ sung các kháng sinh có phổ tác dụng trên MRSA như vancomycin, teicoplanin hoặc linezolid [1], [14], [15].

Vancomycin là kháng sinh nhóm glycopeptid chỉ dùng qua đường tiêm tĩnh mạch. Tác dụng diệt khuẩn của vancomycin phụ thuộc vào thời gian, nhưng thông số PK/PD có liên hệ chủ yếu đến hiệu quả điều trị là AUC_{24}/MIC . Một phân tích tổng hợp cho thấy $AUC_{24}/MIC \geq 400$ đảm bảo cho hiệu quả lâm sàng và hiệu quả diệt khuẩn tối ưu khi điều trị MRSA trong nhiễm trùng hô hấp dưới bằng vancomycin. Tuy nhiên, $AUC_{24} > 650\text{mg.h/L}$ liên quan đến tăng nguy cơ độc tính trên thận. Vì vậy, AUC_{24} mục tiêu trong điều trị MRSA giới hạn 400 – 650mg.h/L [14], [15]. Chế độ liều được khuyến cáo hiện tại của vancomycin trong điều trị viêm phổi là 15-30 mg/kg mỗi 12h (cân nhắc liều nạp 25-30mg/kg trong trường hợp nặng).

Do thải trừ chủ yếu qua thận ở dạng không đổi, tốc độ và mức độ thải trừ vancomycin chịu ảnh hưởng lớn bởi sự biến đổi chức năng thận trên bệnh nhân nặng, bao gồm cả bệnh nhân suy giảm chức năng thận và bệnh nhân có tăng thanh thải. Trên những bệnh nhân suy thận, độc tính trên thận do quá liều là yếu tố cần thận trọng. Ngược lại, trên nhóm bệnh nhân $ClCr > 130\text{ml/phút}$, sự thải trừ nhanh có thể làm giảm nồng độ vancomycin trong máu. Kết quả là, có thể kéo dài thời gian nằm viện và gia tăng tỉ lệ đề kháng và chọn lọc các chủng tụ cầu kháng vancomycin (VRSA) [14], [15]. Chính vì vậy, cá thể hóa chế độ liều vancomycin là quan trọng, cần được tối ưu dựa vào dược động học quần thể.

Các mô hình hiện tại cho thấy trên bệnh nhân hiện diện ARC, độ thanh thải creatinin tăng 2,1 đến 3,5 lần, trong khi thể tích phân bố cũng tăng 3,5 lần. Các dữ liệu cho thấy liều vancomycin cần điều chỉnh tăng theo mức lọc cầu thận đến 180ml/phút. **Bảng 3** mô tả các chế độ liều khuyến cáo để đạt mục tiêu AUC_{24}/MIC từ 400-650. Khả năng đạt mục tiêu AUC_{24}/MIC dao động từ 41 đến 67% trên những bệnh nhân biến đổi chức năng thận. Giám sát nồng độ thuốc trong máu cần được áp dụng trong quá trình điều chỉnh liều vancomycin trên những bệnh nhân này.

Bảng 3. Liều khuyến cáo cho vancomycin trên bệnh nhân biến đổi chức năng thận [15]

ClCr (ml/phút)	Chế độ liều	Khả năng đạt mục tiêu
15 – 29	250mg mỗi 24 giờ	41,44
30 – 44	500mg mỗi 24 giờ	53,69
45 – 59	750mg mỗi 24 giờ	57,64
60 – 89	1250mg mỗi 24 giờ	57,32
90 – 119	750mg mỗi 12 giờ	61,58
120 – 149	1750mg mỗi 24 giờ	62,33
150 – 179	1000mg mỗi 12 giờ	62,56
≥ 180	750mg mỗi 8 giờ	61,69

Teicoplanin cũng là một kháng sinh glycopeptid phổ rộng dùng cho những trường hợp bệnh nhân kém dung nạp hoặc nhiễm khuẩn kháng vancomycin. Thuốc có thời gian tác dụng kéo dài đến 90 giờ do tỉ lệ gắn kết protein máu cao, do đó chỉ dùng liều 1 lần mỗi 24 giờ. Tuy nhiên sự hiện diện của ARC cũng đặt ra nhu cầu hiệu chỉnh liều, đặc biệt trên bệnh nhân giảm bạch cầu hoặc giảm albumin máu.

- Linezolid

Linezolid là kháng sinh nhóm oxazolidinon các phổ kháng khuẩn trên các chủng gram dương kháng thuốc (MRSA, VRSA) hoặc thay thế vancomycin trên những bệnh nhân dị ứng, kém dung nạp [14].

Dựa trên mô phỏng Monte Carlo, tác dụng diệt khuẩn của linezolid phụ thuộc vào cả nồng độ và thời gian. Do đó, chỉ số PK/PD dự báo tốt cho hiệu quả lâm sàng bao gồm $AUC_{24}/MIC > 80$ và $85\% \text{ FT} > MIC$, trong đó tỉ lệ linezolid gắn kết với protein huyết tương chỉ khoảng 31%. Tuy chỉ 30 – 35% linezolid thải trừ qua thận, nhiều nghiên cứu của cho thấy chức năng thận ảnh hưởng lớn đến dược động học của linezolid trên bệnh nhân nặng và bệnh nhân có hiện diện ARC [2].

Trên đối tượng bệnh nhân có chức năng thận bình thường, liều chuẩn linezolid 600mg mỗi 12 giờ truyền trong 30 phút cho phép đạt mục tiêu PK/PD và hiệu quả lâm sàng tốt trong trường hợp nhiễm các chủng *Staphylococcus* có $MIC \leq 2\text{mg/L}$ theo EUCAST. Với các khuyến cáo hiện tại, liều thường quy này không cần hiệu chỉnh trên những bệnh nhân suy thận. Tuy nhiên, dữ liệu lâm sàng về hiệu quả điều trị trên những bệnh nhân hiện diện ARC còn hạn chế. Các phân tích PK/PD và mô phỏng Monte Carlo cho thấy sự gia tăng thải trừ linezolid trên những bệnh nhân có ARC dẫn đến nguy cơ cao thiếu nồng độ thuốc tại mô nhiễm khuẩn. Các dữ liệu cũng cho thấy cả liều 600mg mỗi 12 giờ và 600mg mỗi 8 giờ truyền trong 30 phút đều không đạt được mục tiêu PK/PD [2].

Mô phỏng Monte Carlo đề xuất truyền liên tục linezolid 50mg/h trên những bệnh nhân hiện diện ARC giúp tăng khả năng đạt mục tiêu PK/PD đến gần 100% trên các chủng có mức MIC 1mg/L và khoảng 70% trên các chủng có MIC 2mg/L. Ngoài ra liều truyền liên tục linezolid 75mg/h cho phép đạt được 93% khả năng đạt mục tiêu PK/PD trên những bệnh nhân nhiễm MRSA với MIC 2mg/L. Do đó, chế độ truyền liên tục có thể cần được nghiên cứu chuyên sâu và ứng dụng trong thực hành ở những bệnh nhân hiện diện ARC, dù cho những hướng dẫn trên nhãn thuốc hiện tại chỉ khuyến cáo chế độ liều duy nhất là 600mg mỗi 12 giờ. Để tối ưu nồng độ linezolid tại mô nhiễm khuẩn, việc xây dựng quy trình giám sát nồng độ thuốc trong máu đối với linezolid có thể cần thiết [2].

Bảng 4. Các chế độ liều kháng sinh có bằng chứng về tính hiệu quả trên những bệnh nhân có ARC

Nghiên cứu	Kháng sinh	Chế độ liều	Clearance	Đối tượng
Carrié C <i>et al</i> (2019) [4]	Piperacillin/tazobactam	4,5g Q6	> 150ml/phút	Bệnh nhân viêm phổi bệnh viện, viêm phổi thở máy
	Meropenem	2g Q8 hoặc 6g truyền liên tục		
Samir GG <i>et al</i> (2007) [14]	Imipenem-cilastatin	1g/1g Q8 truyền ngắt quãng hoặc 2g/2g Q24 truyền liên tục	> 120ml/phút	Bệnh nhân viêm phổi điều trị ICU
Gieling <i>et al</i> (2020) [6]	Ciprofloxacin	600mg Q6*;	> 130 ml/phút	Bệnh nhân điều trị tại ICU

Nghiên cứu	Kháng sinh	Chế độ liều	Clearance	Đối tượng
Roberts <i>et al</i> (2016) [11]	Levofloxacin	750-1000mg Q24	> 130ml/phút	Bệnh nhân điều trị tại ICU
Duong <i>et al</i> (2021) [5]	Amikacin	30mg/kg Q24	> 140ml/phút	Bệnh nhân điều trị ICU
Tomasia <i>et al</i> (2018) [12]	Gentamycin	15-20mg/kg Q18	> 130ml/phút	Bệnh nhân điều trị ICU
	Tobramycin	5-7mg/kg Q18		
Zaric <i>et al</i> (2018) [15]	Vancomycin	1000mg Q12	> 150ml/phút	Bệnh nhân điều trị ICU
		750mg Q8	> 180ml/phút	
Barrasa <i>et al</i> (2020) [2]	Linezolid	50mg/h truyền liên tục*	> 130ml/phút	Bệnh nhân điều trị ICU

* Chế độ liều chỉ được nghiên cứu trên mô hình tính toán, chưa áp dụng lâm sàng

III. TRIỂN VỌNG NGHIÊN CỨU

Những thay đổi đặc điểm dược động của kháng sinh ở các đối tượng bệnh nhân khác nhau đã gây thách thức lớn trong điều trị cho bệnh nhân nặng nói chung và bệnh nhân viêm phổi nói riêng. Các dữ liệu về dược động học quần thể tại Việt Nam vẫn còn nhiều hạn chế để đề xuất một chế độ liều phù hợp cho từng bệnh nhân, đặc biệt là những bệnh nhân có hiện diện ARC. Do đó, tương quan giữa các chế độ liều và khả năng đạt được mục tiêu PK/PD trong thực hành cũng như tương quan giữa mục tiêu PK/PD và hiệu quả điều trị trên bệnh nhân viêm phổi nặng cần được nghiên cứu chuyên sâu hơn trong tương lai để hướng đến tối ưu hóa và cá thể hóa điều trị kháng sinh, đặc biệt là các kháng sinh “dự trữ” như carbapenem, vancomycin, linezolid trong kỉ nguyên đa đề kháng thuốc.

IV. KẾT LUẬN

Tăng thanh thải là hiện tượng phổ biến trên bệnh nhân viêm phổi nặng. Các chế độ liều kháng sinh thường quy chưa đáp ứng được mục tiêu điều trị trên bệnh nhân tăng thanh thải và có nguy cơ dẫn đến thất bại điều trị. Việc cân nhắc các chế độ liều dựa trên các mô hình dược động học quần thể kết hợp với giám sát nồng độ thuốc trong máu là một hướng tiếp cận mới và cần nhiều nghiên cứu hơn để ứng dụng vào thực hành lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2020), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm phổi cộng đồng
2. Barrasa H, Sorluce A, Usón E, and *et al.* (2020), Impact of augmented renal clearance on the pharmacokinetics of linezolid: Advantages of continuous infusion from a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. *Int J Infect Dis.* 93, pp.329-338.
3. Carrié C, Chadeaux G, Sauvage N, and *et al.* (2019), Increased β -Lactams dosing regimens improve clinical outcome in critically ill patients with augmented renal clearance treated for a first episode of hospital or ventilator-acquired pneumonia: A before and after study. *Crit Care.* 2019 Nov 27;23(1), pp.379.
4. Chen IH, Nicolau DP. (2020), Augmented Renal Clearance and How to Augment Antibiotic Dosing. *Antibiotics*, 9, pp.393.
5. Duong A, Simard C, Wang YL, and *et al.* (2021), Aminoglycosides in the Intensive Care Unit: What Is New in Population PK Modeling?. *Antibiotics* (Basel),10(5), pp.507.
6. Gieling EM, Wallenburg E, Frenzel T, *et al* (2020). Higher Dosage of Ciprofloxacin Necessary in Critically Ill Patients: A New Dosing Algorithm Based on Renal Function and Pathogen Susceptibility. *Clin Pharmacol Ther*, 108(4), pp.770-774.

7. Kuti JL. (2016), Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: A guide for your stewardship program. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(5), pp.615–624.
8. Maguigan KL, Al-Shaer MH, Peloquin CA (2021). Beta-Lactams Dosing in Critically Ill Patients with Gram-Negative Bacterial Infections: A PK/PD Approach. *Antibiotics*, 10, pp.1154.
9. Minichmayr IK, Roberts JA, Frey OR, and *et al* (2018). Development of a dosing nomogram for continuous-infusion meropenem in critically ill patients based on a validated population pharmacokinetic model. *J Antimicrob Chemother*, 73(5), pp.1330-1339.
10. Moniz P, Coelho L, Póvoa P (2021). Antimicrobial Stewardship in the Intensive Care Unit: The Role of Biomarkers, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics. *Adv Ther*, 38(1), pp.164-179.
11. Roberts JA *et al* (2016). Does critical illness change levofloxacin pharmacokinetics? *Antimicrob. Agents Chemother*, 60, pp.1459–1463.
12. Tomasa Irriguible TM (2018). Augmented renal clearance: Much more is better? *Med Intensiva* (Engl Ed), 42(8), pp.500-503.
13. Udy AA, Dulhunty JM, Roberts JA *et al* (2017). Association between augmented renal clearance and clinical outcomes in patients receiving β -lactam antibiotic therapy by continuous or intermittent infusion: A nested cohort study of the BLING-II randomised, placebo-controlled, clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*, 49(5), pp.624-630.
14. Udy AA, Roberts JA, Boots RJ, and *et al.* (2010), Augmented renal clearance: Implications for antibacterial dosing in the critically ill. *Clin Pharmacokinet*, 49(1), pp.1-16.
15. Zaric RZ, Milovanovic J, Rosic N, and *et al.* (2018), Pharmacokinetics of Vancomycin in Patients with Different Renal Function Levels. *Open Med* (Wars), 13, pp.512-519.

(Ngày nhận bài: 24/10/2021 – Ngày duyệt đăng: 16/11/2021)
