



TỐI ƯU PHÁC ĐỒ KHÁNG SINH TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM PHỔI BỆNH VIỆN DO VI KHUẨN GRAM ÂM ĐA KHÁNG

Nguyễn Hoàng Anh

- Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi ADR
- Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Dược Hà nội
- Đơn vị Dược lâm sàng - Thông tin thuốc, Khoa Dược, bệnh viện Bạch mai

Sinh hoạt khoa học, bệnh viện Phổi Trung Ương, tháng 12/2023

Thế kỷ 21: Vi khuẩn đa kháng thuốc chủ yếu là vi khuẩn Gram (-)

... No ESKAPE ! ...

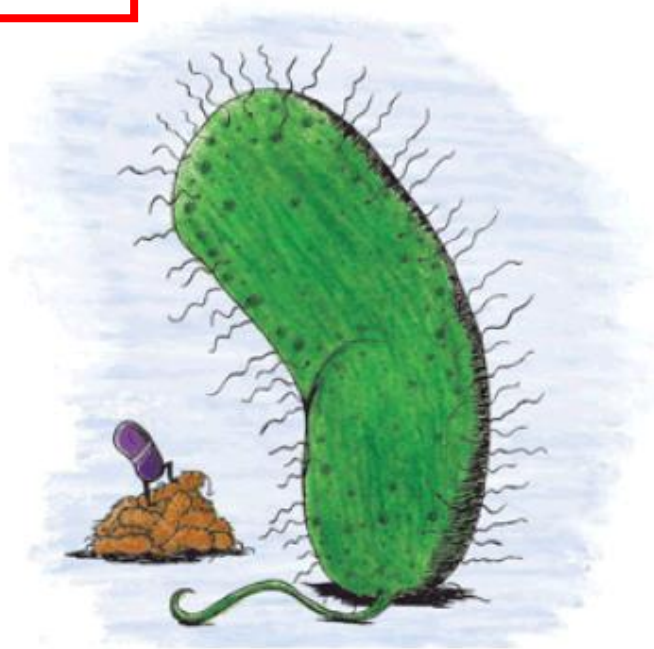
E. faecium

Kháng vancomycin

E. aerogenes

S. aureus

Kháng methicillin



P. aeruginosa

Vi khuẩn MDR, XDR

Tiết ESBL/KPC/NDM-1

K. pneumoniae

A. baumannii

WHO's Critical Priority

Carbapenem- and 3rd generation cephalosporin-resistant Enterobacteriaceae

Carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*

Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*

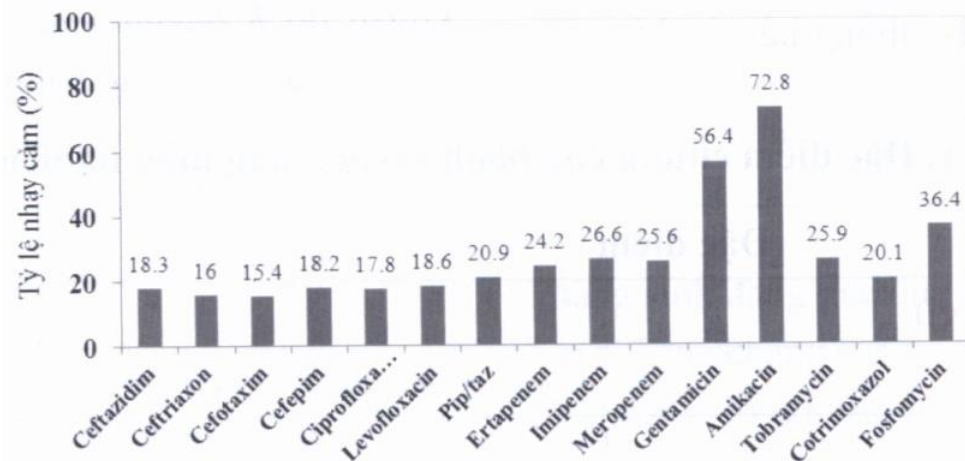
CDC's Urgent Threats

Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae

Clostridium difficile

Neisseria gonorrhoeae

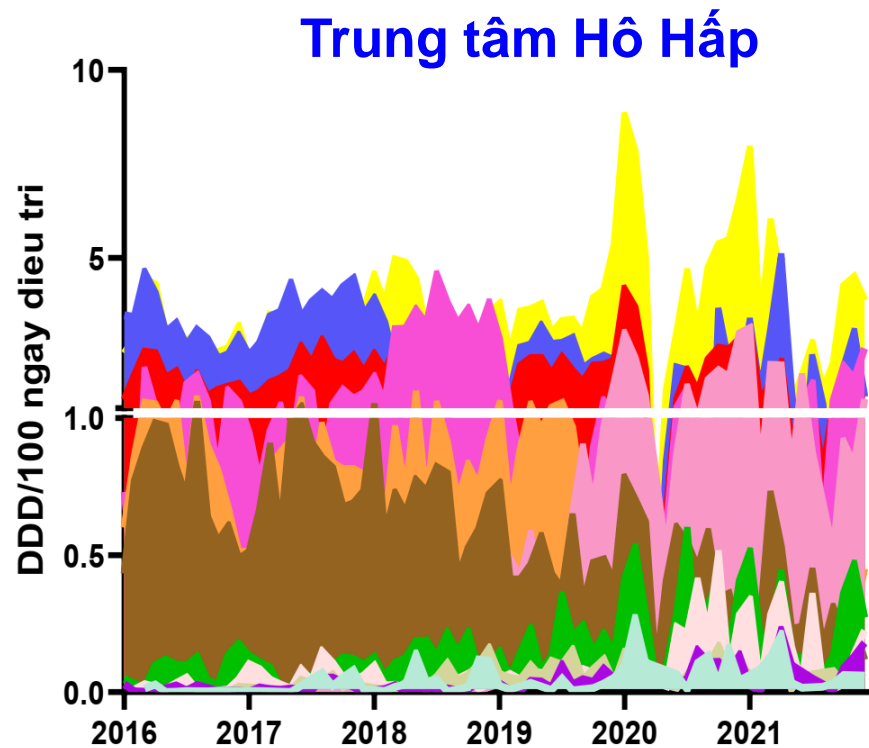
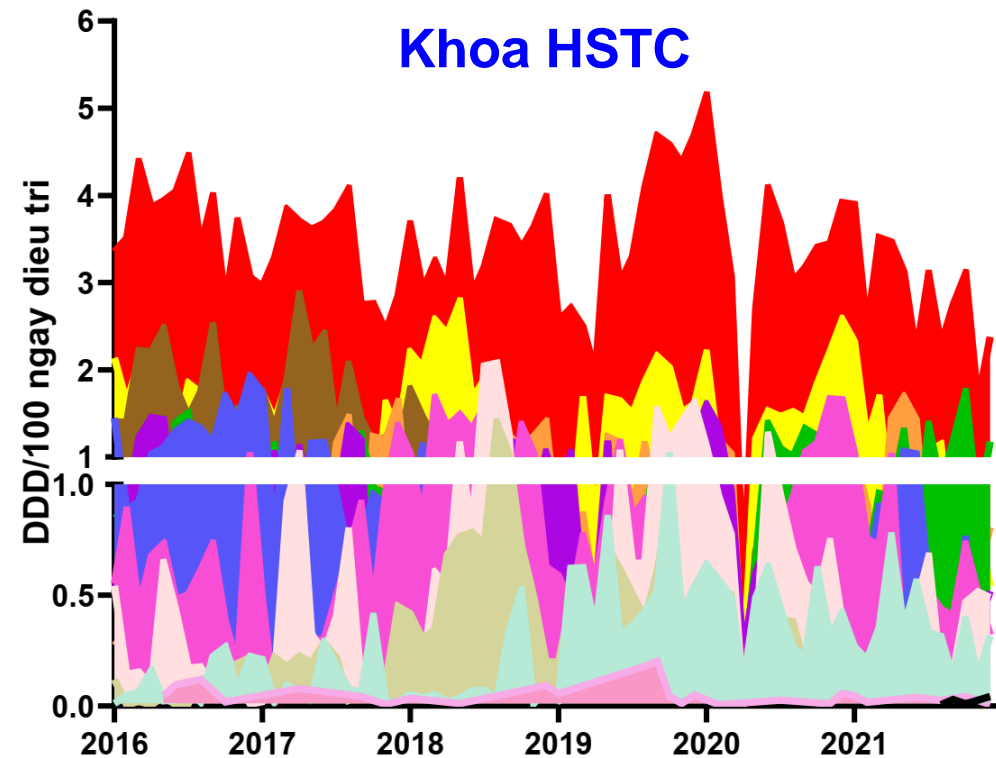
Nhiễm khuẩn do Gram (-) đa kháng là yếu tố chính phải đổi phác đồ kháng sinh



Loại phác đồ	Số lượng (Tỷ lệ %)	
	Phác đồ kháng sinh kinh nghiệm (n = 252*)	Phác đồ kháng sinh sau khi có kết quả kháng sinh đồ (n = 208**)
Phác đồ dựa trên carbapenem	87 (34,5)	53 (25,5)
<i>Đơn trị liệu</i>	33 (37,9)	9 (17,0)
Phối hợp aminoglycosid	30 (34,5)	30 (56,6)
Phối hợp quinolon	17 (19,5)	6 (11,3)
Phối hợp với kháng sinh khác	9 (10,3)	16 (30,2)
Phác đồ dựa trên colistin	109 (43,3)	131 (63,0)
<i>Đơn trị liệu</i>	6 (5,5)	0
Phối hợp carbapenem	89 (81,7)	117 (89,3)
Phối hợp aminoglycosid	16 (14,7)	34 (26,0)
Phối hợp beta-lactam/chất ức chế beta-lactamase	9 (8,3)	21 (16,0)
Phối hợp quinolon	6 (5,6)	12 (9,2)
Phối hợp tigecyclin	6 (5,6)	9 (6,9)
Phối hợp fosfomycin	4 (3,7)	17 (13,0)

Độ nhạy cảm vi sinh và chuyển đổi phác đồ kháng sinh: kết quả trên 258 bệnh nhân nhiễm khuẩn (nhiễm khuẩn huyết, **VPBV**) do *Klebsiella pneumoniae* (2016-2018), khoa HSTC, bệnh viện Bạch Mai

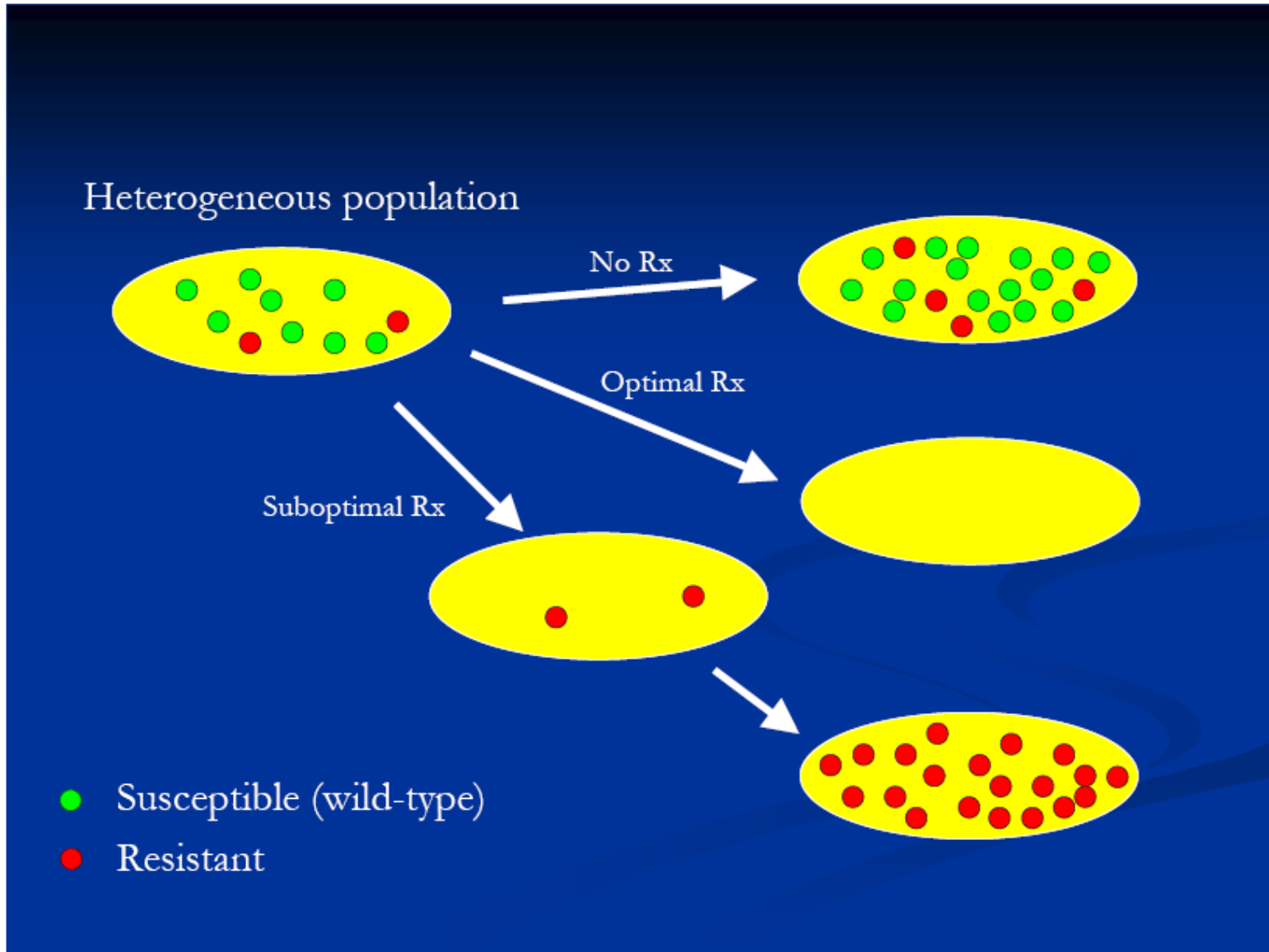
Giảm nhạy cảm/kháng carbapenem làm gia tăng sử dụng các kháng sinh “dự trữ cuối cùng”



— Quinolon — Aminoglycosid — Colistin — Fosfomycin — Carbapenem

- Sử dụng nhiều: carbapenem
- Mới nổi: aminosid, fosfomycin, colistin
- Sử dụng nhiều: carbapenem, FQ
- Mới nổi: colistin

Mục tiêu của điều trị nhiễm khuẩn nặng: làm sạch khuẩn để tránh chọn lọc đề kháng thích nghi và mắc phải



"HIT HARD & HIT FAST ?"



Paul Ehrlich:

„Frappier fort et frapper vite“ (Hit hard and early) –

Address to the 17th International Congress of Medicine, 1913

Ehrlich P, Lancet 1913; 2:445–51.

Lựa chọn kháng sinh hợp lý:
phổ tác dụng, vị trí nhiễm khuẩn

Chế độ liều kháng sinh hợp lý
theo Dược động học/Dược lực học (PK/PD)

Phối hợp kháng sinh hợp lý

Gói điều trị kháng sinh “Antibiotic Care Bundles”

Vị trí nhiễm khuẩn

Phân tầng nguy cơ cho NK đa kháng

Số liệu vi sinh tại chỗ

Xuống thang

"HIT HARD & HIT FAST": luôn nghĩ đến căn nguyên vi sinh cho dù là điều trị kinh nghiệm

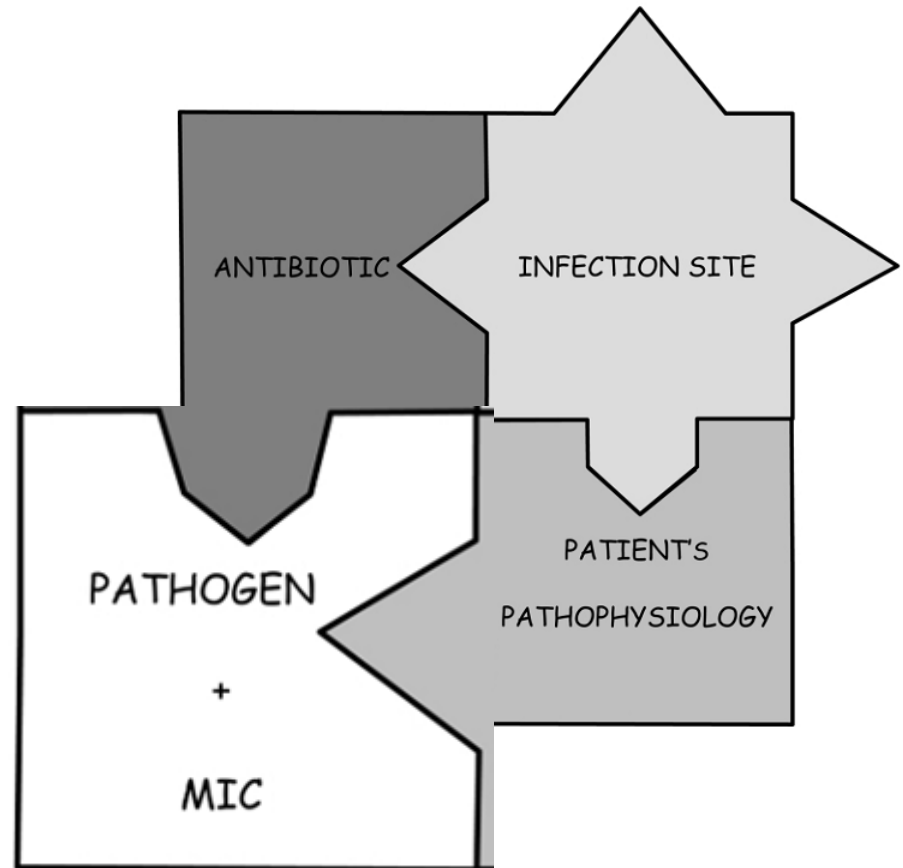


Paul Ehrlich:

,Frapper fort et frapper vite' (Hit hard and early) –

Address to the 17th International Congress of Medicine, 1913

Ehrlich P, Lancet 1913; 2:445–51.



Căn nguyên vi khuẩn thường gặp trong viêm phổi bệnh viện

Căn nguyên không phải VK đa kháng

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Haemophilus influenzae*
- MSSA
- Vi khuẩn Gram đường ruột nhạy cảm với kháng sinh
 - *E. coli*
 - *Klebsiella pneumoniae*
 - *Enterobacter spp*
 - *Proteus spp*
 - *Serratia marcescens*

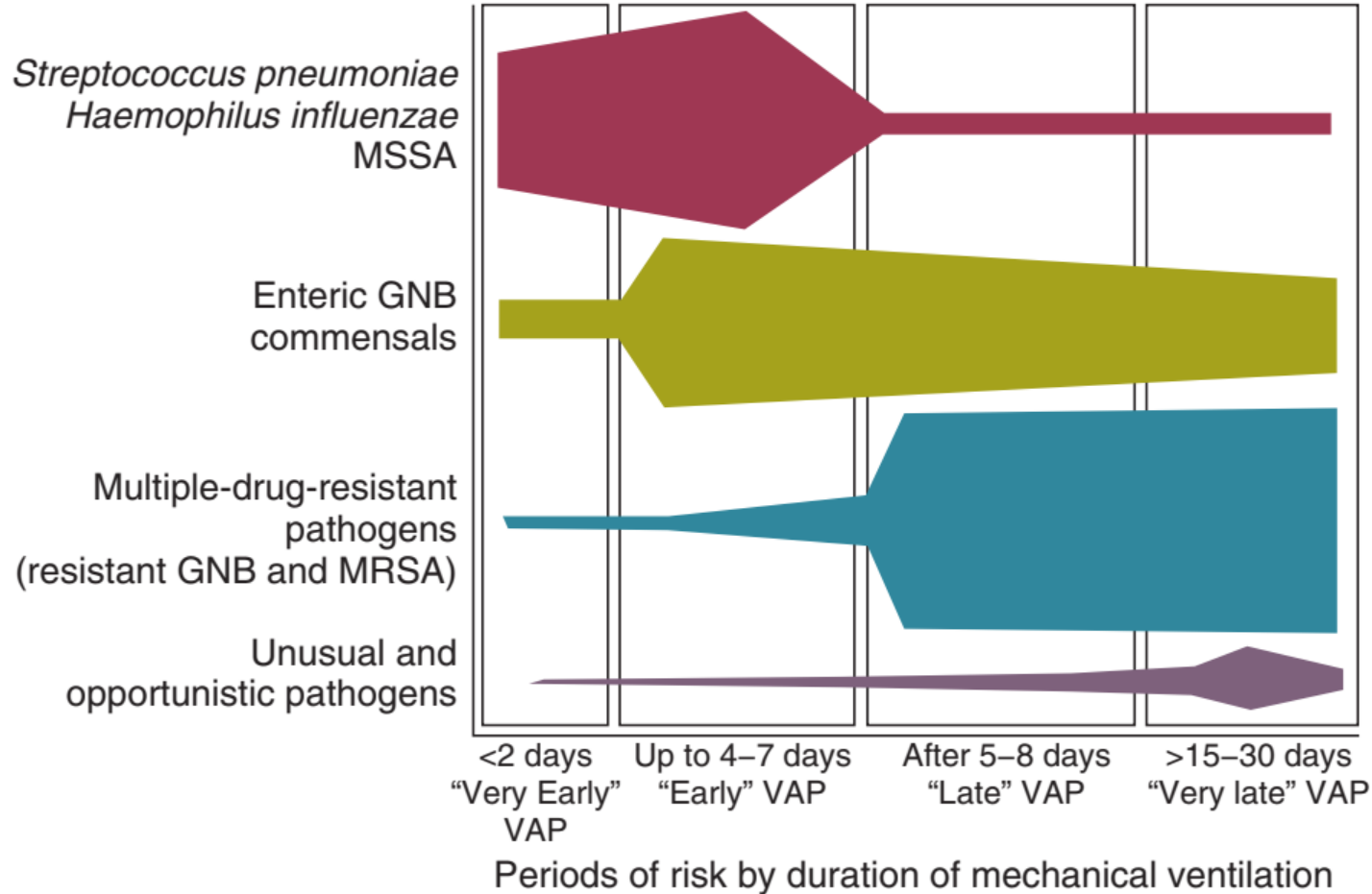
Căn nguyên VK đa kháng (MDR)

- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Klebsiella pneumoniae* (ESBL +)
- *Acinetobacter baumannii*
- MRSA
- *Legionella pneumophila* (vi khuẩn không điển hình)

Căn nguyên vi khuẩn trong HAP có thể thay đổi theo bệnh nền và điều trị của bệnh nhân

Vi sinh vật	Yếu tố nguy cơ
<i>H. influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, viêm phổi liên quan đến thở máy đợt sớm (xuất hiện sớm < 5 ngày sau khi được thở máy)
<i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i>	Điều trị bằng corticoid, suy dinh dưỡng, bệnh phổi (giãn phế quản, xơ nang phổi), viêm phổi liên quan đến thở máy muộn, có dùng kháng sinh trước đó
Tụ cầu	Hôn mê, chấn thương sọ não, phẫu thuật thần kinh, đái tháo đường, suy thận mạn, cúm
Vi khuẩn kỵ khí	Hít phải

Căn nguyên vi khuẩn trong VAP thay đổi theo thời gian thở máy



Kháng sinh trong viêm phổi: so sánh phổ kháng khuẩn

Ampi/amox (± chất ức chế)

Gram (+) cocci	Gram (+) cocci
<i>Streptococcus pneumoniae</i>* <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus viridans</i> group	Enterococci
<small>*Resistant strains are increasingly seen</small>	Gram (+) bacilli
Gram (+) bacilli	<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Bacillus anthracis</i> <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Gram (-) cocci
Gram (-) cocci	Gram (-) rods
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Salmonella typhi</i>
Gram (-) rods	Anaerobic organisms
Anaerobic organisms	Spirochetes
<i>Clostridium perfringens</i>	Mycoplasma
Spirochetes	Chlamydia
<i>Treponema pallidum</i> (syphilis) <i>Treponema pertenue</i> (yaws)	Other

C3G tiêm (ceftriaxon)

Gram (+) cocci
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Anaerobic streptococci
Gram (-) cocci
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
Gram (-) rods
<i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i>

Quinolon hô hấp: levo/moxi

Gram (+) cocci
<i>S. pneumoniae</i>
Gram (+) bacilli
<i>Bacillus anthracis</i>
Gram (-) cocci
Gram (-) rods
<i>Enterobacter</i> species <i>E. coli</i> <i>H. influenzae</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Shigella</i> species
Anaerobic organisms
Spirochetes
Atypical organisms
Other
<i>M. tuberculosis</i>

Phổ tác dụng trên *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, MSSA, họ *Enterobacteriaceae* còn nhạy cảm (không sinh ESBL)

Lựa chọn kháng sinh trong VPBV sớm, không có nguy cơ nhiễm VK kháng thuốc

Possible Pathogens	Recommended Therapy	Dosage
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ^a	Ceftriaxone	1 g IV every 24 hours
<i>Haemophilus influenza</i>	or	500–750 mg PO/IV every 24 hours
MSSA	Levofloxacin, moxifloxacin,	400 mg PO/IV every 24 hours
Antibiotic-sensitive enteric GNB	or ciprofloxacin	500–750 mg PO every 12 hours or
<i>Escherichia coli</i>	or	400 mg IV every 8–12 hours
<i>Klebsiella pneumonia</i>	Ampicillin/sulbactam	1.5–3 g IV every 6 hours
<i>Enterobacter</i> sp.	or	
<i>Proteus</i> sp.	Ertapenem	1 g IM/IV every 24 hours
<i>Serratia marcescens</i>		

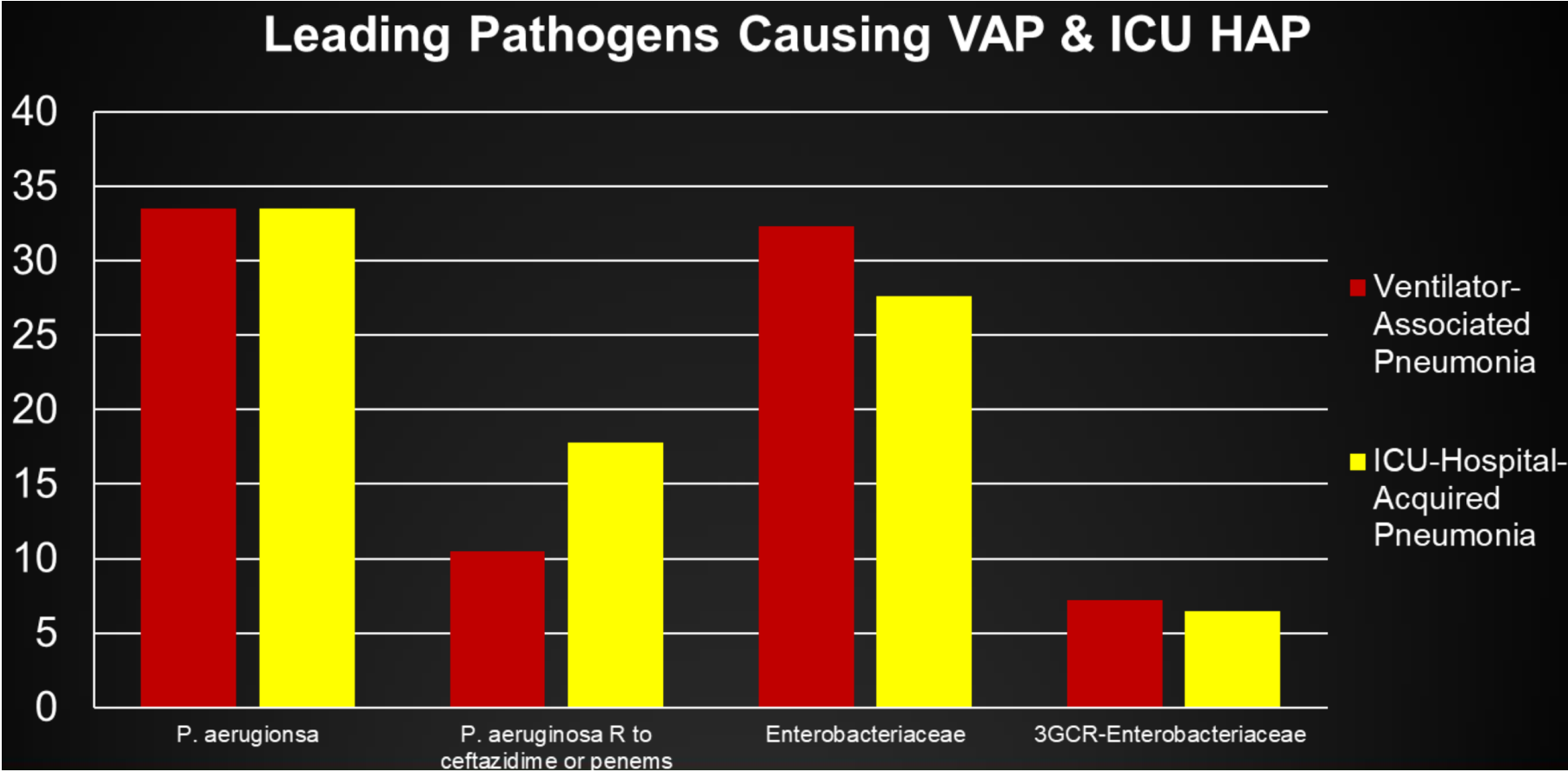
^aThe frequency of penicillin-resistant *S. pneumoniae* and multidrug-resistant *S. pneumoniae* is increasing; levofloxacin or moxifloxacin are preferred to ciprofloxacin.

GNB, gram-negative bacilli; IM, intramuscular; IV, intravenous; MSSA, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; PO, orally.

- Kháng sinh lựa chọn penicillin tĩnh mạch, C3G, quinolon hô hấp hoặc carbapenem không có phổ trên trực khuẩn mủ xanh
- Cân nhắc phối hợp với azithromycin nếu nghi ngờ VK không điển hình trong phác đồ không có quinolon

**ATS/IDSA guidelines 2005;
AJRCCM 171: 388-416**

Thay đổi dữ liệu về căn nguyên vi sinh trong HAP/VAP có thể dẫn đến thay đổi phác đồ kháng sinh kinh nghiệm



C3G/C4G, penicillin kháng TK mũ xanh và carbapenem: phổ kháng khuẩn

Ceftazidim/cefepim

Third-generation cephalosporins

Gram (+) cocci

Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
 Anaerobic streptococci

Gram (-) cocci

Neisseria gonorrhoeae

Gram (-) rods

Enterobacter aerogenes
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella pneumoniae
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia marcescens

Piperacillin/tazobactam

B. Antimicrobial spectrum of ticarcillin and piperacillin

Gram (+) cocci
 Gram (+) bacilli
 Gram (-) cocci

Gram (-) rods

Enterobacter species
Escherichia coli
Proteus mirabilis
Proteus (indole positive)
Haemophilus influenzae
Pseudomonas aeruginosa

Gram (-) rods
 Anaerobic organisms
 Spirochetes
 Mycoplasma
 Chlamydia
 Other

Carbapenem

Gram (+) cocci

Staphylococcus aureus*
Staphylococcus epidermidis
Enterococcus faecalis
Streptococcus groups A, B, C
Streptococcus pneumoniae

*Methicillin-resistant staphylococci are resistant

Gram (+) bacilli

Listeria monocytogenes

Gram (-) cocci

Neisseria gonorrhoeae**
Neisseria meningitidis

**including penicillinase-producing strains

Gram (-) rods

Acinetobacter species
Citrobacter species
Enterobacter species
Escherichia coli
Gardnerella vaginalis
Haemophilus influenzae
Klebsiella species
Proteus species
Providencia species
Pseudomonas aeruginosa
Salmonella species
Serratia species

Anaerobic organisms

Clostridium species
Peptococcus species
Peptostreptococcus species
Propionibacterium species
Bacteroides species
Fusobacterium species

Spirochetes
 Mycoplasma
 Chlamydia

Other

Actinomyces
Nocardia species

Kháng sinh có hoạt tính trên VK Gram âm với tác dụng trên trực khuẩn mủ xanh và kháng sinh có hoạt tính trên MRSA

A. Gram-Positive Antibiotics With MRSA Activity	B. Gram-Negative Antibiotics With Antipseudomonal Activity: β -Lactam-Based Agents	C. Gram-Negative Antibiotics With Antipseudomonal Activity: Non- β -Lactam-Based Agents
Glycopeptides ^a Vancomycin 15 mg/kg IV q8–12h (consider a loading dose of 25–30 mg/kg \times 1 for severe illness)	Antipseudomonal penicillins ^b Piperacillin-tazobactam 4.5 g IV q6h ^b	Fluoroquinolones Ciprofloxacin 400 mg IV q8h Levofloxacin 750 mg IV q24h
OR	OR	OR
Oxazolidinones Linezolid 600 mg IV q12h	Cephalosporins ^b Cefepime 2 g IV q8h Ceftazidime 2 g IV q8h	Aminoglycosides ^{a,c} Amikacin 15–20 mg/kg IV q24h Gentamicin 5–7 mg/kg IV q24h Tobramycin 5–7 mg/kg IV q24h
	OR	OR
	Carbapenems ^b Imipenem 500 mg IV q6h ^d Meropenem 1 g IV q8h	Polymyxins ^{a,e} Colistin 5 mg/kg IV \times 1 (loading dose) followed by 2.5 mg \times (1.5 \times CrCl + 30) IV q12h (maintenance dose) [135] Polymyxin B 2.5–3.0 mg/kg/d divided in 2 daily IV doses
	OR	
	Monobactams ^f Aztreonam 2 g IV q8h	

Phác đồ kháng sinh kinh nghiệm cho VPBV (IDSA 2016)

Not at High Risk of Mortality ^a and no Factors Increasing the Likelihood of MRSA ^{b,c}	Not at High Risk of Mortality ^a but With Factors Increasing the Likelihood of MRSA ^{b,c}	High Risk of Mortality or Receipt of Intravenous Antibiotics During the Prior 90 d ^{a,c}
One of the following:	One of the following:	Two of the following, avoid 2 β -lactams:
Piperacillin-tazobactam ^d 4.5 g IV q6h	Piperacillin-tazobactam ^d 4.5 g IV q6h	Piperacillin-tazobactam ^d 4.5 g IV q6h
OR	OR	OR
Cefepime ^d 2 g IV q8h	Cefepime ^d or ceftazidime ^d 2 g IV q8h	Cefepime ^d or ceftazidime ^d 2 g IV q8h
OR	OR	OR
Levofloxacin 750 mg IV daily	Levofloxacin 750 mg IV daily Ciprofloxacin 400 mg IV q8h	Levofloxacin 750 mg IV daily Ciprofloxacin 400 mg IV q8h
	OR	OR
Imipenem ^d 500 mg IV q6h	Imipenem ^d 500 mg IV q6h	Imipenem ^d 500 mg IV q6h
Meropenem ^d 1 g IV q8h	Meropenem ^d 1 g IV q8h	Meropenem ^d 1 g IV q8h
	OR	OR
	Aztreonam 2 g IV q8h	Amikacin 15–20 mg/kg IV daily Gentamicin 5–7 mg/kg IV daily Tobramycin 5–7 mg/kg IV daily
		OR
		Aztreonam ^e 2 g IV q8h
	Plus: Vancomycin 15 mg/kg IV q8–12h with goal to target 15–20 mg/mL trough level (consider a loading dose of 25–30 mg/kg \times 1 for severe illness)	Plus: Vancomycin 15 mg/kg IV q8–12h with goal to target 15–20 mg/mL trough level (consider a loading dose of 25–30 mg/kg IV \times 1 for severe illness)
	OR	OR
	Linezolid 600 mg IV q12h	Linezolid 600 mg IV q12h
		If MRSA coverage is not going to be used, include coverage for MSSA. Options include: Piperacillin-tazobactam, cefepime, levofloxacin, imipenem, meropenem. Oxacillin, nafcillin, and cefazolin are preferred for the

Căn nguyên vi khuẩn trong VAP có thể khác biệt ở Việt nam

Phu et al. *Journal of Intensive Care* (2017) 5:69
DOI 10.1186/s40560-017-0266-4

Journal of Intensive Care

RESEARCH

Open Access



Ventilator-associated respiratory infection in a resource-restricted setting: impact and etiology

Vu Dinh Phu^{1,2†}, Behzad Nadjm^{2,3†}, Nguyen Hoang Anh Duy⁴, Dao Xuan Co⁵, Nguyen Thi Hoang Mai^{2,4,10}, Dao Tuyet Trinh¹, James Campbell^{2,3,10}, Dong Phu Khiem¹, Tran Ngoc Quang¹, Huynh Thi Loan⁴, Ha Son Binh⁵, Quynh-Dao Dinh², Duong Bich Thuy^{2,4,10}, Huong Nguyen Phu Lan^{2,4,10}, Nguyen Hong Ha¹, Ana Bonell², Mattias Larsson⁶, Hoang Minh Hoan⁵, Đàng Quốc Tuấn⁵, Hakan Hanberger⁷, Hoang Nguyen Van Minh³, Lam Minh Yen^{2,10}, Nguyen Van Hao^{4,8}, Nguyen Gia Binh⁵, Nguyen Van Vinh Chau⁴, Nguyen Van Kinh¹, Guy E. Thwaites^{2,3,10}, Heiman F. Wertheim⁹, H. Rogier van Doorn^{2,3} and C. Louise Thwaites^{2,3,10*}

- Nghiên cứu cắt ngang, tiến cứu, thu thập dữ liệu của 374 bệnh nhân của 4 ICU. Tỷ lệ VAP: 21,7/1000 ngày thở máy
- Căn nguyên chính: ***A. baumannii*** (43,8%), ***K. pneumoniae*** (35,6%) và ***P. aeruginosa*** (32,9%) với tỷ lệ kháng carbapenem: 58,8%.
- Nhiễm VK kháng carbapenem là yếu tố độc lập tăng chi phí điều trị tại ICU

Căn nguyên vi khuẩn trong VAP có thể biệt giữa các BV

Vi khuẩn	BV Bạch Mai			BV Chợ Rẫy ^[21]
	2011 ^[13]	2013 ^[10]	2015 ^[14]	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	59%	56,7%	66,2%	61%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7%	8,5%	8,8%	11,7%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17%	11,4%	11,8%	10,4%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0%	4,1%	0%	0%
<i>Escherichia coli</i>	1%	1,4%	0%	5,2%
<i>Staphylococcus aureus</i>	3%	6,4%	2,9%	11,7%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1%	2,7%	0%	0%
Nấm	13%	0%	11,7%	0%

Hội Hồi sức Cấp cứu & Chống độc/Hội Hô Hấp Việt nam (2017). Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị viêm phổi bệnh viện, viêm phổi thở máy

Căn nguyên vi khuẩn trong HAP/VAP có hình ảnh tương tự ở các BV tuyến tỉnh/thành phố

Vi khuẩn	BV Nhân dân Gia Định ^[12]	BV Cấp cứu Trưng Vương ^[13]	Bệnh viện Lâm Đồng ^[22]	BV Thống Nhất ^[31]
<i>Acinetobacter baumannii</i>	27,7%	32,3%	29,3%	18,5%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25,0%	7,7%	14,7%	38,1%
<i>Klebsiella</i> spp	33,3%	13,8%	24%	28,2%
<i>Enterobacter</i>	0%	0%	5,3%	3,7%
<i>Staphylococcus aureus</i>	0%	15,4%	14,7%	13,2%
<i>Escherichia coli</i>	8,3%	9,7%	9,3%	3,7%
<i>Proteus mirabilis</i>	0%	0%	1,3%	0%
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2,8%	0%	0%	0%

Hội Hội sức Cấp cứu & Chống độc/Hội Hô Hấp Việt nam (2017). Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị viêm phổi bệnh viện, viêm phổi thở máy

Gói điều trị kháng sinh “Antibiotic Care Bundles”

Vị trí nhiễm khuẩn

Phân tầng nguy cơ cho NK đa kháng

Số liệu vi sinh tại chỗ

Xuống thang

Phân tầng bệnh nhân có nguy cơ nhiễm VK Gram âm đa kháng để lựa chọn kháng sinh kinh nghiệm phù hợp

Risk factors for MDR pathogens

Baseline characteristics	Epidemiological background	Recent (<3 months) antibiotic therapy	Prior colonization	Indwelling devices
<ul style="list-style-type: none"> • Age >70 years • Diabetes mellitus • Charlson index ≥ 3 • Recurrent or obstructive UTIs • Use of corticosteroids • Immunosuppression • Trauma • Malignancy • Organ transplantation • COPD • Neutropenia • Recent surgery 	<ul style="list-style-type: none"> • Prior hospital admission (in the last 12 months) • Prolonged hospitalization • Transfer from another health-care facility • Current or prior ICU admission • Local epidemiology, outbreak • Travel from high endemic area^a 	<ul style="list-style-type: none"> • Recent aminopenicillins • Recent cephalosporins • Recent fluoroquinolones • Recent carbapenems • Recent aminoglycosides 	<ul style="list-style-type: none"> • Gut colonization with ESBL • Gut colonization with CRE • Colonization with MRSA • Colonization with <i>Acinetobacter</i> • Endotracheal colonization with <i>P. aeruginosa</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Urinary catheter • Gastrostomy or jejunostomy • Nasogastric tube • CVC • Mechanical ventilation • Hemodialysis

5 nhóm yếu tố nguy cơ: **bệnh nền**/đặc điểm BN, **dịch tể** kháng thuốc tại Khoa/bệnh viện, tiền sử sử dụng **kháng sinh**, tiền sử **nhiễm** hoặc quần cư VK kháng thuốc, các **can thiệp** xâm lấn

Phân tầng nguy cơ nhiễm VK đa kháng trong HAP/VAP

Table 1. General risk factors for multidrug-resistant/ extensively drug-resistant/pandrug-resistant pneumonia in ICU

Local epidemiology

ICU with high rates of MDR pathogens^{a,b}

Local prevalence not known

Individual risk factors

Structural lung disease (bronchiectasis or cystic fibrosis; for MDR BGN)

Intravenous antibiotic use within the previous 90 days prior to HAP/VAP

Hospitalization (≥ 2 days) within the previous 90 days prior to HAP/VAP

Septic shock at the time of VAP

ARDS preceding VAP

At least 5 days of hospitalization prior to the occurrence of VAP

Acute renal replacement therapy prior to VAP onset

Individual prior microbiological data

Previous colonization with MDR pathogens

Previous infection with MDR pathogens

3 yếu tố quan trọng

- **Dịch tể kháng thuốc của đơn vị điều trị:** vai trò của vi sinh
- **Bệnh nhân:** vai trò của thu thập đầy đủ thông tin, đánh giá cẩn thận lâm sàng
- **Dữ liệu vi sinh trước đó của người bệnh**

...và đề xuất phác đồ kháng sinh kinh nghiệm trong điều trị HAP/VAP sau khi phân tầng nguy cơ nhiễm VK đa kháng

Situation	Therapeutic class	Agent
Early VAP (< 5 days), without MDR bacteria risk factor*	Non-antipseudomonal β -lactam	Amoxicillin/clavulanic acid [†] OR Third generation cephalosporin
Late VAP (\geq 5 days), OR Risk factors for MDR bacteria	β -lactam active against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> AND Non β -lactam antipseudomonal agent	Cefepime 2 g q 8 h OR Ceftazidime 2 g q 8 h OR Piperacillin–tazobactam 4 g q 6 h OR Meropenem 2 g q 8 h Amikacin 25 mg/kg/day OR Ciprofloxacin 1200 mg/day
Known MRSA colonization, or high (> 20%) MRSA prevalence in the unit	Agent active against MRSA	Vancomycin 30–45 mg/kg/day OR Linezolid 600 mg/12 h
Known colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae or <i>Pseudomonas aeruginosa</i> susceptible only to new beta-lactam agents	New β -lactam agent	Ceftolozane–tazobactam 3 g q 8 h [‡] OR Ceftazidime–avibactam 2.5 g q 8 h [‡] OR Meropenem–vaborbactam 4 g q 8 h [‡] OR Imipenem–relebactam 1.5 g q 6 h [‡]

MDR risk factors include antibiotic therapy in the previous 90 days, hospital stay > 5 days, septic shock at VAP onset, acute respiratory distress syndrome prior to VAP onset, acute renal replacement therapy prior to VAP onset, previous colonization with MDR pathogen



HƯỚNG DẪN CHUNG SỬ DỤNG KHÁNG SINH

(Ban hành trên Website của Hội Hồi Sức Cấp Cứu và Chống Độc
và trên Ứng dụng Điện thoại thông minh)

PHÂN NHÓM NGƯỜI BỆNH NHIỄM KHUẨN (NHẬP VIỆN) THEO CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ VÀ ĐỊNH HƯỚNG KHÁNG SINH KINH NGHIỆM [5], [6], [7], [8], [9], [10], ... [38].

1. Thông tin chung về các Bảng phân nhóm nguy cơ trên người bệnh nhiễm khuẩn:

- a. Là bảng tổng hợp các thông tin, khuyến cáo từ các Hướng dẫn (Guidelines) trong nước và quốc tế về bệnh nhiễm khuẩn; xây dựng cho các bệnh lý nhiễm khuẩn thường gặp và quan trọng: NK Huyết, NK Đường Hô hấp (đưới), NK Ổ bụng, NK Đường Tiết niệu, NK Da - Mô mềm.
- b. Việc phân nhóm (nhanh) dựa vào các tiêu chí sau:
 - i. Tiền sử, bệnh sử mắc bệnh/ liên quan đến chăm sóc y tế
 - ii. Tiền sử, bệnh sử liên quan đến sử dụng KS
 - iii. Đặc điểm về cơ địa của người bệnh
 - iv. Đánh giá độ nặng của NB trên lâm sàng (dựa vào thang điểm Karnofsky, qSOFA...)

NHIỄM KHUẨN ĐƯỜNG HÔ HẤP DƯỚI (L-RTI)		
1-Nguy cơ thấp	2-Nguy cơ trung bình	3-Nguy cơ cao
Yếu tố nguy cơ liên quan chăm sóc y tế/ Sử dụng kháng sinh		
<ul style="list-style-type: none"> Không điều trị tại các cơ sở y tế trong vòng 90 ngày trước. Không dùng kháng sinh trong vòng 90 ngày trước. 	<ul style="list-style-type: none"> Có điều trị tại các cơ sở y tế trong vòng 90 ngày trước. Không có thủ thuật xâm lấn hoặc chỉ xâm lấn tối thiểu (cPAP, đặt NKQ tạm thời...) Có dùng kháng sinh trong vòng 90 ngày. 	<ul style="list-style-type: none"> Nằm viện ≥ 5 ngày, và/hoặc thủ thuật nhiều xâm lấn (đặt NKQ, thở máy, dẫn lưu màng phổi,...) Điều trị nhiều kháng sinh, KS phổ rộng gần đây.
Bệnh đi kèm/ Độ nặng lâm sàng (thang điểm, giá trị)		
<ul style="list-style-type: none"> Người bệnh < 65 tuổi, không có bệnh đi kèm. Điểm CURB-65 (VPMPCD): 0-1. Điểm qSOFA = 0. 	<ul style="list-style-type: none"> Người bệnh ≥ 65 tuổi, có bệnh đi kèm (DTĐ, COPD, suy chức năng thận...) Điểm CURB-65 (VPMPCD): 2-3. Điểm qSOFA = 1. 	<ul style="list-style-type: none"> NB có bệnh lý đặc biệt kèm theo như xơ nang, bệnh lý cấu trúc phổi, giảm bạch cầu trung tính, suy giảm miễn dịch nặng. Điểm CURB-65 (VPMPCD): 4-5. Điểm qSOFA ≥ 2 / Sepsis.
Định hướng tác nhân gây bệnh		
<ul style="list-style-type: none"> Nguy cơ thấp nhiễm các VK đa kháng như <i>Enterobacteriaceae</i> sinh ESBL, MRSA. Rất ít nguy cơ nhiễm các VK không lên men như <i>Pseudomonas aeruginosa</i>/<i>Acinetobacter baumannii</i> Rất ít nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn. 	<ul style="list-style-type: none"> Nguy cơ nhiễm VK đa kháng thường gặp như <i>Enterobacteriaceae</i> sinh ESBL và MRSA. Ít nguy cơ nhiễm các VK không lên men như <i>Pseudomonas aeruginosa</i>/<i>Acinetobacter baumannii</i>. Ít nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn. 	<ul style="list-style-type: none"> Nguy cơ cao nhiễm VK đa kháng như <i>Enterobacteriaceae</i> sinh ESBL, <i>Pseudomonas/Acinetobacter</i>, MRSA và những VK siêu kháng như <i>Enterobacteriaceae</i> kháng Carbapenem (CRE) <i>Pseudomonas</i> kháng Carbapenem (CRPA) hoặc <i>Acinetobacter</i> kháng Carbapenem (CRAB) và VRE. Có nguy cơ nhiễm nấm xâm lấn; đặc biệt trên NB ghép tủy xương, ghép tạng, giảm BC hạt đo hóa trị...
Kháng sinh kinh nghiệm gợi ý		
<ul style="list-style-type: none"> KS được chọn cần hướng đến các tác nhân từ cộng đồng như BL/BL-BLI đường uống^a, Cephalosporin thế hệ 1 & 2^b, Quinolone hô hấp^c, Macrolides^d (hạn chế sử dụng KS phổ rộng có hoạt tính trên VK sinh ESBL và <i>Pseudomonas</i>) Không cần sử dụng thuốc kháng nấm. 	<ul style="list-style-type: none"> Cần chỉ định những KS có hoạt tính trên VK sinh ESBL nhưng không có/ít hoạt tính trên <i>Pseudomonas</i> như Carbapenem nhóm I^a. BL-BLI^c có thể được lựa chọn thay thế trong một số tình huống với bệnh cảnh ít nghiêm trọng. Glycopeptide^e chỉ dùng trong trường hợp nghi ngờ/ vùng dịch tễ MRSA cao. Chưa cần sử dụng thuốc kháng nấm. 	<ul style="list-style-type: none"> Cần chỉ định các KS phổ rộng có hoạt tính trên <i>Pseudomonas</i> như Carbapenem nhóm II^a hoặc BL-BLI có hoạt tính trên <i>Pseudomonas</i>^b đơn trị hoặc phối hợp với Aminoglycoside^d/Fluoroquinolon^l. Khi nghi ngờ VK kháng rộng – XDR* (CRE, CRAB), cần nhắc phối hợp Polymyxin^k (kê cả dạng khi dung) Khi nghi ngờ <i>Pseudomonas</i> kháng carbapenem (CRPA), cần nhắc BL-BLI thế hệ mới^l. Glycopeptide^e đối với MRSA; Oxazolidinone^m nên được sử dụng nếu nghi VRE, VRSA. Xem xét chỉ định thuốc kháng nấmⁿ

Thách thức trong thực hành: có nên sử dụng colistin kinh nghiệm khi nghi ngờ nhiễm khuẩn do VK Gram âm đa kháng?

Cisneros *et al. Critical Care* (2019) 23:383
<https://doi.org/10.1186/s13054-019-2627-y>

Critical Care

RESEARCH

Open Access

Colistin versus meropenem in the empirical treatment of ventilator-associated pneumonia (Magic Bullet study): an investigator-driven, open-label, randomized, noninferiority controlled trial



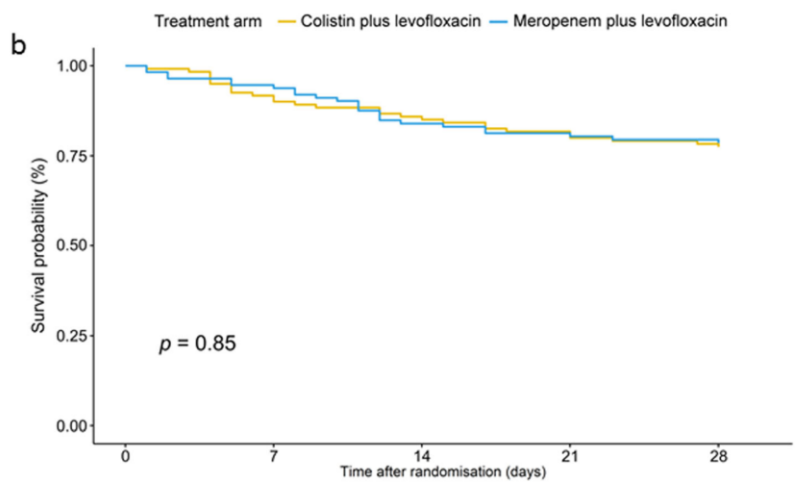
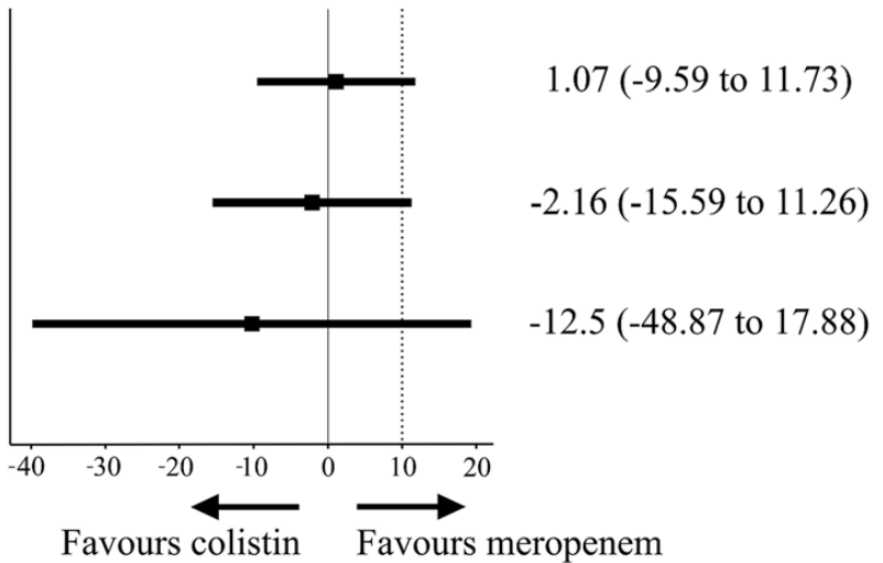
José M. Cisneros^{1*}, Clara María Rosso-Fernández², Cristina Roca-Oporto¹, Gennaro De Pascale³, Silvia Jiménez-Jorge², Esteban Fernández-Hinojosa⁴, Dimitrios K. Matthaiou⁵, Paula Ramírez⁶, Ramón Ortiz Díaz-Miguel⁷, Angel Estella⁸, Massimo Antonelli^{3,9}, George Dimopoulos⁵, José Garnacho-Montero¹⁰ and on behalf of the Magic Bullet Working Group WP1

So sánh colistin (nạp 9 MUI, duy trì 3 MUI q8h) vs meropenem (2g q8h) cùng phối hợp với levofloxacin 500 mg q12h trên tỷ lệ tử vong ngày 28, tỷ lệ thành công lâm sàng và vi sinh, độc tính thận: TNLS ngẫu nhiên tại 32 trung tâm ICU châu Âu

Thách thức trong thực hành: có nên sử dụng colistin kinh nghiệm khi nghi ngờ nhiễm khuẩn do VK Gram âm đa kháng?

So sánh colistin vs meropenem cùng phối hợp với levofloxacin trong điều trị viêm phổi thở máy muộn: tử vong

	n/N (%)		Risk difference for 28-day mortality (CI 95%)
	Colistin plus levofloxacin	Meropenem plus levofloxacin	
Analysis population			
MITT (n=232)	27/120 (22)	24/112 (21)	1.07 (-9.59 to 11.73)
mMITT (n=157)	19/82 (23)	19/75 (25)	-2.16 (-15.59 to 11.26)
CR-GNB (n=36)	5/20 (25)	6/16 (37.5)	-12.5 (-48.87 to 17.88)



Nên trì hoãn colistin cho đến khi có kết quả vi sinh, kháng sinh đồ?

Thách thức trong thực hành: có nên sử dụng colistin kinh nghiệm khi nghi ngờ nhiễm khuẩn do VK Gram âm đa kháng?

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



The Association Between Empirical Antibiotic Treatment and Mortality in Severe Infections Caused by Carbapenem-resistant Gram-negative Bacteria: A Prospective Study

Yael Zak-Doron,^{1,2} Yael Dishon Benattar,^{1,3} Iris Pfeffer,^{4,5} George L. Daikos,⁶ Anna Skiada,⁶ Anastasia Antoniadou,⁷ Emanuele Durante-Mangoni,⁸ Roberto Andini,⁸ Giusi Cavezza,⁸ Leonard Leibovici,^{5,9} Dafna Yahav,^{5,10} Noa Eliakim-Raz,^{5,9} Yehuda Carmeli,^{4,5} Amir Nutman,^{4,5} and Mical Paul^{1,2}, for the AIDA Study Group^a

Clinical Infectious Diseases[®] 2018;67(12):1815–23

- Nghiên cứu cohort, 406 bệnh nhân nhiễm khuẩn do Gram âm kháng carbapenem, *A. baumannii* 77%
- Kháng sinh kinh nghiệm bao phủ căn nguyên gây bệnh: 51,5%, chủ yếu sử dụng colistin
- Tỷ lệ tử vong: 42,6% vs 45,9% (p=0,504) ở nhóm dùng colistin vs không colistin. OR = 1,42 (CI95%: 0,91-2,22)
- **Nên trì hoãn colistin cho đến khi có kết quả vi sinh, kháng sinh đồ?**

Sử dụng colistin kinh nghiệm cần rất thận trọng theo tổng kết của Vi sinh: hướng dẫn của bệnh viện Bạch mai (2019)

BỘ Y TẾ
BỆNH VIỆN BẠCH MAI

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

Số 2339/QĐ - BM

Hà Nội, ngày 26 tháng 06 năm 2019

QUYẾT ĐỊNH CỦA GIÁM ĐỐC BỆNH VIỆN BẠCH MAI

V/v: *Phê duyệt cập nhật bổ sung Quy trình kỹ thuật*

GIÁM ĐỐC BỆNH VIỆN BẠCH MAI

- Căn cứ Quyết định số 1027/QĐ - BYT ngày 26/03/2015 của việc ban hành Điều lệ Tổ chức và Hoạt động của Bệnh viện E
- Căn cứ vào cuộc họp Thường trực Hội đồng Khoa học và Bệnh viện Bạch Mai ngày 24/06/2019;
- Theo đề nghị của các Ông/Bà: Phụ trách Phòng Nghiên cứu k Được - Bệnh viện Bạch Mai.

QUYẾT ĐỊNH

Điều I: Phê duyệt Quy trình kỹ thuật: "*Quy trình cập nhật bổ sung Colistin*".

Điều II: Trưởng khoa Dược có trách nhiệm làm đầu mối tổ chức trên và báo cáo đánh giá kết quả sau 6 tháng thực hiện.

Điều III: Các Ông/Bà: Phụ trách phòng Nghiên cứu khoa học, Tổng hợp, Trưởng phòng Vật tư - Trang thiết bị y tế, Trưởng phòng Trưởng khoa Dược chịu trách nhiệm thi hành quyết định này. Quy từ ngày ký.

Nơi nhận:

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

GIÁM ĐỐC BỆNH VIỆN
CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG

[Signature]

PGS. TS. Nguyễn

Colistin được chỉ định trong các trường hợp sau:

- Nhiễm khuẩn bệnh viện nặng **đã xác định** do vi khuẩn Gram âm (*Acinetobacter baumannii*, các vi khuẩn họ *Enterobacteriaceae* như: *E.coli*, *K.pneumoniae*., *Pseudomonas aeruginosa*) đề kháng các kháng sinh khác như: carbapenem, aminosid hoặc quinolon.

- Nhiễm khuẩn bệnh viện nặng **ngghi ngờ** do vi khuẩn Gram âm (*Acinetobacter baumannii*, các vi khuẩn họ *Enterobacteriaceae* như: *E.coli*, *K.pneumoniae*., *Pseudomonas aeruginosa*) đề kháng các kháng sinh khác. Các bệnh nhân này đang được điều trị tại các khoa có dịch tễ kháng thuốc lưu hành cao, đã được điều trị với các phác đồ kháng sinh khác trước đó nhưng không đáp ứng hoặc tình trạng bệnh xấu đi.

Khuyến cáo chỉ định xét nghiệm xác định MIC của chủng vi khuẩn Gram âm phân lập được với colistin.

Colistin là kháng sinh cần phê duyệt trước khi sử dụng, do đó bác sĩ điều trị

Thang điểm dự đoán nhiễm khuẩn bệnh viện nghi ngờ do *Enterobacteriaceae* kháng carbapenem

	Tumbarello et al. Score [30]	Miller et al. Score [33]
Charlson index $\geq 3/4$	1	2
Neutropenia	1	–
Immunosuppression ^a	–	3
Recent surgery (<1 month)	1	–
Two recent hospitalization (<12 months)	1	–
Recent use of carbapenems and/or fluoroquinolones (<3 months)	1 + 1	4
CVC (<1 month)	1	–

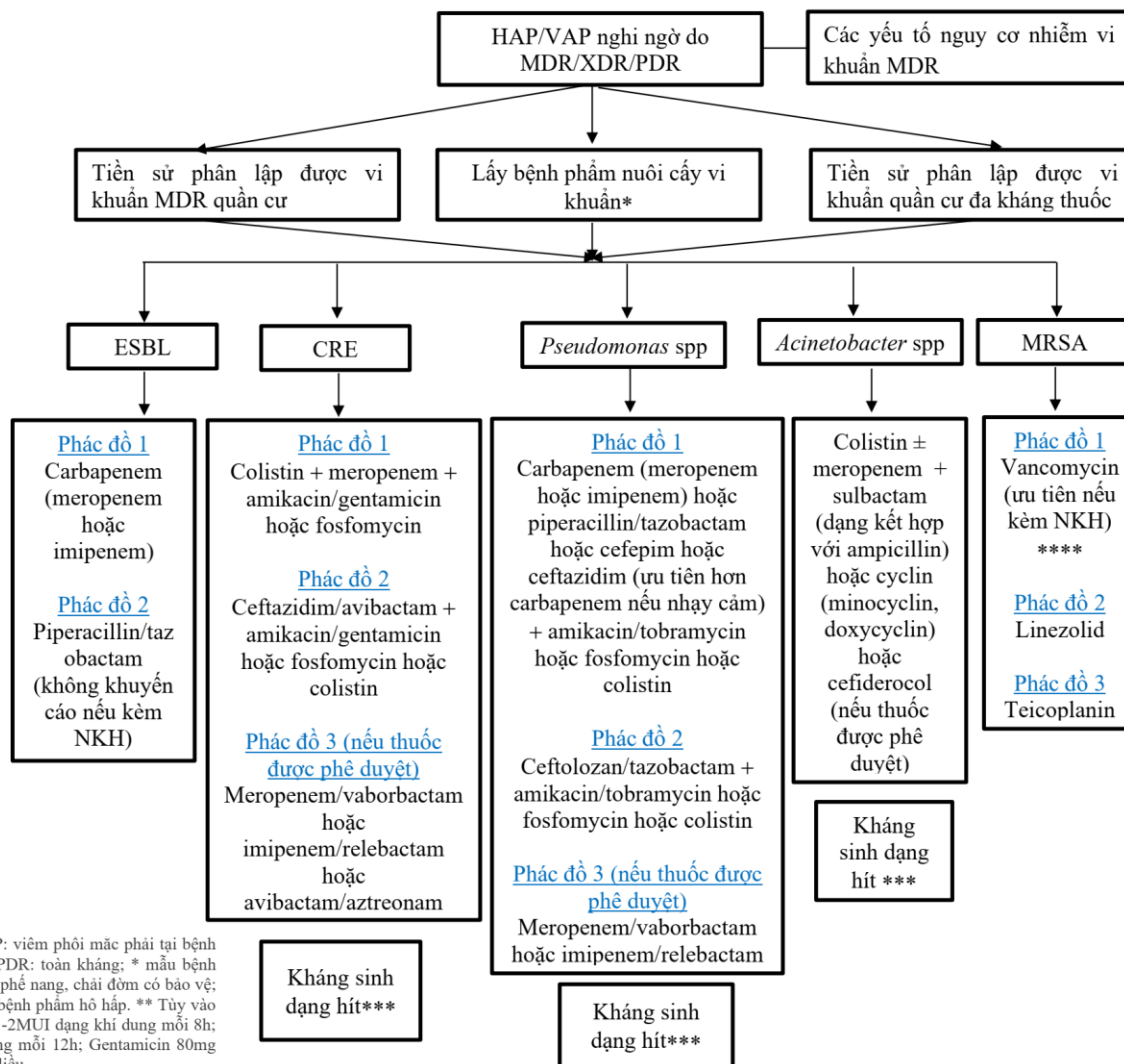
CVC: central venous catheter.

^aImmunosuppressive drug therapy during the 3 months preceding index culture, defined as glucocorticoids (equivalent to prednisone ≥ 20 mg for ≥ 2 weeks), tacrolimus, sirolimus, cyclosporine, mycophenolate, or antithymocyte globulin.

Tumbarello et al.: score ≥ 3 ; sensitivity: 54%; specificity: 90%; positive predictive value: 53%; negative predictive value: 79%.

Miller et al.: score ≥ 5 ; sensitivity: 54%; specificity: 88%; positive predictive value: 59%; negative predictive value: 85%.

Phác đồ điều trị HAP/VAP theo căn nguyên vi sinh đa kháng (Hướng dẫn cập nhật 2023 của Hội Hô hấp/Hội HSCC & CĐ Việt Nam)

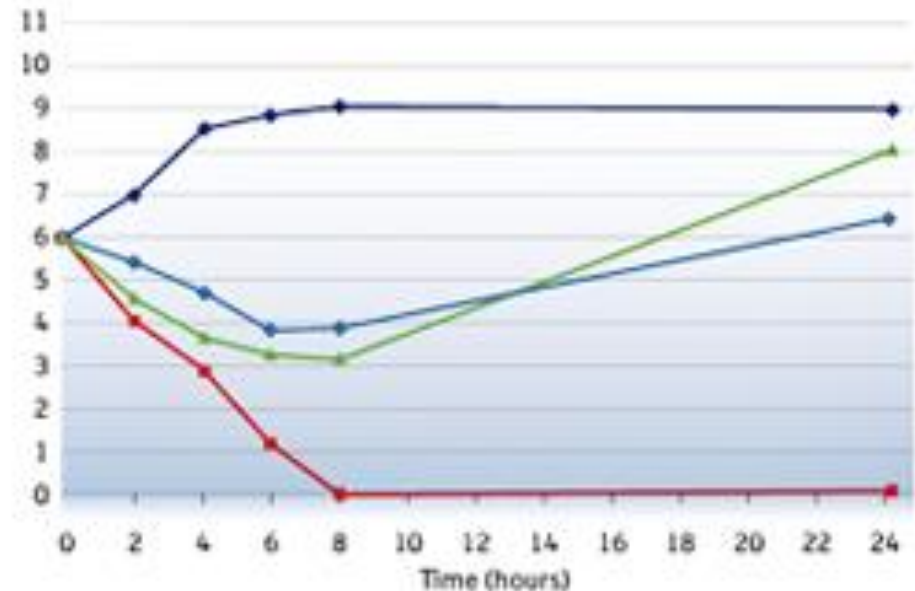


CRE: *Enterobacteriaceae* sinh carbapenemase; ESBL: men beta-lactamase phổ rộng; HAP: viêm phổi mắc phải tại bệnh viện; VAP: viêm phổi liên quan đến thở máy; MDR: đa kháng; XDR: kháng mở rộng; PDR: toàn kháng; * mẫu bệnh phẩm hô hấp xâm lấn được lấy bằng kỹ thuật sinh thiết xuyên phế quản như: rửa phế quản phế nang, chải đờm có bảo vệ; mẫu bệnh phẩm hô hấp không xâm lấn như dịch hút nội khí quản. Cây máu đồng thời với bệnh phẩm hô hấp. ** Tùy vào mức độ kháng thuốc ở cơ sở. *** Kháng sinh dạng hít phụ thuộc kháng sinh đó: colistin 1-2MUI dạng khí dung mỗi 8h; Tobramycin 300mg dạng khí dung mỗi 12h; Amikacin 250mg hoặc 500mg dạng khí dung mỗi 12h; Gentamicin 80mg dạng khí dung mỗi 12h. **** Khuyến cáo giám sát nồng độ thuốc trong máu để hiệu chỉnh liều.

Vấn đề phối hợp kháng sinh trong điều trị kinh nghiệm nhiễm khuẩn nặng

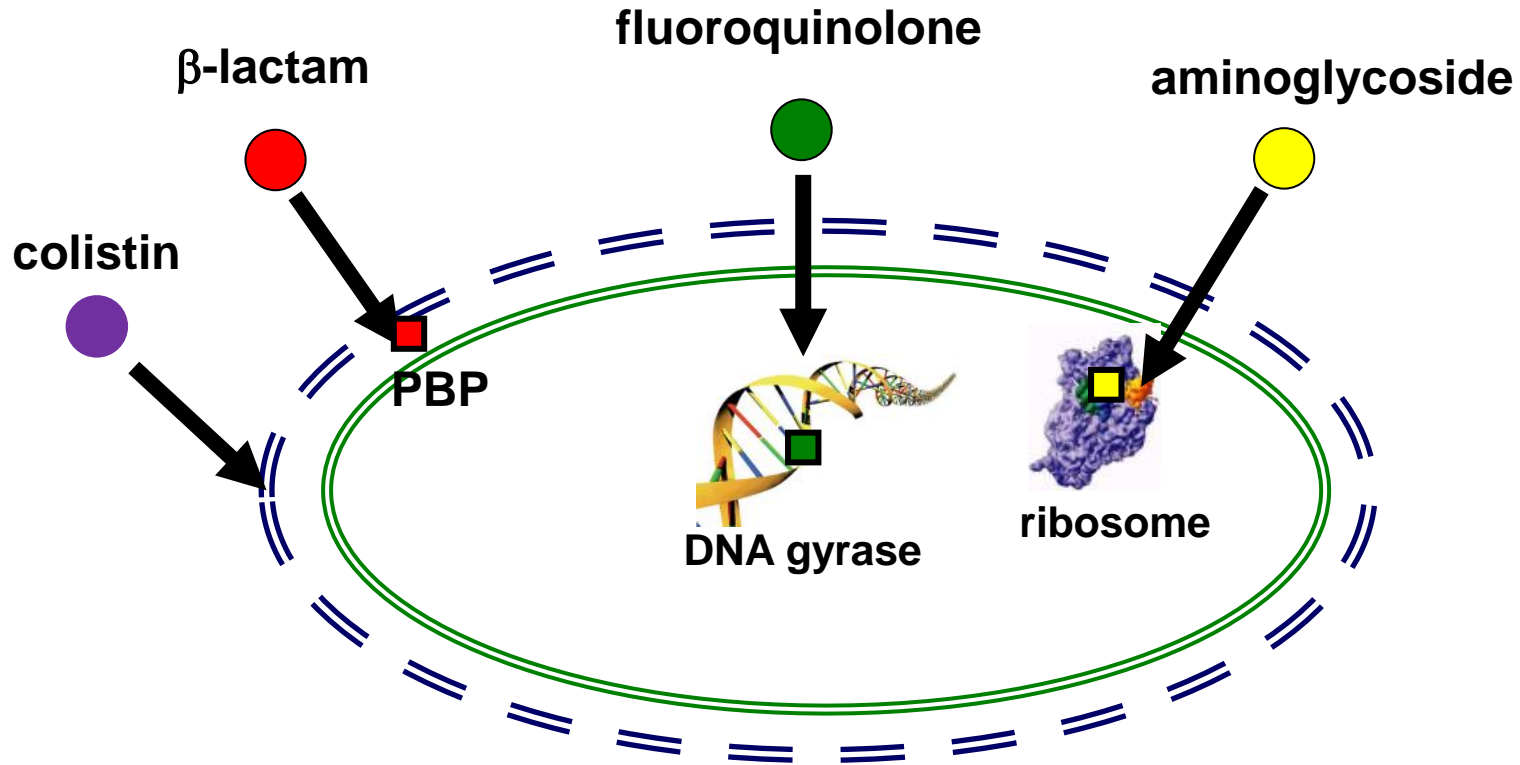
Mục đích của phối hợp kháng sinh

- ❑ Có được tác dụng hiệp đồng diệt khuẩn
- ❑ Bao phủ tối đa các tác nhân vi sinh vật gây bệnh liên quan
- ❑ Giảm thiểu đột biến kháng thuốc
- ❑ Điều biến miễn dịch?



Phối hợp kháng sinh: hiệp đồng tác dụng diệt khuẩn

Hiệp đồng tác dụng với carbapenem: cơ sở dược lý



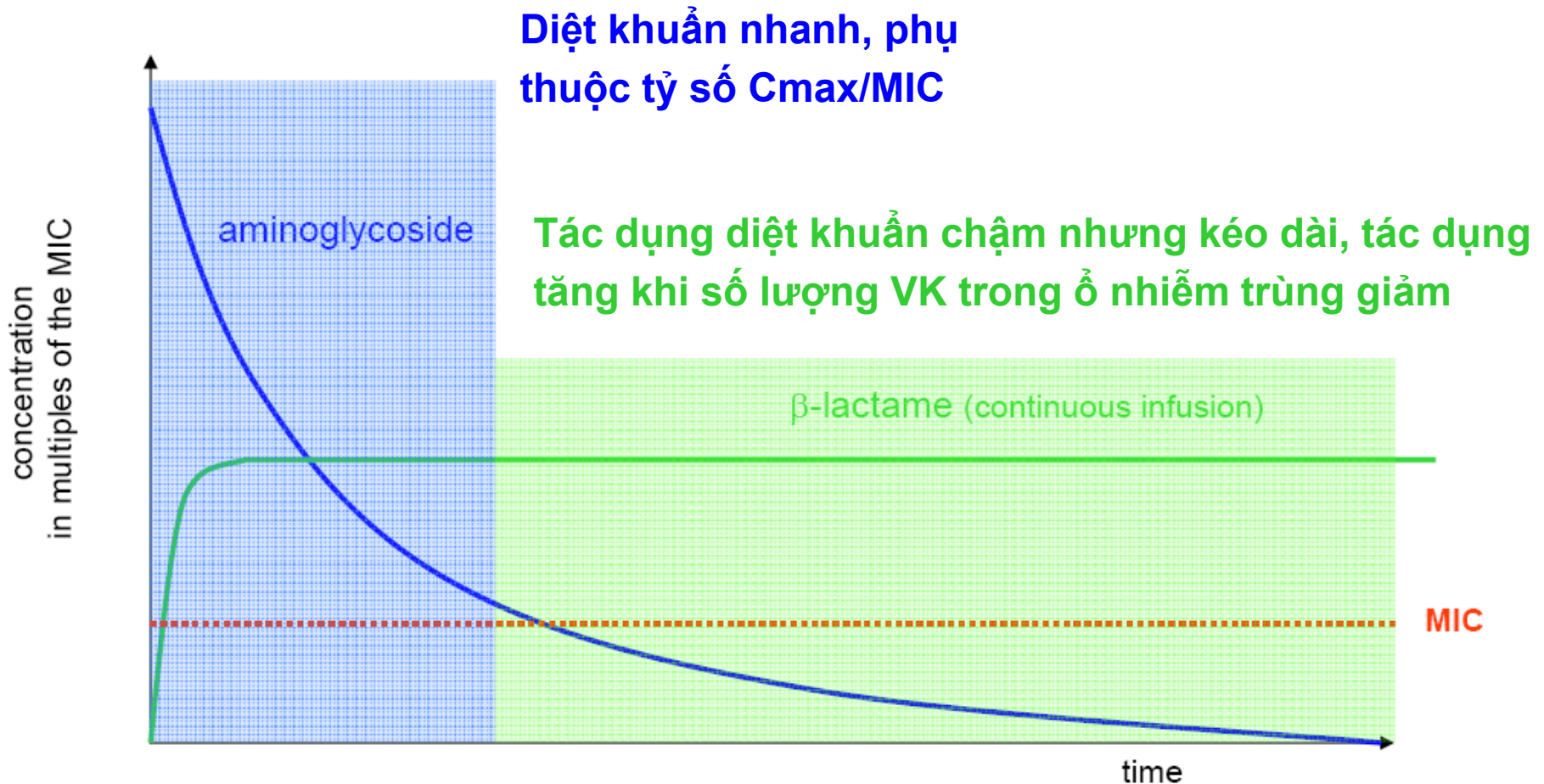
- Colistin phá vỡ lớp áo ngoài, beta-lactam ức chế tổng hợp vách tạo điều kiện thuận lợi cho các kháng sinh khác tiếp cận đích tác dụng
- Nguyên tắc này thậm chí áp dụng cho cả trường hợp kháng sinh đã bị vi khuẩn đề kháng (do không thấm được qua màng hoặc do bơm tống thuốc)
- Tác dụng hiệp đồng với aminoglycosid do tác động trên các đích tác dụng khác nhau

Phối hợp kháng sinh: hiệp đồng tác dụng diệt khuẩn

❑ Phối hợp/bổ sung các đặc tính dược lực học

KS phụ thuộc thời gian + KS phụ thuộc nồng độ:

Beta-lactam + aminoglycoside/quinolon/colistin



Hiệp đồng tác dụng colistin-carbapenem: nghiên cứu *in vitro*



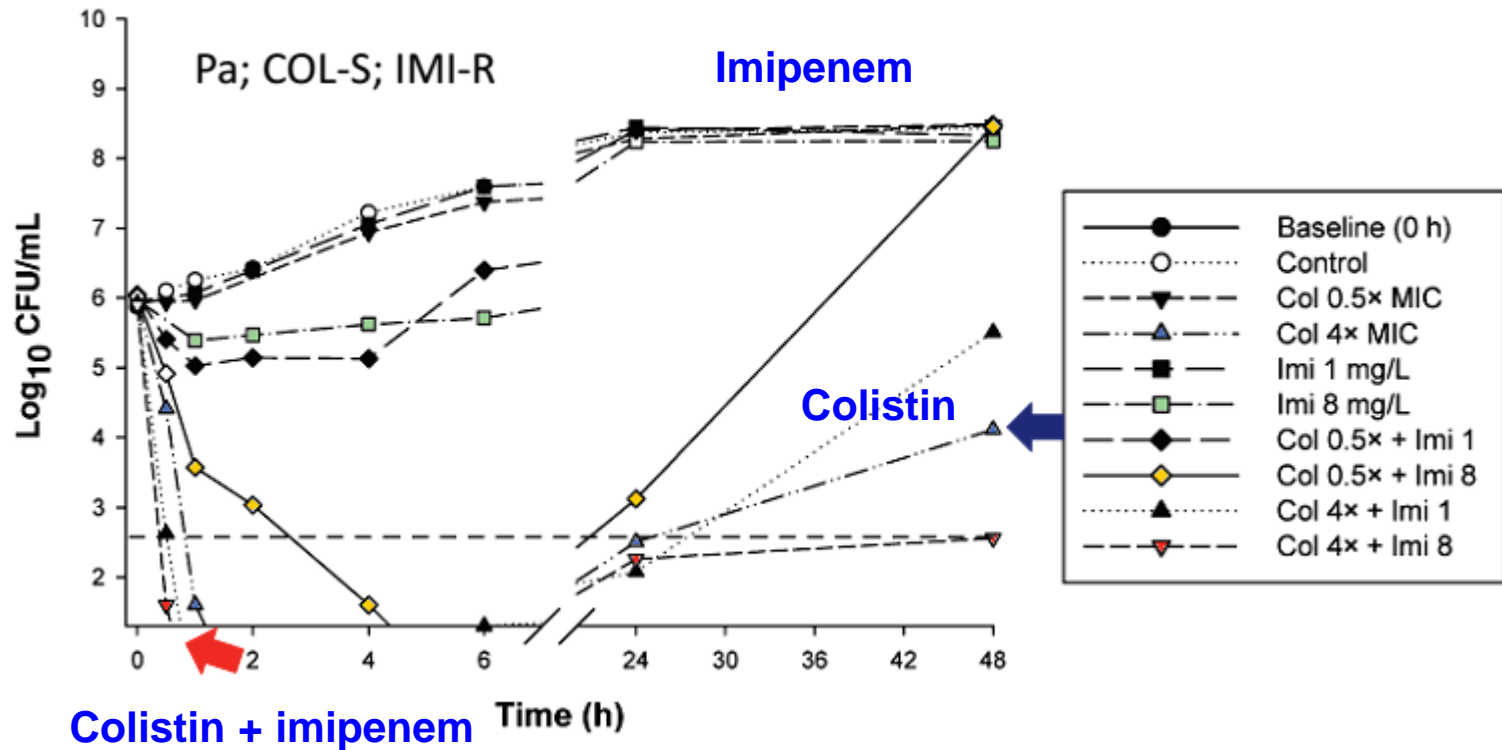
Systematic Review and Meta-Analysis of *In Vitro* Synergy of Polymyxins and Carbapenems

Oren Zusman,^a Tomer Avni,^a Leonard Leibovici,^a Amos Adler,^b Lena Friberg,^c Theodouli Stergiopoulou,^d Yehuda Carmeli,^b Mical Paul^e

Department of Medicine E, Rabin Medical Center, Petah-Tiqva, Israel^a; Division of Epidemiology, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel^b; Department of Pharmaceutical Biosciences, Uppsala University, Uppsala, Sweden^c; Pediatric Service, Notre Dame des Bruyères, CHU, Liège, Belgium^d; Infectious Diseases Unit, Rambam Medical Center, Haifa, Israel^e

bacteria, and resistance to carbapenems. Pooled rates with 95% confidence intervals (CI) are shown. Thirty-nine published studies and 15 conference proceeding were included, reporting on 246 different tests on 1,054 bacterial isolates. In time-kill studies, combination therapy showed synergy rates of 77% (95% CI, 64 to 87%) for *Acinetobacter baumannii*, 44% (95% CI, 30 to 59%) for *Klebsiella pneumoniae*, and 50% (95% CI, 30 to 69%) for *Pseudomonas aeruginosa*, with low antagonism rates for all. Doripenem showed high synergy rates for all three bacteria. For *A. baumannii*, meropenem was more synergistic than imipenem, whereas for *P. aeruginosa* the opposite was true. Checkerboard and Etest studies generally reported lower synergy rates than time-kill studies. The use of combination therapy led to less resistance development *in vitro*. The combination of a carbapenem with a polymyxin against GNB, especially *A. baumannii*, is supported *in vitro* by high synergy rates, with low antagonism and less resistance development. These findings should be examined in clinical studies.

Phối hợp kháng sinh: giảm/ngăn ngừa kháng thuốc



Phối hợp colistin - imipenem dự phòng phát sinh đột biến kháng thuốc chủng *Pseudomonas aeruginosa* colistin (S), imipenem (R)

Phối hợp kháng sinh: giảm/ngăn ngừa kháng thuốc

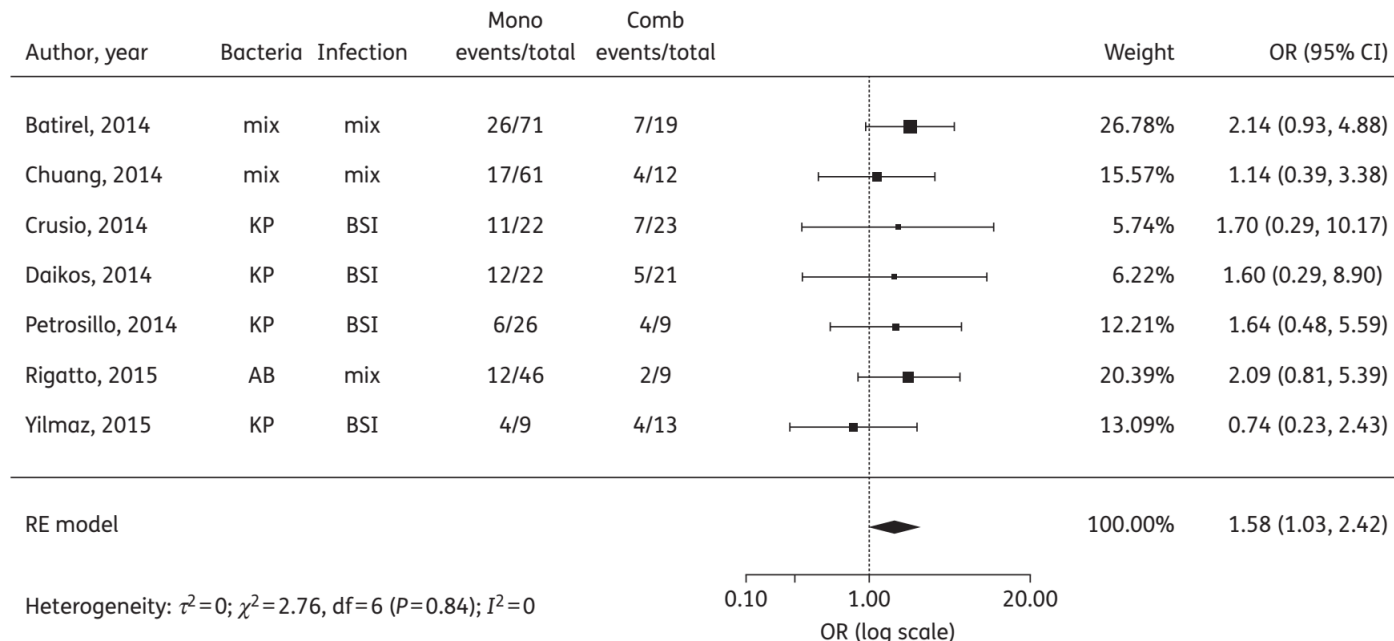
J Antimicrob Chemother 2017; **72**: 29–39
doi:10.1093/jac/dkw377 Advance Access publication 13 September 2016

ANTIMICROBIAL
Chemotherapy

Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis

Oren Zusman^{1*}, Sergey Altunin^{2,3†}, Fidi Koppel², Yael Dishon Benattar^{2,4}, Habip Gedik⁵ and Mical Paul^{2,3}

Colistin vs colistin + carbapenem: tử vong



Hiệp đồng colistin - carbapenem: nghiên cứu lâm sàng

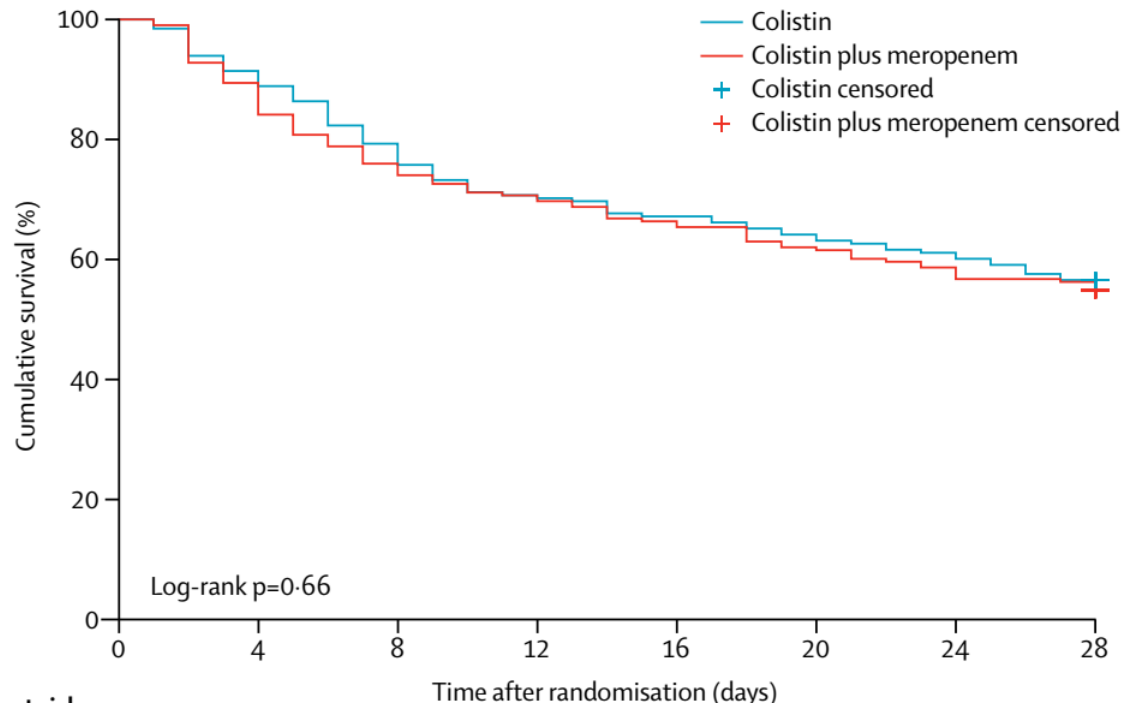
Colistin alone versus colistin plus meropenem for treatment of severe infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: an open-label, randomised controlled trial



Mical Paul, George L Daikos, Emanuele Durante-Mangoni, Dafna Yahav, Yeh Noa Eliakim-Raz, Amir Nutman, Oren Zusman, Anastasia Antoniadou, Pia C Rosa Zampino, Vered Daitch, Roni Bitterman, Hiba Zayyad, Fidi Koppel, Inbar Ursula Theuretzbacher, Leonard Leibovici

EU-commission
funded AIDA project

Lancet Infect Dis 2018



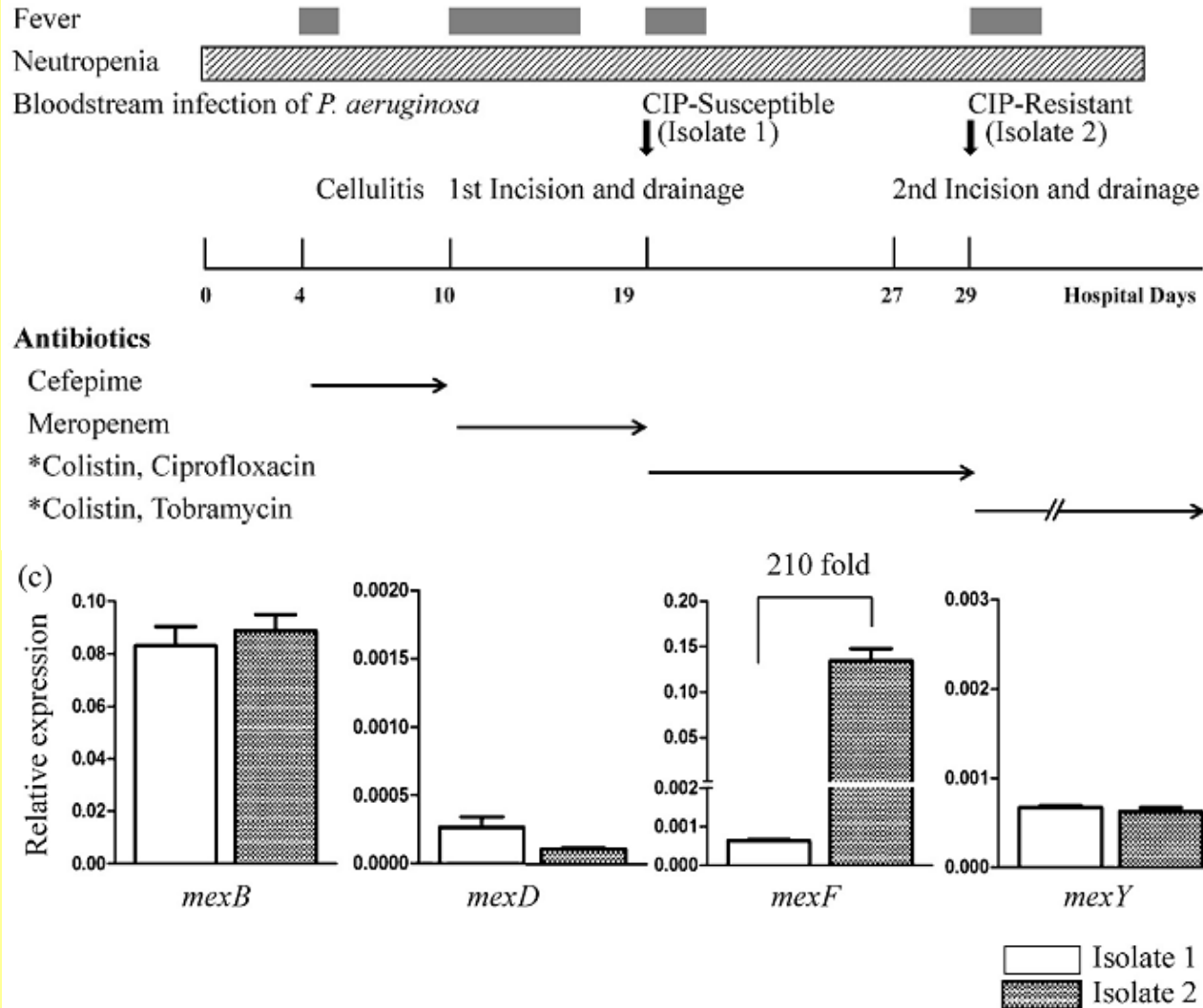
- 406 BN từ 3 nước Israel, Hy Lạp và Italia. Chủ yếu là viêm phổi hoặc NK huyết (87%), căn nguyên chính *A. baumannii* (77%). Phác đồ colistin (9 MIU liều nạp sau đó 4,5 MUI q12h) vs colistin + meropenem (2 g truyền dài 3 h, q8h).
- Không có sự khác biệt về tỷ lệ thất bại lâm sàng ngày thứ 14: colistin (79%) vs colistin + meropenem 73% và tỷ lệ tử vong ngày 14: 32% vs 34%

Thất bại điều trị với phối hợp colistin/CIP ở BN nhiễm trùng huyết do MDR *P. aeruginosa*

- Case: BN sốt giảm bạch cầu, có nhiễm trùng da/mô mềm do MDR PA. Điều trị cefepim → meropenem → kháng carbapenem nhưng nhạy cảm với CIP (isolate 1) → colistin (150 mg q12h) + ciprofloxacin (400 mg q12h) → xuất hiện đề kháng CIP vào ngày 10 (isolate 2)/ tăng biểu hiện gen *mexF* → colistin + tobramycin.

- Note: **liều thấp colistin và ciprofloxacin có thể là yếu tố thuận lợi phát triển đề kháng**

Nguyên tắc khi phối hợp kháng sinh: phải đảm bảo liều tối ưu



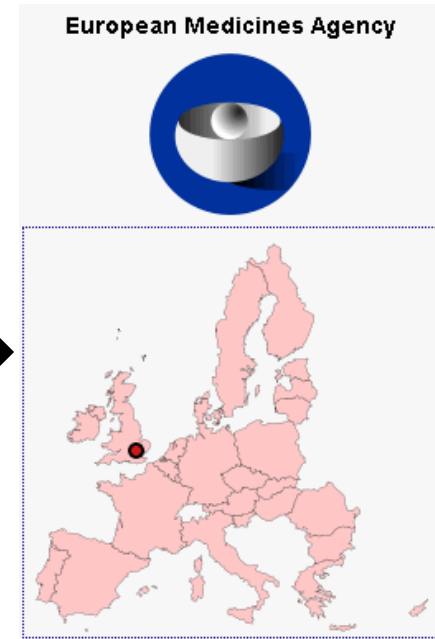
"HIT HARD & HIT FAST ?"



Paul Ehrlich:
,Frapper fort et
frapper vite' (Hit hard
and early) –

Address to the 17th
International
Congress of
Medicine, 1913

Ehrlich P, Lancet
1913; 2:445–51.



"Inadequate dosing of antibiotics is probably an important reason for misuse and subsequent risk of resistance."

A recommendation on proper dosing regimens for different infections would be an important part of a comprehensive strategy.

Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society

Andre C. Kalil,^{1,a} Mark L. Metersky,^{2,a} Michael Klompas,^{3,4} John Muscedere,⁵ Daniel A. Sweeney,⁶ Lucy B. Palmer,⁷ Lena M. Napolitano,⁸ Naomi P. O'Grady,⁹ John G. Bartlett,¹⁰ Jordi Carratalà,¹¹ Ali A. El Solh,¹² Santiago Ewig,¹³ Paul D. Fey,¹⁴ Thomas M. File Jr,¹⁵ Marcos I. Restrepo,¹⁶ Jason A. Roberts,^{17,18} Grant W. Waterer,¹⁹ Peggy Cruse,²⁰ Shandra L. Knight,²⁰ and Jan L. Brozek²¹

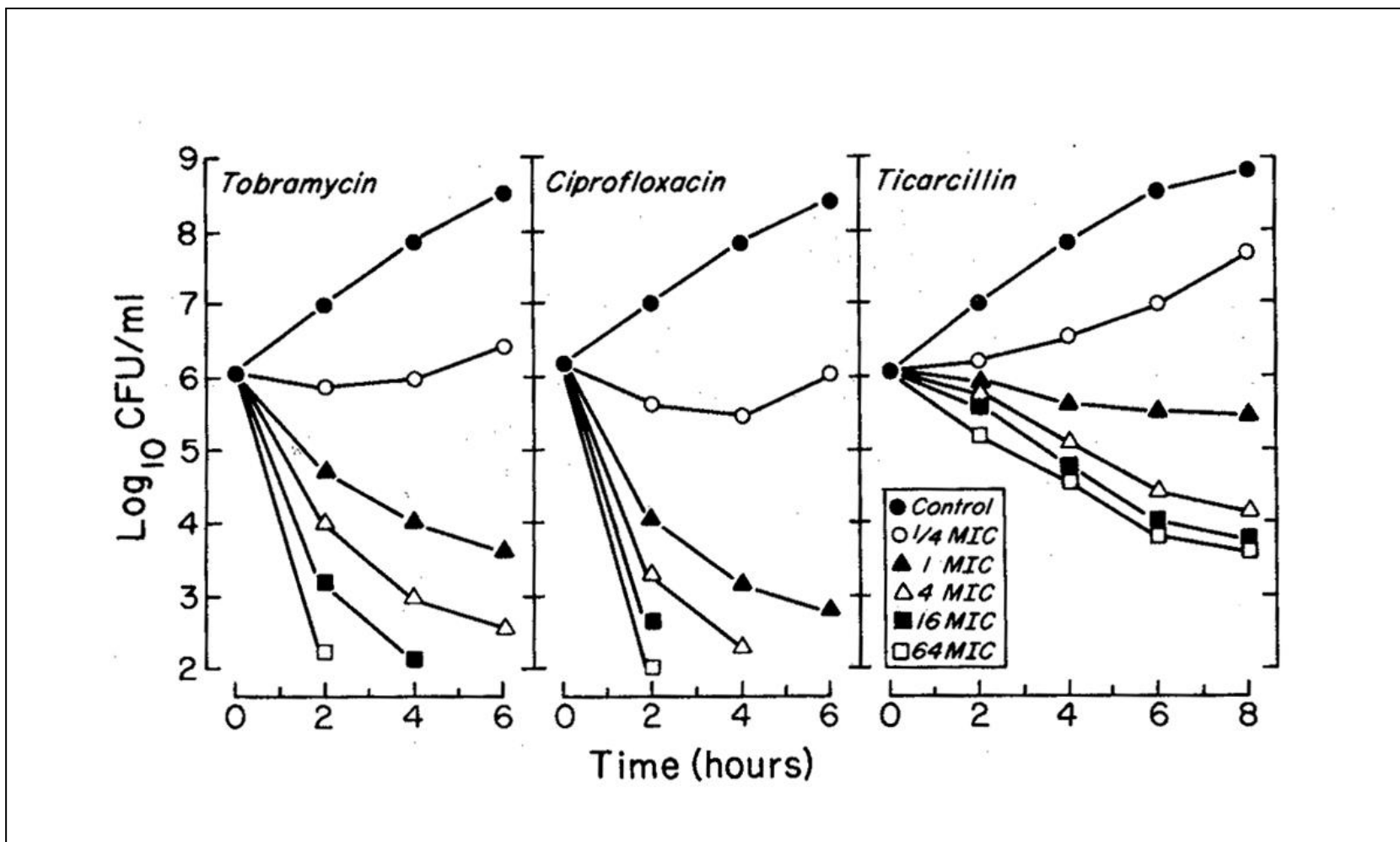
PHARMACOKINETIC/PHARMACODYNAMIC OPTIMIZATION OF ANTIBIOTIC THERAPY

XIII. Should Antibiotic Dosing Be Determined by Pharmacokinetic/ Pharmacodynamic (PK/PD) Data or the Manufacturer's Prescribing Information in Patients With HAP/VAP?

Recommendation

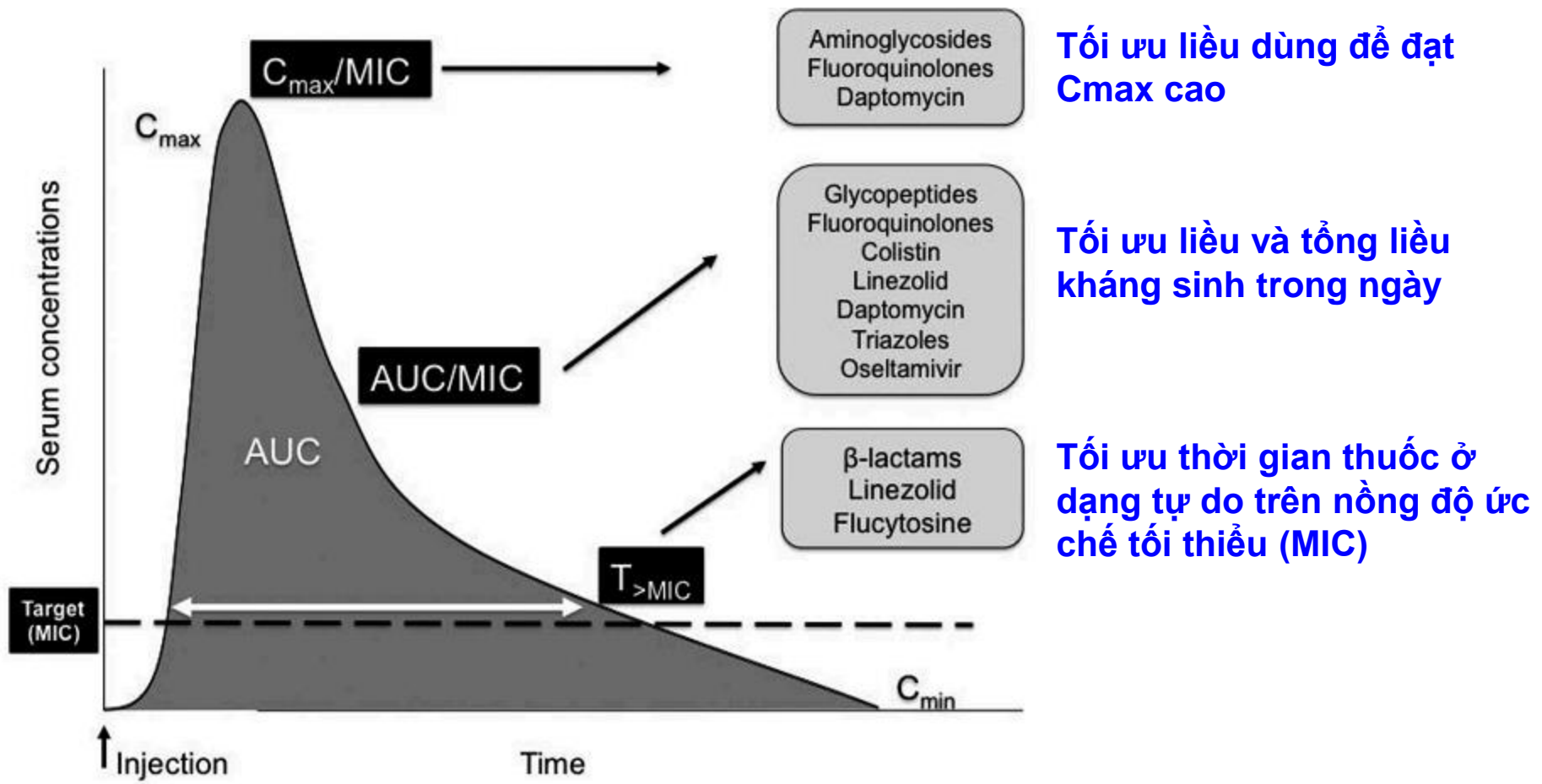
1. For patients with HAP/VAP, we suggest that antibiotic dosing be determined using PK/PD data, rather than the manufacturer's prescribing information (*weak recommendation, very low-quality evidence*).

PK/PD của kháng sinh: phụ thuộc nồng độ vs phụ thuộc thời gian

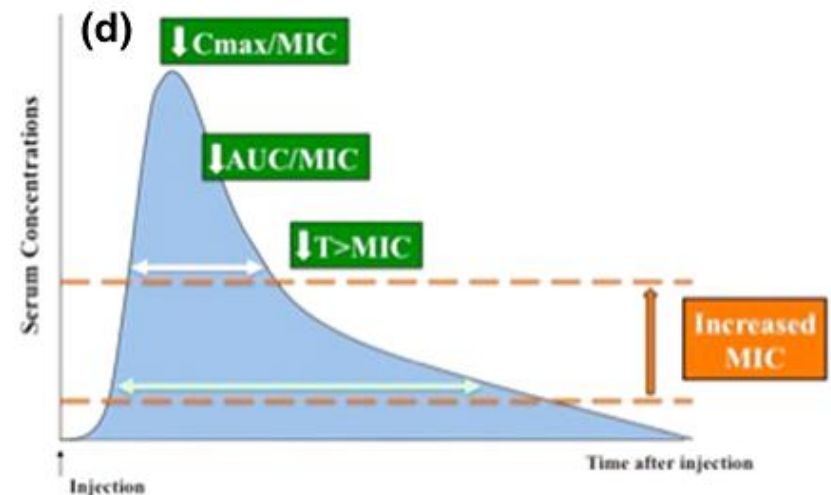
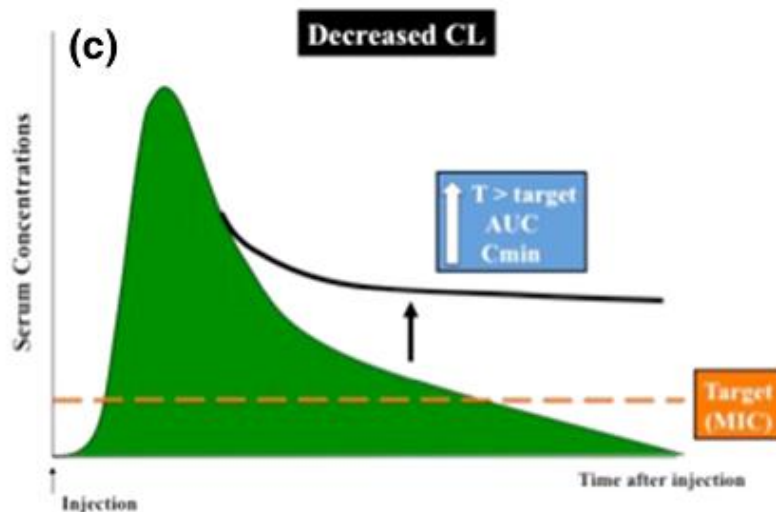
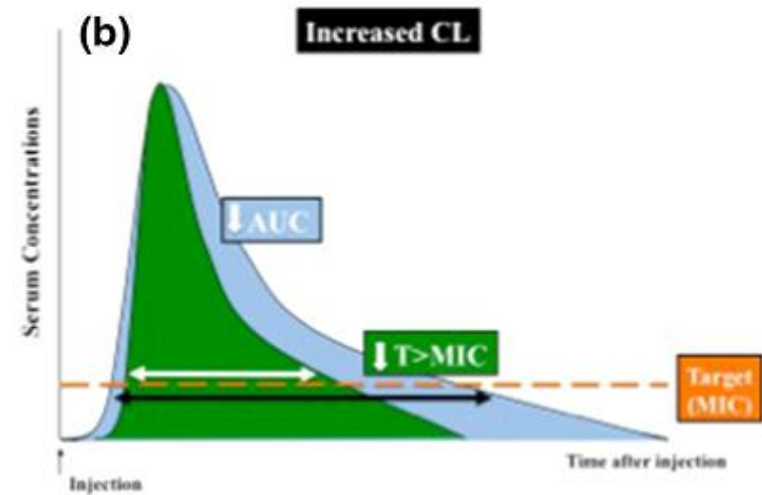
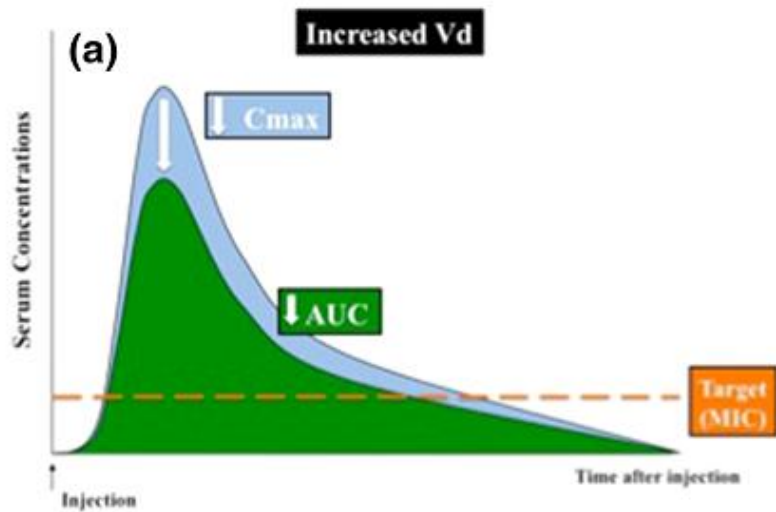


Ảnh hưởng của nồng độ và thời gian đến hoạt tính diệt khuẩn của aminoglycosid (tobramycin), quinolon (ciprofloxacin) và beta-lactam (ticarcillin)

TỐI ƯU HÓA SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰA TRÊN PK/PD



Thay đổi sinh lý bệnh liên quan đến PK/PD của kháng sinh ở bệnh nhân nặng: V_d , CL và MIC



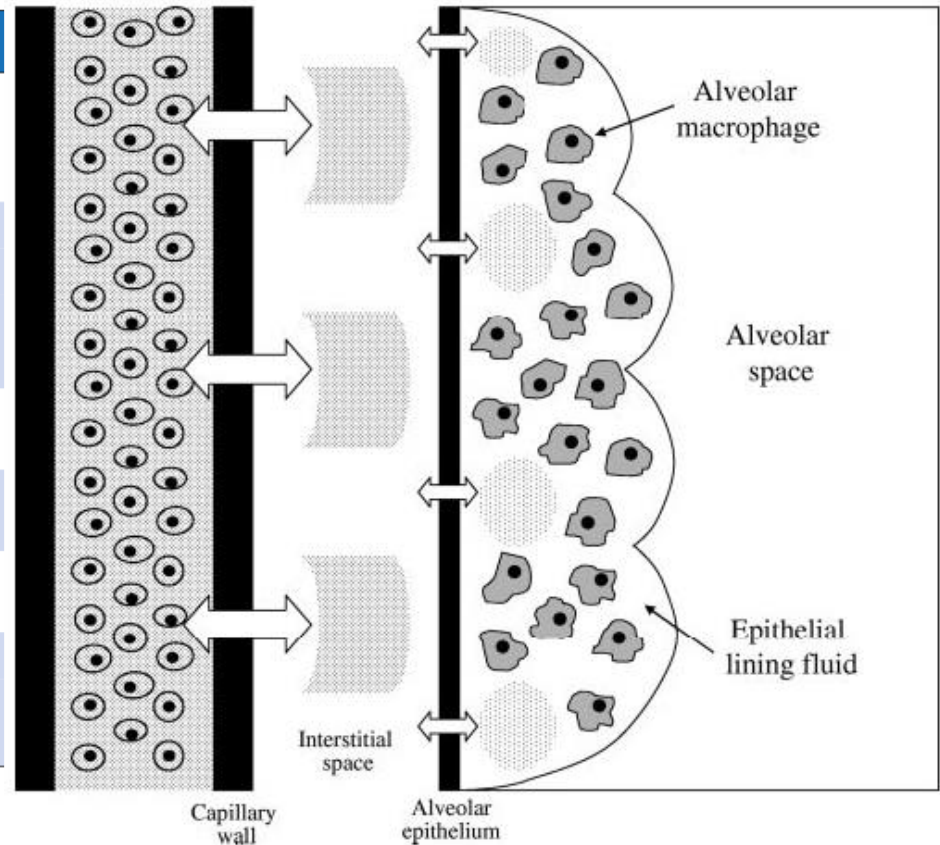
Khả năng xâm nhập kháng sinh vào mô: ví dụ viêm phổi

Antibiotic class	Example(s)	Tissue penetration
Aminoglycosides	Gentamicin	0.3–1.1 (ELF, BAL) [39]
Beta-lactams	Ceftazidime	0.21 (ELF, BAL) [40]
	Cefepime	1.04 (ELF, BAL) [41]
	Meropenem	0.41 (lung, microdialysis) [42]
	Piperacillin	0.63 (lung, microdialysis) [43]
Quinolones	Levofloxacin	0.61 (lung, microdialysis) [44]
Glycopeptides	Vancomycin	0.25 (ELF, BAL) [45]
Tetracyclines	Tigecycline ^a	1.0 (soft tissue, microdialysis) [46]
Miscellaneous	Daptomycin	0.93 (soft tissue, microdialysis) [47]
	Linezolid	≈1 (ELF, BAL) [48]

Note that there are significant variations in methods between studies

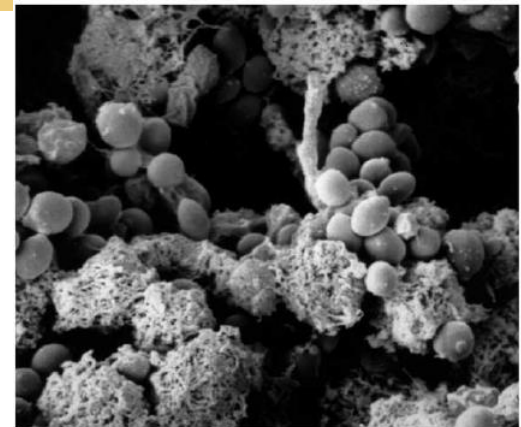
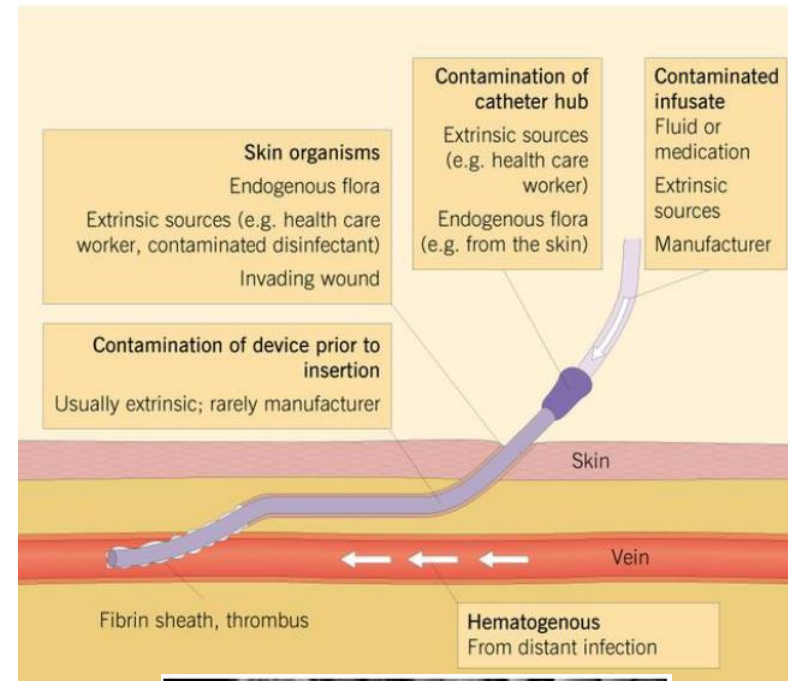
ELF epithelial lining fluid, BAL bronchoalveolar lavage

^a Not approved for hospital-acquired or ventilator-associated pneumonia



Chú ý khả năng thấm và hoạt tính của kháng sinh tại vị trí nhiễm khuẩn

- pH thấp, yếm khí, mũ và các chất tiết tại vị trí nhiễm trùng \Rightarrow \downarrow hoạt tính diệt khuẩn của aminosid
- Sự có mặt của các vi khuẩn thường trú (*Bacteroides*, *Prevotella*) sinh β -lactamase: bất hoạt tác dụng của beta-lactam
- Số lượng vi khuẩn cao \Rightarrow \downarrow hoạt tính diệt khuẩn của beta-lactam
- Tạo biofilm: giảm tác dụng của beta-lactam, aminosid do giảm khả năng xâm nhập vào biofilm



THIẾU NỒNG ĐỘ KHÁNG SINH TRONG THỜI GIAN ĐẦU Ở BỆNH NHÂN NẶNG: VAI TRÒ CỦA LIỀU CAO BAN ĐẦU

Practical Tip: Clinicians should consider use of higher initial doses of aminoglycosides [94], beta-lactams [99], glycopeptides [84], tigecycline [90] and colistin [100] in septic, critically ill patients. Subsequent dosing can then be modified on the basis of drug eliminating organ function.

Practical Tip: Continuous infusions should be commenced post loading dose at a point no further than halfway through the usual dosing interval. For convenience, we recommend starting the infusion at the conclusion of administration of the loading dose.

LIỀU CAO BAN ĐẦU TRONG ĐIỀU TRỊ KINH NGHIỆM Ở BỆNH NHÂN NẶNG

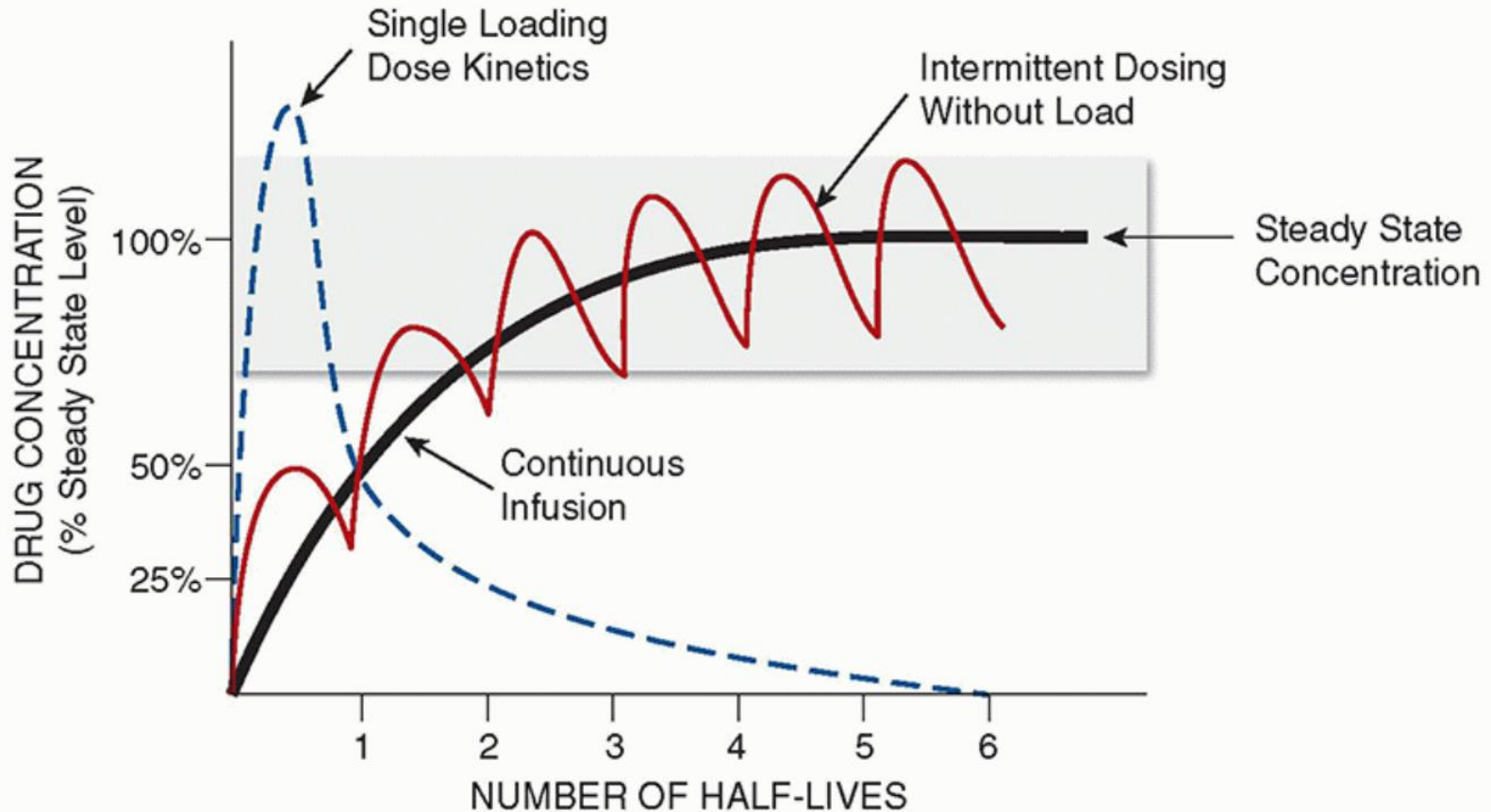
Antibiotic	Usual dose ^a	Recommended loading dose	Recommended daily dose	Observations
Ceftazidime	1 g every 8 h	2 g in 1 h	6 g every 24 h	CI or EI (2 g every 8 h over 3 to 4 h) is recommended
Cefepime	2 g every 8–12 h	2 g in 1 h	6 g every 24 h	CI or EI (2 g every 8 h over 3 to 4 h) is recommended
Piperacillin–tazobactam	4.5 g every 6–8 h	4.5 g in 1 h	16/2 g every 24 h	CI or EI (4.5 every 6 h over 3 to 4 h) is recommended
Meropenem	0.5–1 g every 8 h	1 g in 1 h	4–6 g every 24 h	CI (1 g every 6 h in 6 h) or EI (2 g every 8 h over 3–6 h) is recommended
Imipenem	0.5 g every 6–8 h	0.5 g or 1 g in 1 h	2 to 3 g every 24 h	EI (over 2 h): 0.5 g every 6 h or 1 g every 8 h High doses are associated with seizures
Ertepenem	1 g every 24 h	0.5 g in 1 h	2 g every 24 h	EI is recommended: 0.5 g every 6 h in 4 h Ertapenem is recommended for treatment of ESBL and KPC (combination therapy with meropenem)
Ampicillin–Sulbactam	6–12 g every 24 h (in three or four doses)	Not required	9–12 g every 24 h (in three or four doses)	EI (over 4 h) is recommended
Levofloxacin	500 mg every 24 h	Not required	750 mg every 24 h	
Ciprofloxacin	400 every 8–12 h	Not required	400 mg every 8 h	
Colistin	9 million units divided every 8–12 h	9 MU in 1 h	4.5 MU every 12 h	High doses are associated with renal toxicity
Tigecycline	50 mg every 12 h	200 mg in 1 h	100 mg every 12 h	Consider combination with another antimicrobial, except for ESBL infections
Rifampicin	450–600 mg/24 h	Not required	600 mg/day or 600 mg/12 h	Always in combination therapy
Fosfomycin	16 g/24 h	Not required	24 g/24 h (in four doses)	Always in combination therapy. Contains high sodium concentrations. Caution is recommended in patients with liver cirrhosis or heart failure
Amikacin	15 mg/kg/day divided every 8–24 h	Not required	15–20 mg/kg/day every 24 h	High doses are associated with renal toxicity
Gentamicin	3 mg/kg/day divided every 8–24 h	Not required	3–5 mg/kg/day every 24 h	High doses are associated with renal toxicity
Ceftolozane/tazobactam	1.5 g every 8 h	1.5–3 g in 1 h	1.5–3 g every 8 h	EI (over 3 h) 1.5–3 g every 8 h is recommended
Ceftazidime/avibactam	2.5 g every 8 h	2.5 g in 1 h	2.5 g every 8 h	EI (over 3 h) 2.5 g every 8 h is recommended

CI: continuous infusion; EI: extended infusion; ESBL: extended-spectrum-beta-lactamase; KPC: *K. pneumoniae* carbapenemase.

The loading dose should be administered in all patients including those with renal dysfunction.

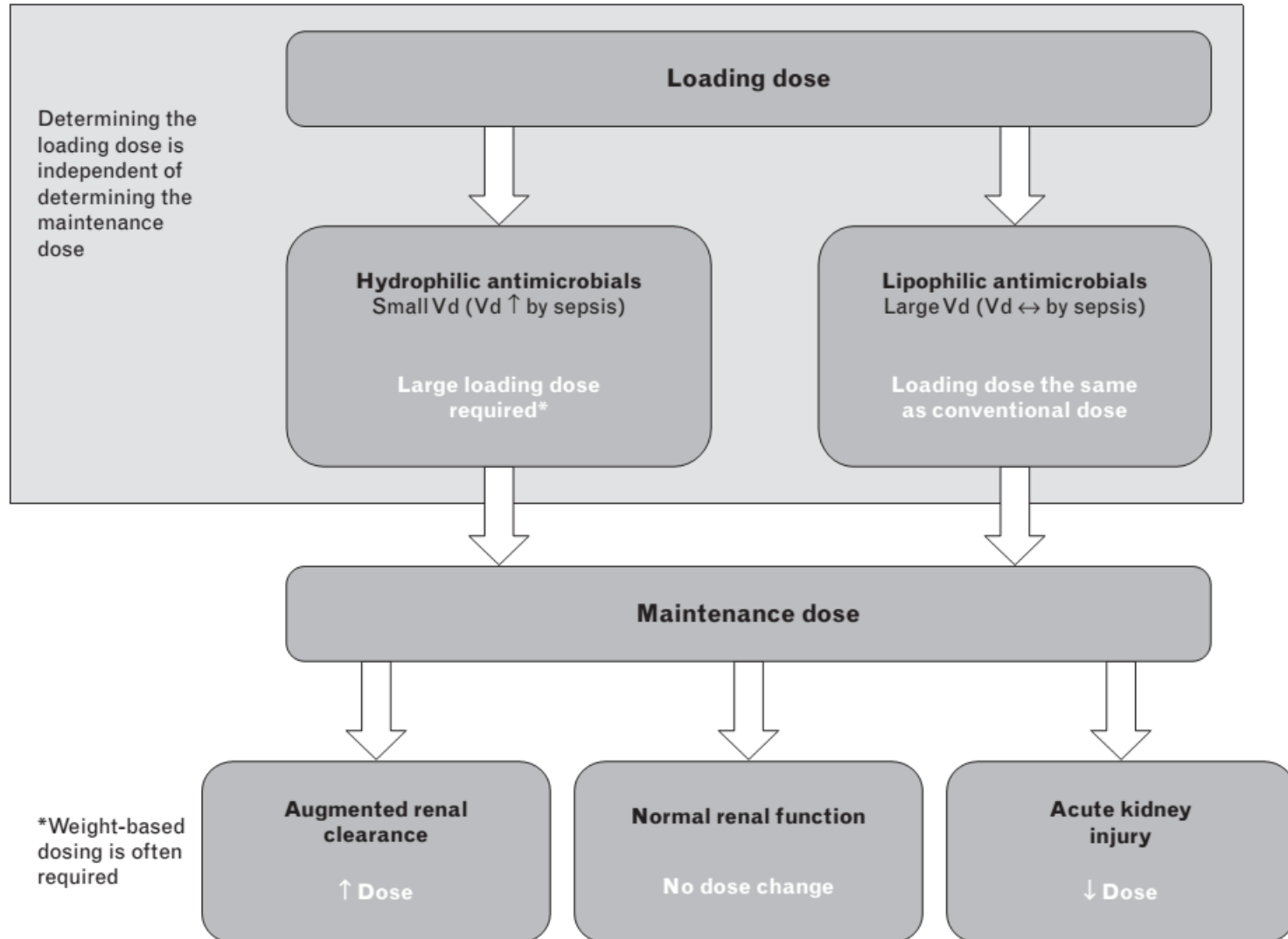
^aUsual dose is usually administered with intermittent intravenous administration with infusion lasting 30–60 min.

LỢI ÍCH CỦA LIỀU NẠP: CÂN NHẮC VỚI KHÁNG SINH CÓ T_{1/2} DÀI, THẤM VÀO MÔ KÉM, VD LỚN VÀ CÁC TÌNH HUỐNG CẦN ĐẠT NHANH NỒNG ĐỘ KHÁNG SINH TẠI MÔ NHIỄM TRÙNG



Dược động học của kháng sinh: nồng độ ổn định sau truyền liên tục hoặc truyền gián đoạn chỉ đạt được sau khoảng thời gian bằng $5 \times t_{1/2}$ của kháng sinh. Liều nạp sẽ giúp nhanh chóng đạt nồng độ ổn định ở ngưỡng điều trị

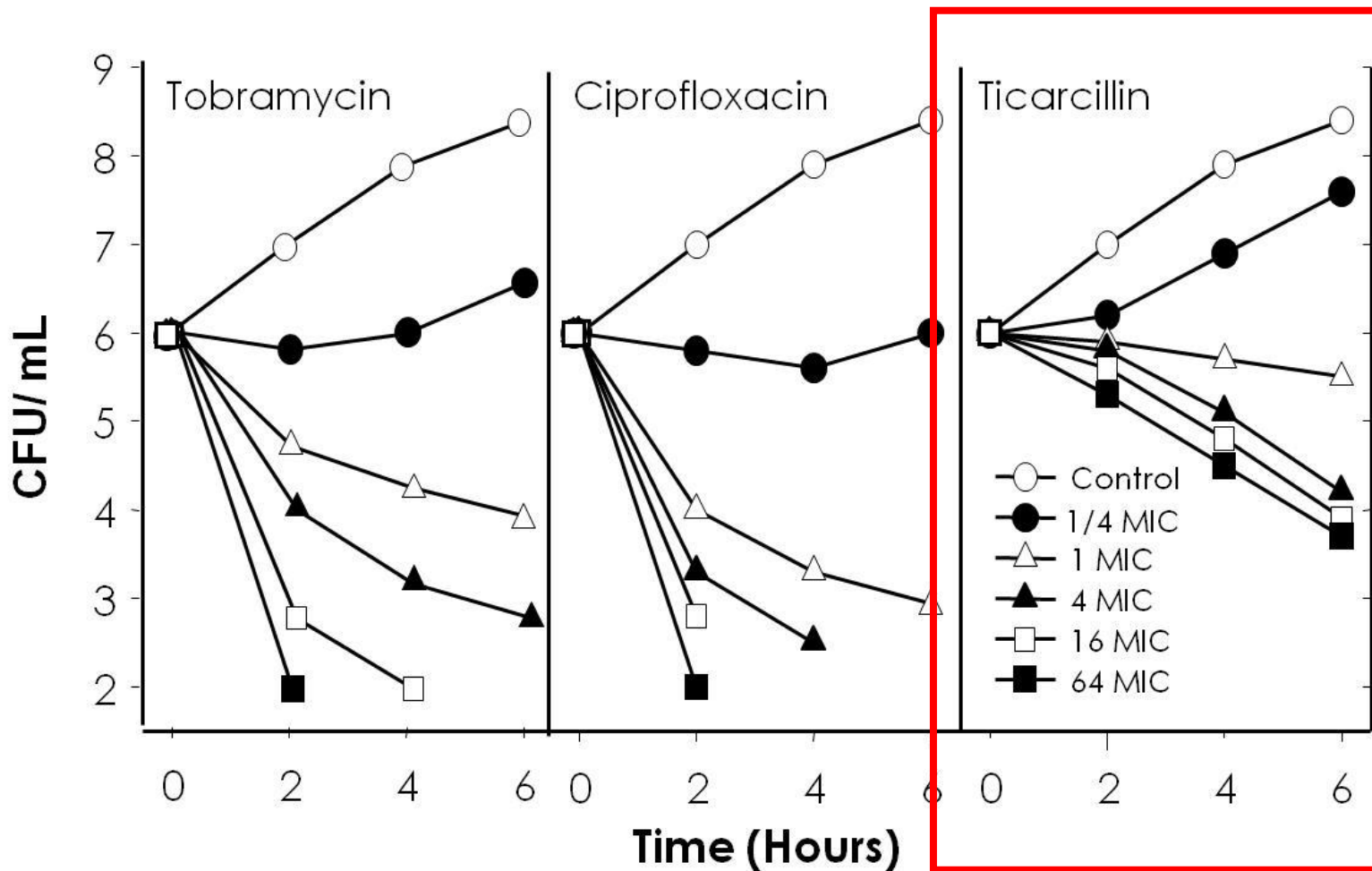
Thay đổi sinh lý bệnh liên quan đến PK của kháng sinh ở bệnh nhân nặng: liều nạp và liều duy trì



Tối ưu liều kháng sinh trên BN nặng theo chức năng thận

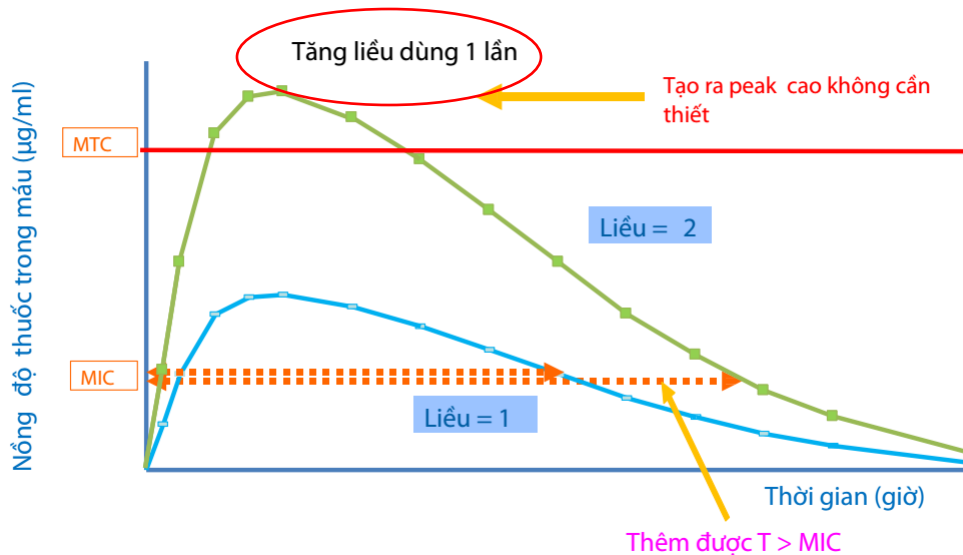
Antibiotic	Renal function			
	Increased ^a	Normal	Moderately impaired	Severely impaired
Piperacillin/tazobactam	16/2 g q24h CI [56,57] or 3.375 q6h EI over 4 hours [51]	4/0.5 g q6h	3/0.375 g q6h	2/0.25 g q6h
Cefotaxime	4 to 6 g q24h CI [14] or 2 g q4-6h	2 g q6-8h	2 g q6-8h	1 g q6-8h
Ceftazidime	4 to 6 g q24h CI [55,70]	2 g q8h	1 g q8-12h	0.5 to 1 g q24h
Cefepime	4 to 6 g q24h CI [71] or 2 g q8h EI over 3 hours [72]	2 g q8h	2 g q12h	1 g q24h
Imipenem	500 mg q4h [46] or 250 mg q3h over 3 hours CI [73]	500 mg q6h	250 mg q6h	250 mg q12h
Meropenem	1 g q6h over 6 hours CI [54]	500 mg q6h	250 mg q6h	250 mg q12h
Ertapenem	ND	1 g q24h	1 g q24h	500 mg q24h
Gentamycin	9 to 10 mg/kg q24h ^b [74]	7 mg/kg q24h ^b [74,75]	7 mg/kg q36-48h ^b	7 mg/kg q48-96h ^b
Tobramycin	9 to 10 mg/kg q24h ^b [74]	7 mg/kg q24h ^b [74,75]	7 mg/kg q36-48h ^b	7 mg/kg q48-96h ^b
Amikacin	20 mg/kg q24h ^b [8,76]	15 mg/kg q24h ^b	15 mg/kg q36-48h ^b	15 mg/kg q48-96h ^b
Ciprofloxacin	600 mg q12h or 400 mg q8h [77-79]	400 mg q12h	400 mg q12h	400 mg q24h
Levofloxacin	500 mg q12h [80]	750 mg q24h [37]	500 mg q24h	500 mg q48h
Vancomycin	30 mg/kg q24h CI ^b [58,61]	500 mg q6h ^b	500 mg q12h ^b	500 mg q24-72h ^b
Teicoplanin	LD 12 mg/kg q12h for 3 to 4 doses; MD 6 mg/kg q12h [81,82] ^b	LD 12 mg/kg q12h for 3 to 4 doses; MD 4 to 6 mg/kg q12h [81,83] ^b	LD 12 mg/kg q12h for 3 to 4 doses; MD 2 to 4 mg/kg q12h [81,83] ^b	LD 12 mg/kg q12h for 3 to 4 doses; MD 2 to 4 mg/kg q24h [81,83] ^b
Daptomycin	ND	6 mg/kg q24h	6 mg/kg q24h	6 mg/kg q48h

β -LACTAM: DIỆT KHUẨN PHỤ THUỘC THỜI GIAN

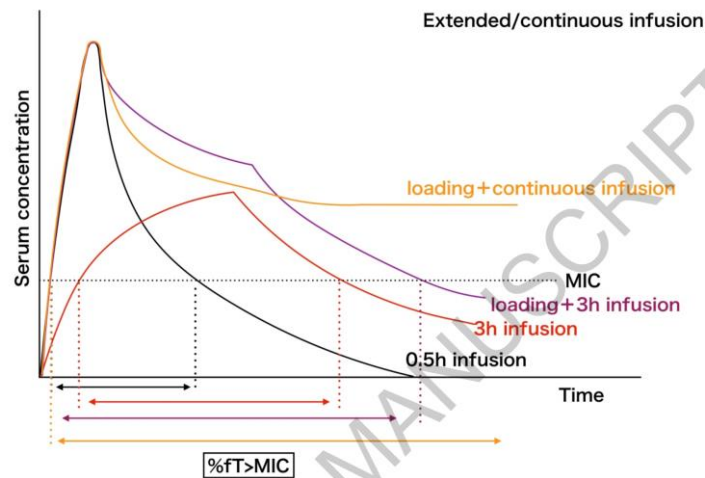


TỐI ƯU CHẾ ĐỘ LIỀU BETA-LACTAM

Tối ưu $T > MIC$



Sử dụng liều loading trước truyền kéo dài/liên tục (albumin máu thấp, ARC, thừa cân)



Điều trị các chủng vi khuẩn giảm nhạy cảm

Kéo dài thời gian truyền với meropenem

Bệnh viện Hartford

Pharmacodynamic-based clinical pathway for empiric antibiotic choice in patients with ventilator-associated pneumonia[☆]

Table 1 Revised Hartford Hospital empiric dosing recommendations for cefepime and meropenem in VAP patients based on ability to achieve targeted pharmacodynamic exposures

Antibiotic	Dosing recommendations by CrCL (mL/min)			
	>50	30-49	<30	CRRT
Cefepime	2g q8h (3-h INF)	2g q12h (0.5-h INF)	1g q12h (0.5-h INF)	2g q8h (3-h INF)
Meropenem	2g q8h (3-h INF)	1g q8h (3-h INF)	1g q12h (3-h INF)	2g q8h (3-h INF)

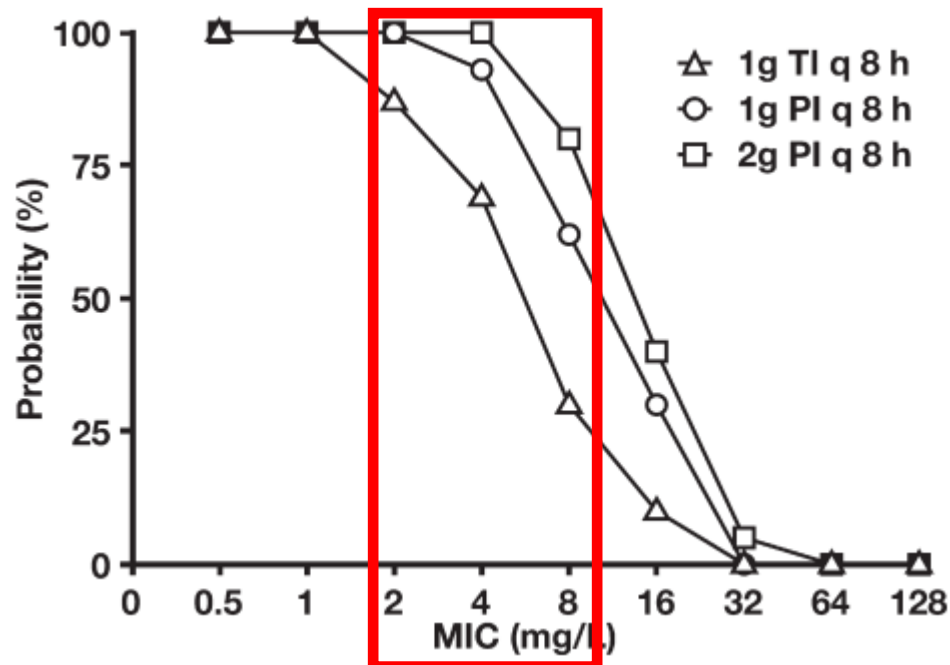
CrCL indicates creatinine clearance calculated by Cockcroft-Gault equation; CRRT, continuous renal replacement therapy; INF, infusion duration.

Xác định MIC với carbapenem giúp tối ưu chế độ liều và dự đoán xác suất thành công

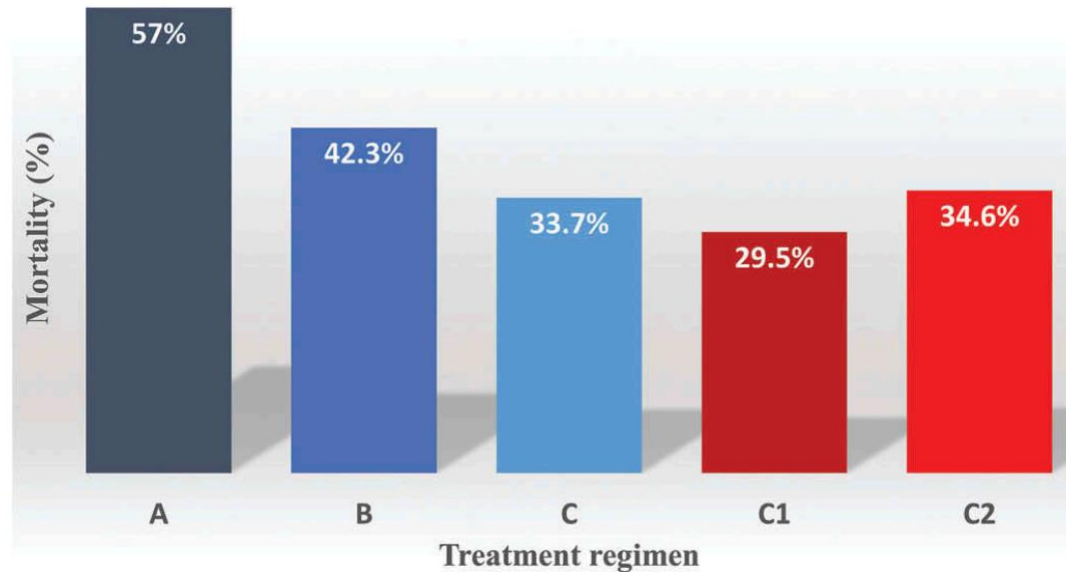
Table 2. Carbapenem clinical breakpoints for *Enterobacteriaceae* according to European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and Clinical and Laboratory Standards Institute.

Carbapenem	EUCAST			CLSI		
	S	R	Screening cutoff	S	I	R
Imipenem	≤2	>8	>1	≤1	2	≥4
Ertapenem	≤0.5	>1	>0.125	≤0.5	1	≥2
Meropenem	≤2	>8	>0.125	≤1	2	≥4
Doripenem	≤1	>4	ND	≤1	2	≥4

Xác suất đạt PK/PD mục tiêu ($T > MIC = 50\%$) với các chế độ liều meropenem: 1g truyền ngắn q8h, 1g truyền 3h q8h và 2g truyền 3h q8h. MIC=8 được xác định là giới hạn ngưỡng

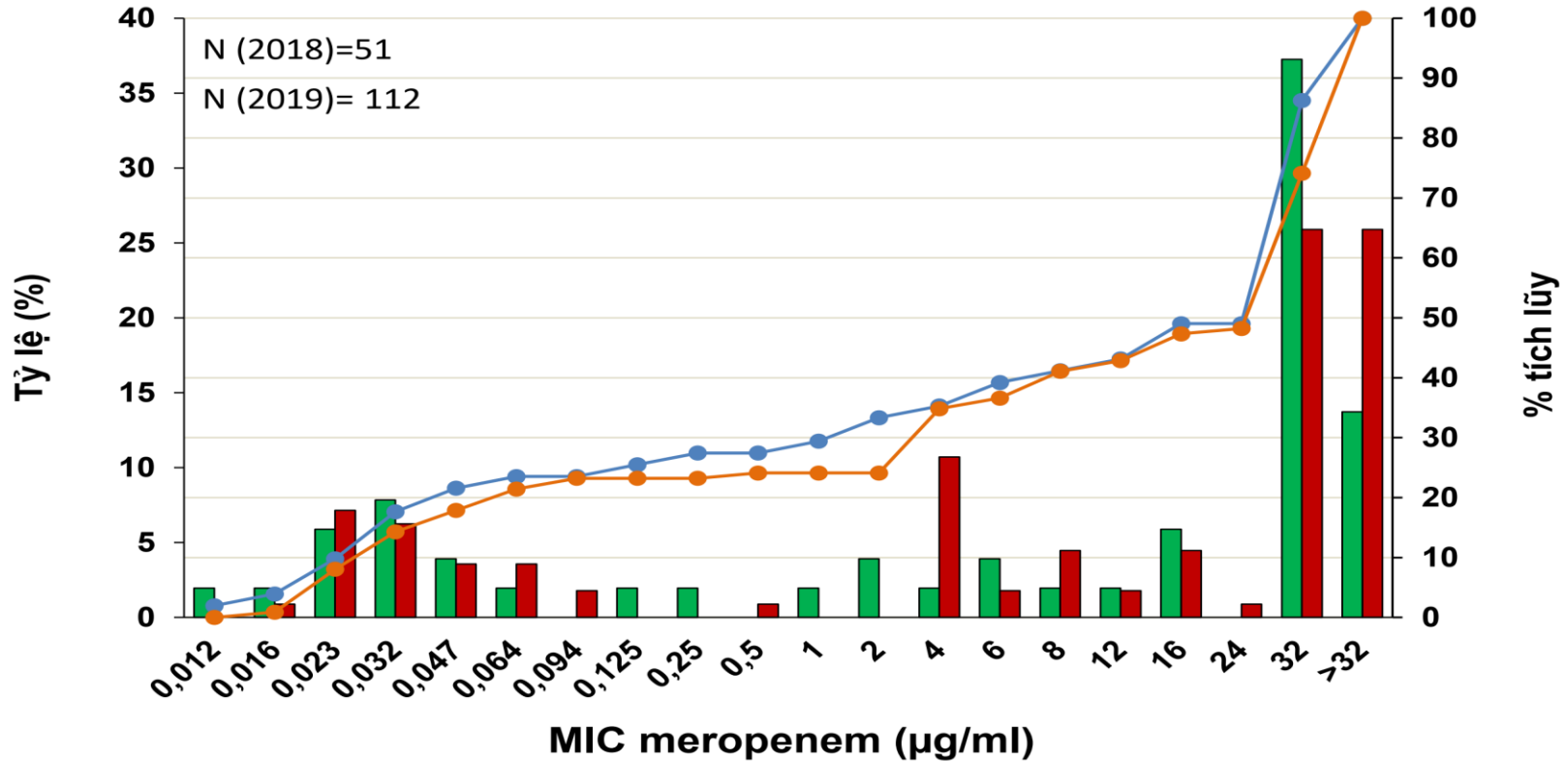


Carbapenem hiện vẫn được coi là hạt nhân quan trọng của phác đồ phối hợp kháng sinh trong *Klebsiella* đa kháng



Tỷ lệ tử vong trên 2972 bệnh nhân nhiễm khuẩn do *K. pneumoniae* sinh carbapenamase tùy theo phác đồ kháng sinh sử dụng. **A**: không phù hợp (KSD không có kháng sinh nào nhạy cảm), **B**: đơn trị liệu (1 thuốc còn nhạy cảm), **C**: phối hợp (≥ 2 thuốc còn nhạy cảm), **C1**: phối hợp ≥ 2 thuốc còn nhạy cảm bao gồm carbapenem MIC $\leq 8 \mu\text{g/ml}$, **C2**: phối hợp ≥ 2 thuốc còn nhạy cảm không có carbapenem

Chế độ liều meropenem tại Khoa HSTC, BV Bạch mai?



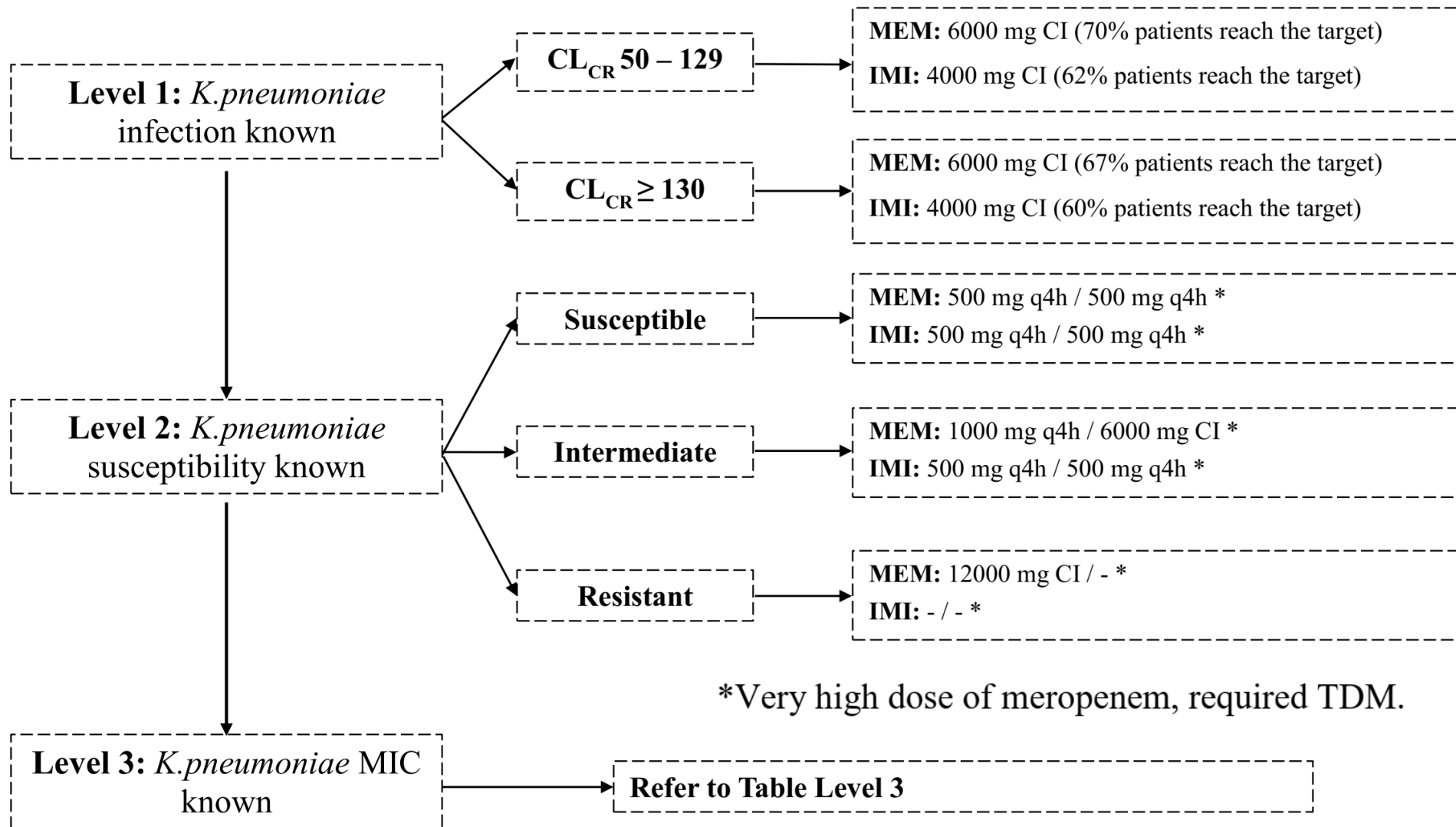
■ Tỷ lệ 2018
■ Tỷ lệ 2019
● % tích lũy 2018
● % tích lũy 2019

Giá trị MIC	Năm 2018	Năm 2019
MIC 50 (µg/mL)	32	32
MIC 90 (µg/mL)	> 32	> 32

MIC (E-test) của meropenem trên các chủng *K. pneumoniae* phân lập (2018-2019) tại Khoa HSTC, bệnh viện Bạch mai

Nhóm nghiên cứu ICU - Vi sinh - Dược lâm sàng, bệnh viện Bạch mai (unpublished data)

Và đề xuất chế độ liều dựa trên mô phỏng trong thực hành



Và đề xuất chế độ liều dựa trên mô phỏng trong thực hành

Level 3: <i>K.pneumoniae</i> MIC known									
CL _{CR}	Meropenem								
	0.125	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32
50 - 129	500 mg q4h	500 mg q4h	500 mg q4h	500 mg q4h	500 mg q4h	1000 mg q4h	6000 mg CI	6000 mg CI	12000 mg CI*
≥130	500 mg q4h	500 mg q4h	500 mg q4h	500 mg q4h	1000 mg q4h	6000 mg CI	6000 mg CI	12000 mg CI*	-

*Very high dose of meropenem, required TDM.

Nhóm nghiên cứu ICU - Vi sinh - Dược lâm sàng, bệnh viện Bạch mai (unpublished data)

Tối ưu chế độ liều carbapenem thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu (TDM)

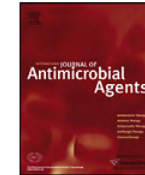
International Journal of Antimicrobial Agents 36 (2010) 332–339



Contents lists available at ScienceDirect

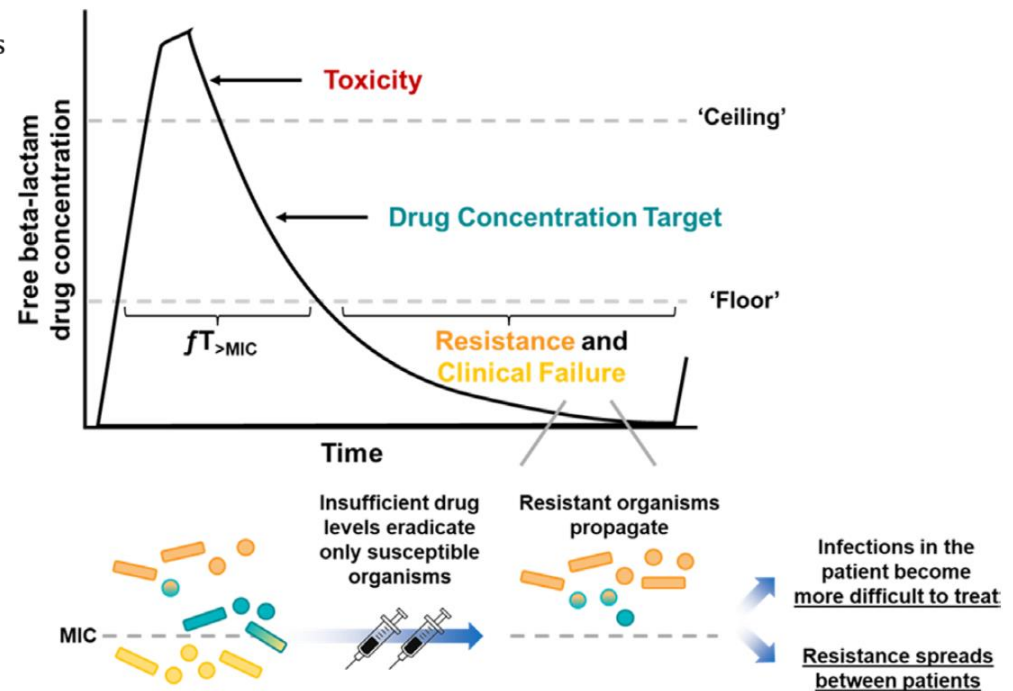
International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>



Therapeutic drug monitoring of β -lactams in critically ill patients:
proof of concept

Jason A. Roberts^{a,b,c,*}, Marta Ulldemolins^{a,d}, Michael S. Roberts
Jacobus Ungerer^g, David L. Paterson^{h,i}, Jeffrey Lipman^{a,c}



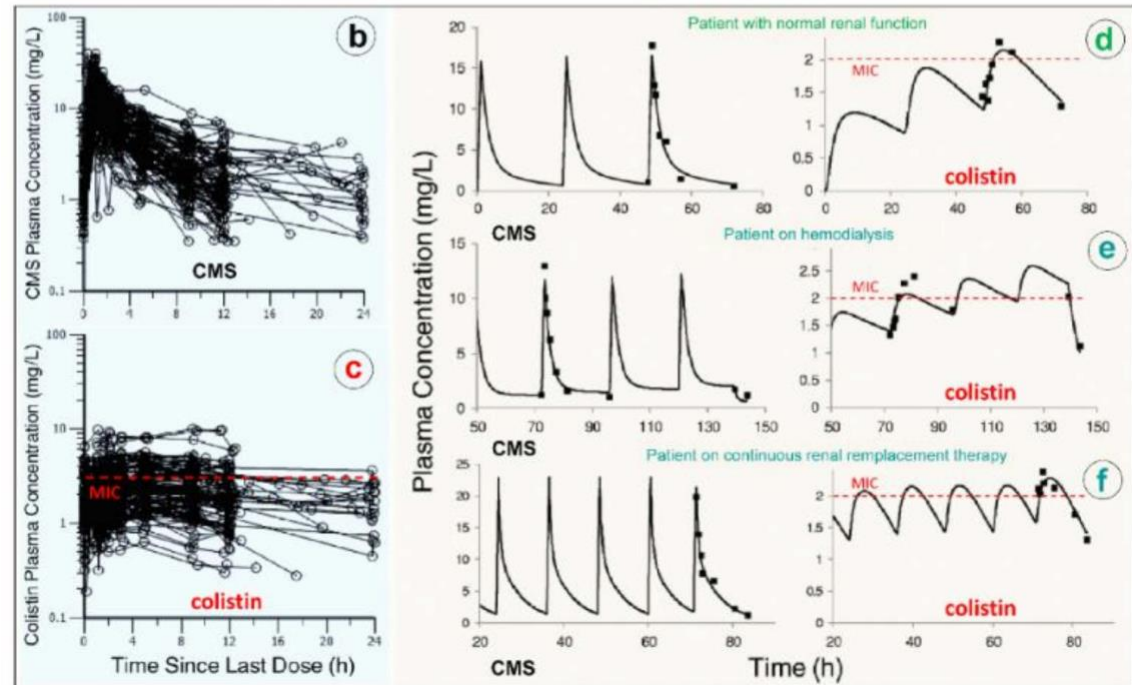
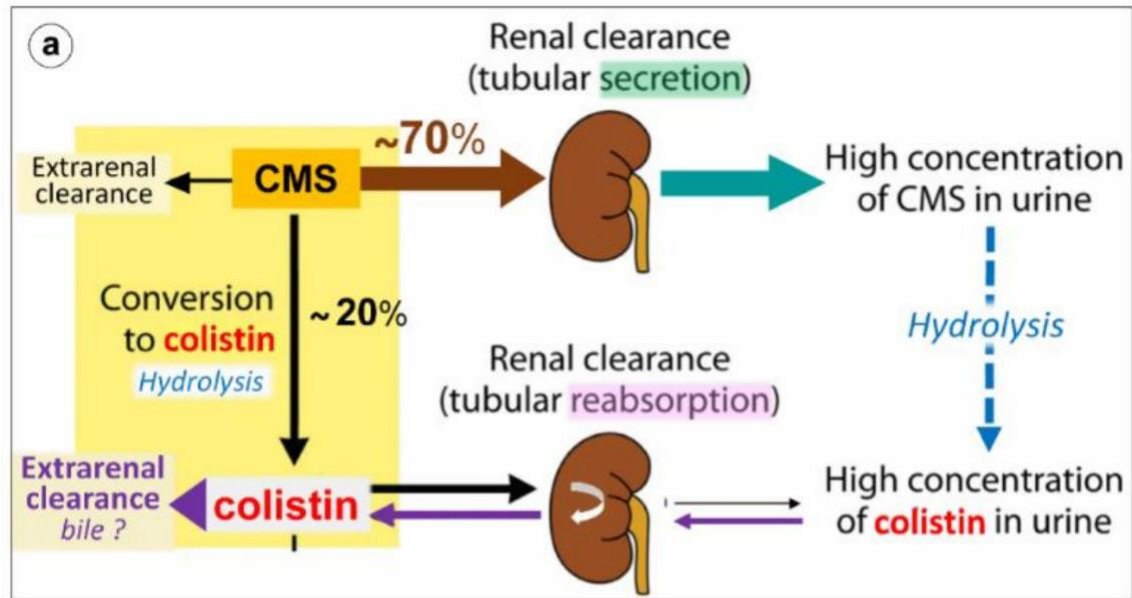
Hiện chưa triển khai
được thường quy

PHÁC ĐỒ NÀO CHO VI KHUẨN KHÁNG CARBAPENEM

Phác đồ kháng sinh đề xuất cho nhiễm khuẩn do *Klebsiella pneumoniae* kháng carbapenem dựa trên kiểu hình KSD

Nguy cơ, loại phác đồ, độ nhạy cảm của chủng vi khuẩn	Kháng sinh
Nguy cơ cao, phác đồ phối hợp	
Nhạy cảm với một beta-lactam	<p><i>Kháng sinh chủ đạo:</i> meropenem (nếu MIC \leq 8 $\mu\text{g/mL}$) hoặc ceftazidim hoặc aztreonam.</p> <p><i>Kháng sinh kết hợp:</i> colistin, tigecyclin, aminoglycosid, hoặc fosfomycin.</p>
Đề kháng với các beta-lactam (MIC của meropenem $>$ 8 $\mu\text{g/mL}$), nhạy cảm với ít nhất 2 kháng sinh bao gồm colistin	<p><i>Kháng sinh chủ đạo:</i> colistin</p> <p><i>Kháng sinh kết hợp:</i> tigecyclin, aminoglycosid hoặc fosfomycin.</p>
Đề kháng với beta-lactam và colistin, còn nhạy cảm với ít nhất 2 kháng sinh.	<p><i>Kháng sinh chủ đạo:</i> colistin</p> <p><i>Kháng sinh kết hợp:</i> tigecyclin, aminoglycosid hoặc fosfomycin.</p>
Toàn kháng hoặc còn nhạy cảm với chỉ 1 kháng sinh.	Meropenem kết hợp ertapenem; kết hợp với kháng sinh còn nhạy cảm bất kỳ; cân nhắc thử nghiệm <i>in vitro</i> để tìm các kháng sinh có tác dụng hiệp đồng.
Nguy cơ thấp, phác đồ đơn độc	
Dựa trên độ nhạy cảm	Meropenem, ceftazidim, aztreonam, colistin, tigecyclin, aminoglycosid (nếu kháng sinh nhạy cảm trung gian, lựa chọn kháng sinh khác hoặc phối hợp)

COLISTIN: KHÁNG SINH DIỆT KHUẨN DỰ TRỮ CÓ DƯỢC ĐỘNG HỌC RẤT PHỨC TẠP



Cần nhắc sử dụng chế độ liều cao để cải thiện đáp ứng lâm sàng: colistin

Equation 9:

Loading dose of CBA (mg) = colistin $C_{ss,avg}$ target^b × 2.0 × body wt (kg).^c See caveat in footnote c. First maintenance dose should be given 24 h later.

Equation 10:

Daily dose of CBA (mg) = colistin $C_{ss,avg}$ target^b × (1.50 × CrCL + 30).^d
Recommended dosage intervals based on CrCL: <10 ml/min/1.73 m². every 12 h, 10-70 ml/min/1.73 m² every 12 (or 8) h, and >70 ml/min/1.73 m² every 12 (or 8) h. See important caveat in footnote d.

Chế độ liều đề xuất nghiên cứu thử nghiệm tại Khoa HSTC, bệnh viện Bạch mai theo công thức Garonzik (2011) có hiệu chỉnh theo cân nặng, với giả thuyết $C_{đích} = 2 \mu\text{g/ml}$ (MIC_{90} của colistin với 3 loại VK Gram âm đa kháng tại Khoa giai đoạn 2012-2016 là 0,5 $\mu\text{g/ml}$)

LIỀU NẠP TÍNH THEO CÂN NẶNG	
≤ 30kg	4 MUI
> 30 – 40kg	5MUI
< 40- 50kg	6MUI
> 50- 60 kg	7MUI
> 60- 70kg	8MUI
Trên 70kg	9 MUI
LIỀU DUY TRÌ THEO CHỨC NĂNG THẬN	
ClCr < 15m/phút	3 MUI mỗi 24 giờ
ClCr: từ 15 - 30ml/phút	2 MUI mỗi 12 giờ
ClCr: từ 30 - 50ml/phút	3 MUI mỗi 12 giờ
ClCr: từ 50 - 80ml/phút	4 MUI mỗi 12 giờ
ClCr: >80ml/phút	3 MUI mỗi 8 giờ
Lọc máu ngắt quãng (HD)	2 MUI mỗi 24 giờ, bổ sung 1 MUI sau lọc
Lọc máu liên tục(CVVH)	3MUI mỗi 8 giờ

SPECIAL ARTICLE

Đồng thuận sử dụng colistin 2019

International Consensus Guidelines for the Optimal Use of the Polymyxins:

Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Antimicrobial Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP)[†]

^{Bl} *V. Do I Need to Administer an Intravenous Loading Dose When I Initiate Therapy with CMS?*

^{Sc} *Recommendation. R9: We recommend initiating IV therapy with a CMS loading dose of 300 mg CBA (~9 million IU) infused over 0.5–1 hours and to administer the first maintenance dose 12–24 hours later.*

^{Ho} ¹³Medical Microbiology and Infectious Diseases, Erasmus MC, Rotterdam, The Netherlands; ¹⁴University of Houston College of Pharmacy, Houston, Texas; ¹⁵Division of Infectious Diseases and Tropical Medicine, Department of Medicine, Faculty of Medicine Siriraj Hospital, Mahidol University, Bangkok, Thailand; ¹⁶Division of Pulmonary and Critical Care, Department of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois; ¹⁷Department of Microbiology, Monash Biomedicine Discovery Institute, Monash University, Clayton, Victoria, Australia; ¹⁸Drug Delivery, Disposition and Dynamics, Monash Institute of Pharmaceutical Sciences, Monash University, Parkville, Victoria, Australia; ¹⁹Division of Infectious Diseases, University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan

The polymyxin antibiotics colistin (polymyxin E) and polymyxin B became available in the 1950s and thus did not undergo contemporary drug development procedures. Their clinical use has recently resurged, assuming an important role as salvage therapy for otherwise untreatable gram-negative

VI. What Should My Initial Daily Maintenance Dose of CMS Be in Patients with Normal Renal Function?

Recommendation. R10: We recommend that for a patient with normal renal function, administer a daily dose of 300–360 mg CBA (~9–10.9 million IU), divided into two and infused over 0.5–1 hour at 12-hour intervals. Monitor renal function and adjust the daily dose accordingly using the recommendations in Table 2.

Đồng thuận sử dụng colistin 2019

VI. What Should My Initial Daily Maintenance Dose of CMS Be in Patients with Normal Renal Function?

Recommendation. R10: We recommend that for a patient with normal renal function, administer a daily dose of 300–360 mg CBA (~9–10.9 million IU), divided into two administrations over 0.5–1 hour at 12-hour intervals according to renal function and adjust the dose accordingly using the recommendations in Table 2.

Table 2. Look-up Table of Daily Doses of CMS^a

Creatinine clearance, mL/minute ^b	Daily dose of CMS for plasma colistin $C_{ss,avg}$ of 2 mg/L ^c	
	mg CBA/day	Million IU/day
0	130	3.95
5 to < 10	145	4.40
10 to < 20	160	4.85
20 to < 30	175	5.30
30 to < 40	195	5.90
40 to < 50	220	6.65
50 to < 60	245	7.40
60 to < 70	275	8.35
70 to < 80	300	9.00
80 to < 90	340	10.3
≥ 90	360	10.9

CBA = colistin base activity; CMS = colistin methanesulfonate; $C_{ss,avg}$ = average steady-state plasma concentration;

Liều duy trì theo MLCT

Liều colistin: hướng dẫn của bệnh viện Bạch mai (2019)

Bảng 1 – Liều dùng tham khảo cho các trường hợp nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm kháng thuốc có MIC với colistin cao ($> 0,38 - 1 \text{ mg/L}$)

Cân nặng (kg)	Liều nạp (MUI)	Cler (ml/phút)	Liều duy trì (MUI)
≤ 30	4	≤ 30	2 MUI mỗi 12 giờ
$> 30 - 40$	5	$> 30 - 50$	3 MUI mỗi 12 giờ
$> 40 - 50$	6	$> 50 - 80$	4 MUI mỗi 12 giờ
$> 50 - 60$	7	$> 80 - 130$	3 MUI mỗi 8 giờ
$> 60 - 70$	8	> 130	4 MUI mỗi 8 giờ
> 70	9	Lọc máu ngắt quãng	2 MUI mỗi 12 giờ, bổ sung 1 MUI sau lọc
		Lọc máu liên tục	3 - 4 MUI mỗi 8 giờ



Bảng 2 – Liều dùng tham khảo cho các trường hợp nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm kháng thuốc có MIC với colistin $\leq 0,38 \text{ mg/L}$

Cân nặng (kg)	Liều nạp (MUI)	Cler (ml/phút)	Liều duy trì (MUI)
≤ 40	2	≤ 25	1 MUI mỗi 12 giờ
$> 40 - 50$	3	$> 25 - 50$	1 MUI mỗi 8 giờ
$> 50 - 70$	4	$> 50 - 70$	2 MUI mỗi 12 giờ
		> 70	2 MUI mỗi 8h
> 70	5	Lọc máu ngắt quãng	1 MUI mỗi 12 giờ, bổ sung 1 MUI sau lọc
		Lọc máu liên tục	2 MUI mỗi 8 giờ

Trường hợp vi khuẩn Gram âm phân lập được đề kháng với colistin (MIC $> 2 \text{ mg/L}$), cần hội chẩn với các chuyên khoa: truyền nhiễm, vi sinh, dược lâm sàng để đề xuất phác đồ điều trị tối ưu.

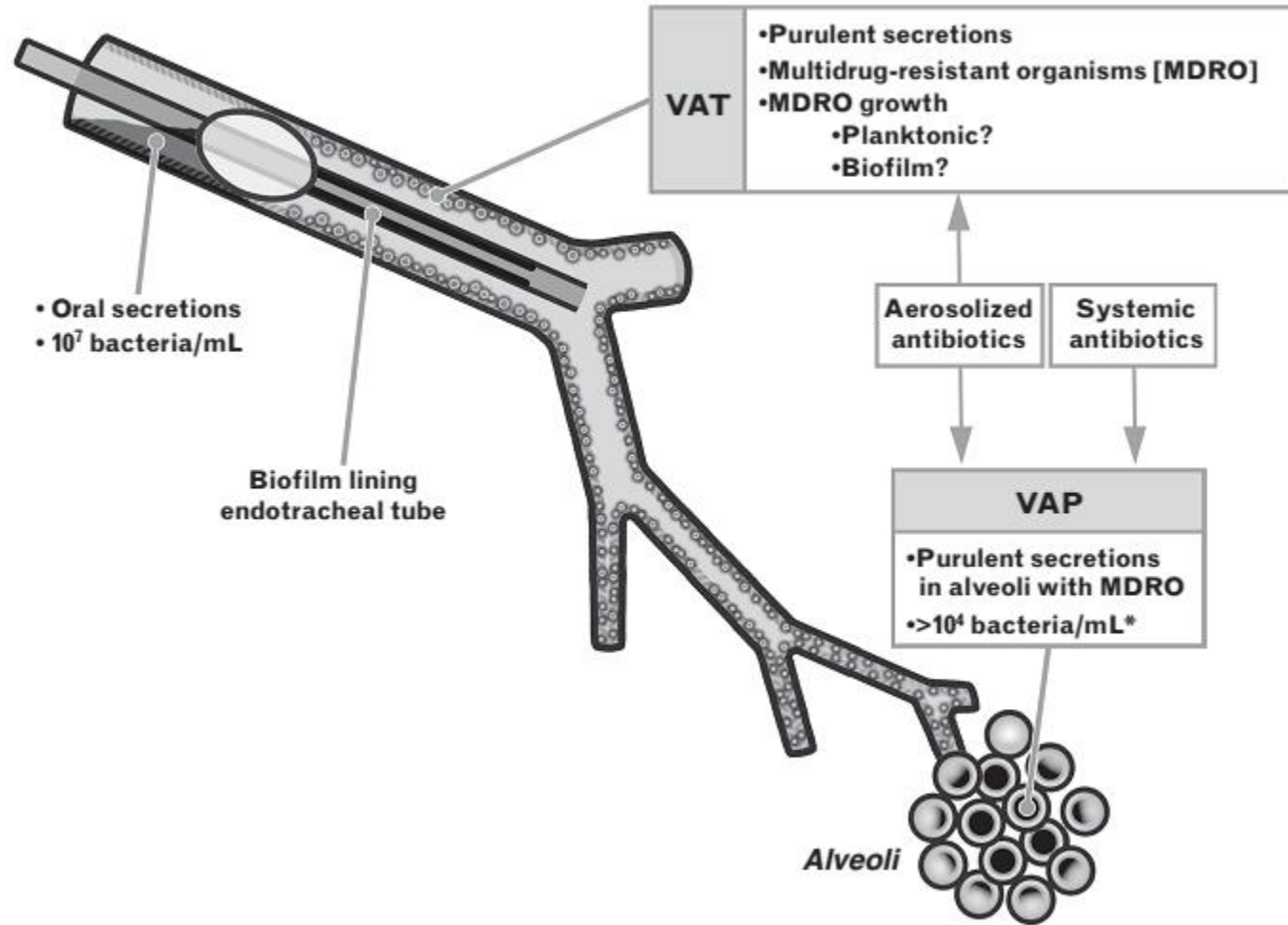
Liều của colistin: lựa chọn phụ thuộc vào MIC, vị trí nhiễm khuẩn và can thiệp CRRT (mô phỏng PK/PD)

MIC (mg/L)	Bệnh nhân không can thiệp lọc máu		Bệnh nhân có can thiệp CRRT		Liều
	Nhiễm khuẩn ngoài phổi	Nhiễm khuẩn tại phổi	Nhiễm khuẩn ngoài phổi	Nhiễm khuẩn tại phổi	
1,5					Liều A
1,5					Liều B
1,5			a		Polymyxin 2019
1					Liều A
1	b				Liều B
1					Polymyxin 2019
0,5	b, c				Liều A
0,5					Liều B
0,5					Polymyxin 2019
≤ 0,25					Liều A
≤ 0,25					Liều B
≤ 0,25		c			Polymyxin 2019

 Khuyến cáo
 Không khuyến cáo, có thể cân nhắc

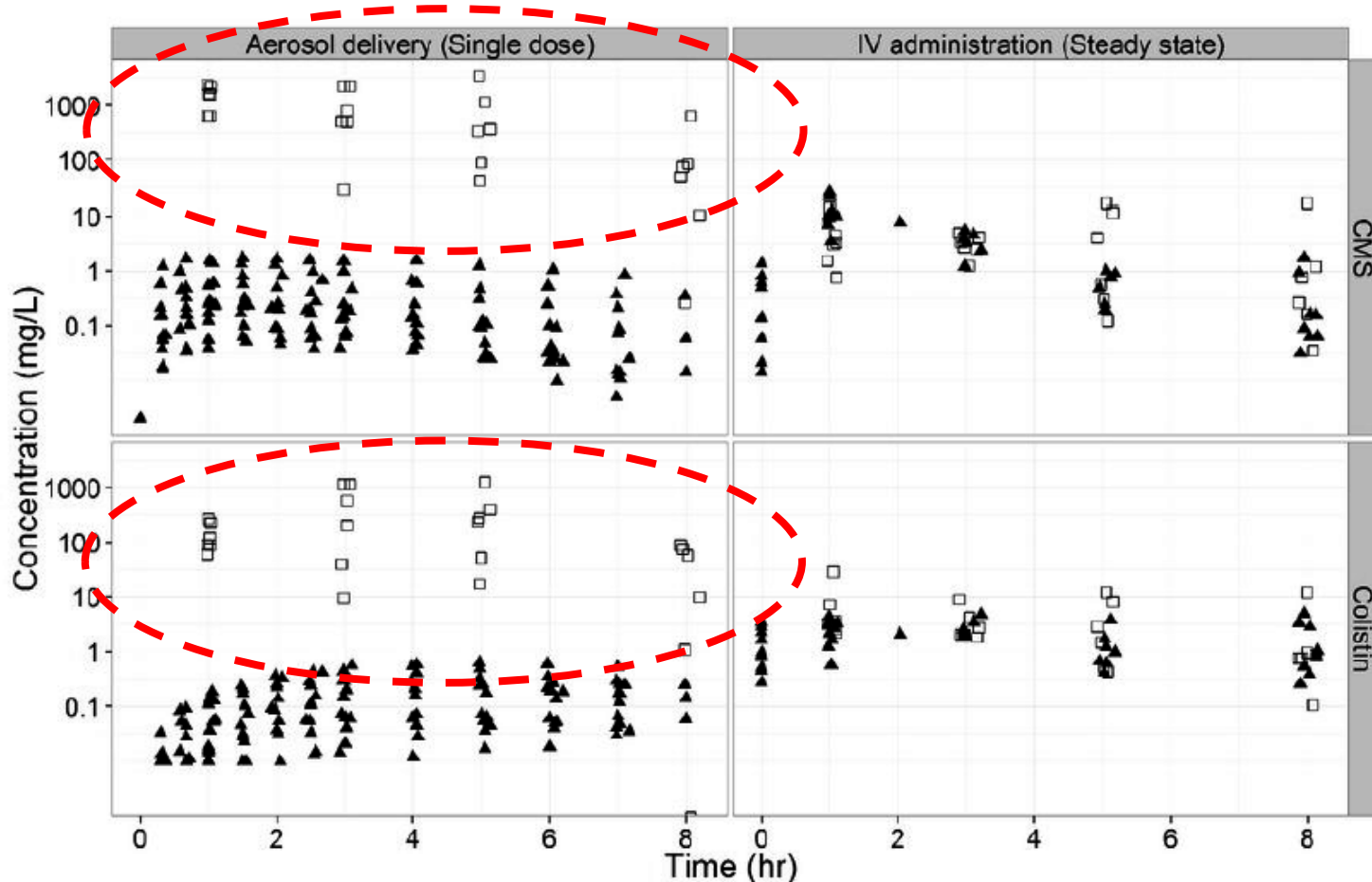
a: có thể cân nhắc cho bệnh nhân còn chức năng thận nền; b: có thể cân nhắc cho bn có Clcr < 30 mL/ph; c: có thể cân nhắc cho bn có Clcr trên 130 mL/ph

Tăng nồng độ bằng cách đưa kháng sinh đến mô đích: khí dung colistin?

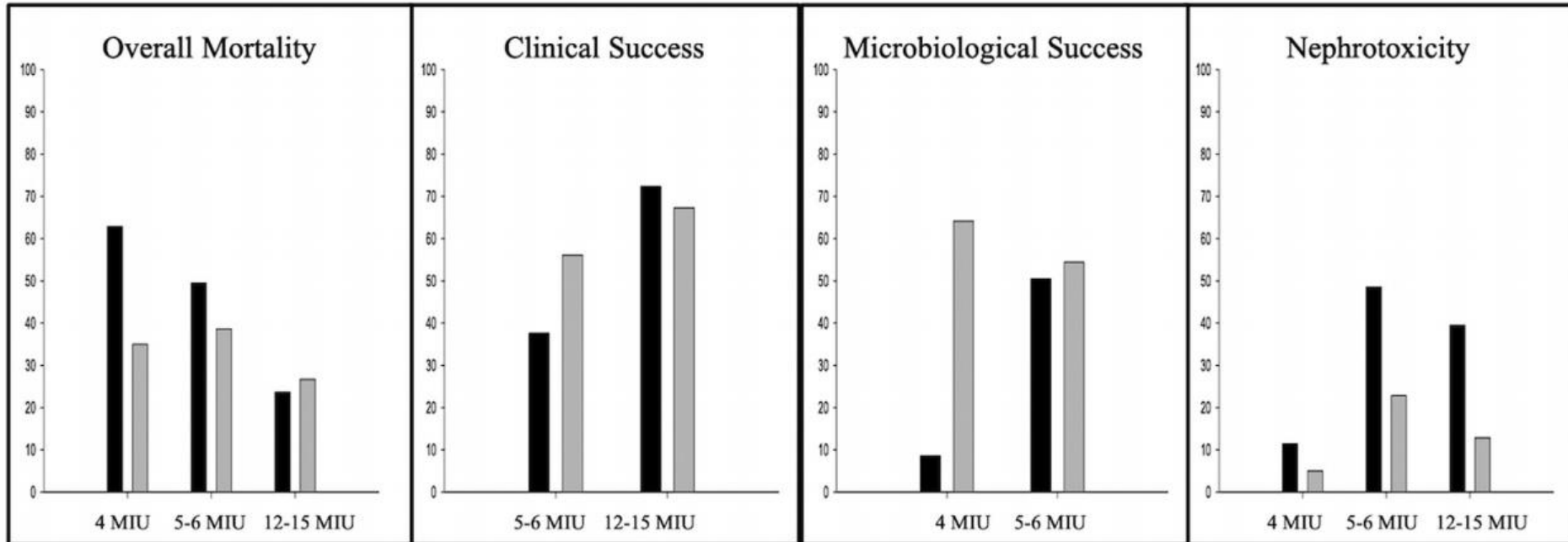


Khí dung colistin: nghiên cứu Dược động học

- 12 BN VAP
- Khí dung đơn liều: 2×10^6 IU (160 mg of CMS/10 ml NaCl) trong vòng 30 phút, sau đó IV: truyền 60 phút 2×10^6 IU trong 50 ml NaCl
- So sánh nồng độ trong ELF và huyết tương



Khí dung colistin: tổng kết lâm sàng về hiệu quả và an toàn trong điều trị viêm phổi bệnh viện do VK Gram âm đa kháng



■ IV Only
■ AS Only

Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society

ROLE OF INHALED ANTIBIOTIC THERAPY

XIV. Should Patients With VAP Due to Gram-Negative Bacilli Be Treated With a Combination of Inhaled and Systemic Antibiotics, or Systemic Antibiotics Alone?

Recommendation

1. For patients with VAP due to gram-negative bacilli that are susceptible to only aminoglycosides or polymyxins (colistin or polymyxin B), we suggest both inhaled and systemic antibiotics, rather than systemic antibiotics alone (*weak recommendation, very low-quality evidence*).

Triển khai thí điểm phác đồ colistin khí dung (1 MUI q 8h) tại Khoa HSTC, bệnh viện Bạch Mai

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN MINH NGHĨA

KHÍ DUNG KẾT HỢP TRUYỀN TĨNH MẠCH COLISTIN ĐIỀU TRỊ VIÊM PHỔI NẶNG DO VI KHUẨN GRAM ÂM ĐA KHÁNG KHÁNG SINH

Chuyên ngành: Hồi Sức Cấp Cứu
Mã số : CK 62.72.31.01

LUẬN VĂN CHUYÊN KHOA CẤP II

Người hướng dẫn khoa học:
PGS.TS. ĐẶNG QUỐC TUẤN

HÀ NỘI – 2020

Lâm sàng

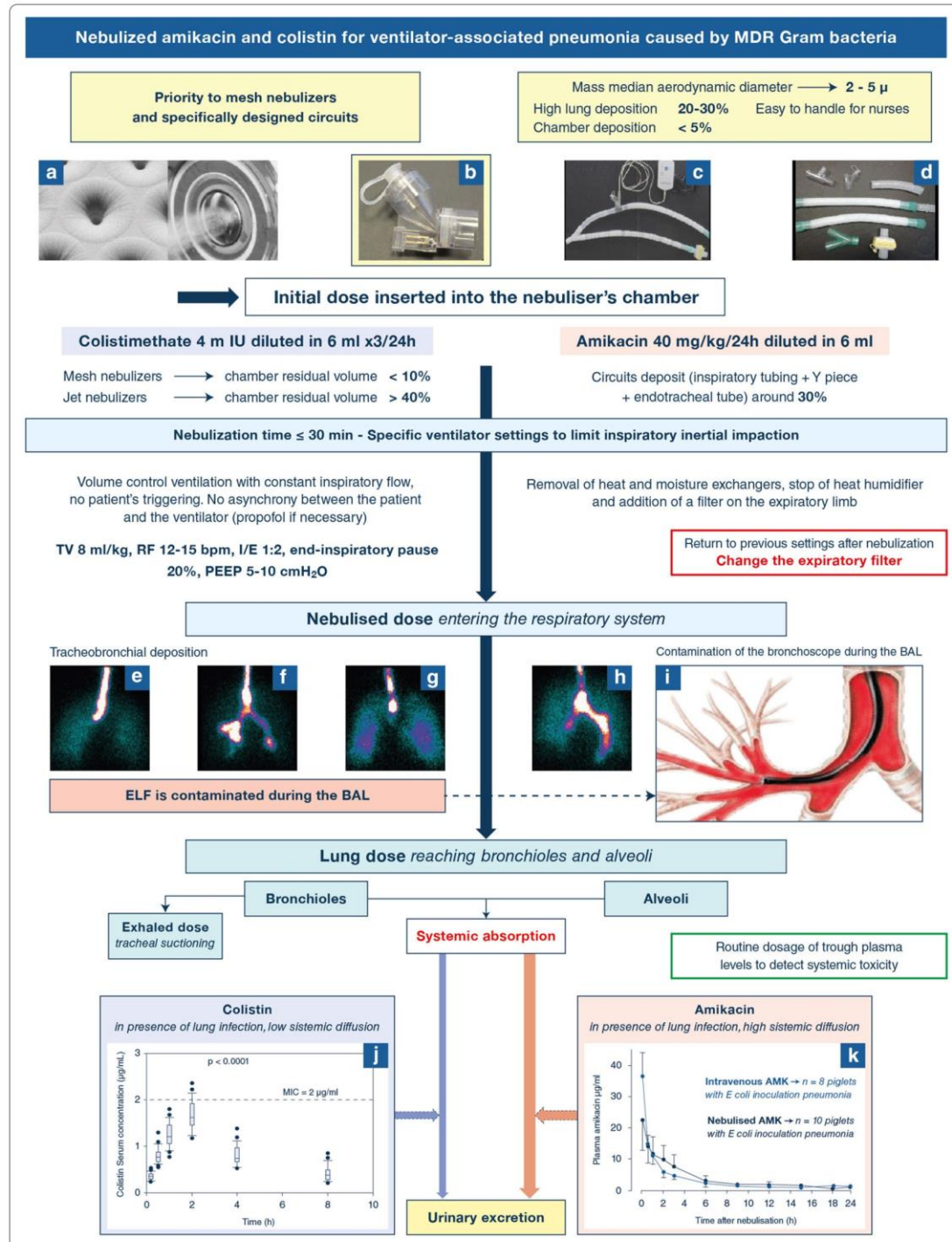
	KD + TM n (%)	TM n (%)	p
Tử vong	8 36,4 %	6 27,3 %	0,562
Đáp ứng lâm sàng	10 45,5 %	7 31,8 %	0,353
Thất bại Lâm sàng	4 18,2 %	9 40,9 %	0,099
Tổng	22	22	

Vi sinh

	Nhóm KD n (%)	Nhóm TM n (%)	p
Thành công vi sinh N5	15 83,3 %	2 10,0 %	< 0,001
Thành công vi sinh N8	15 83,3 %	4 20,0 %	< 0,001



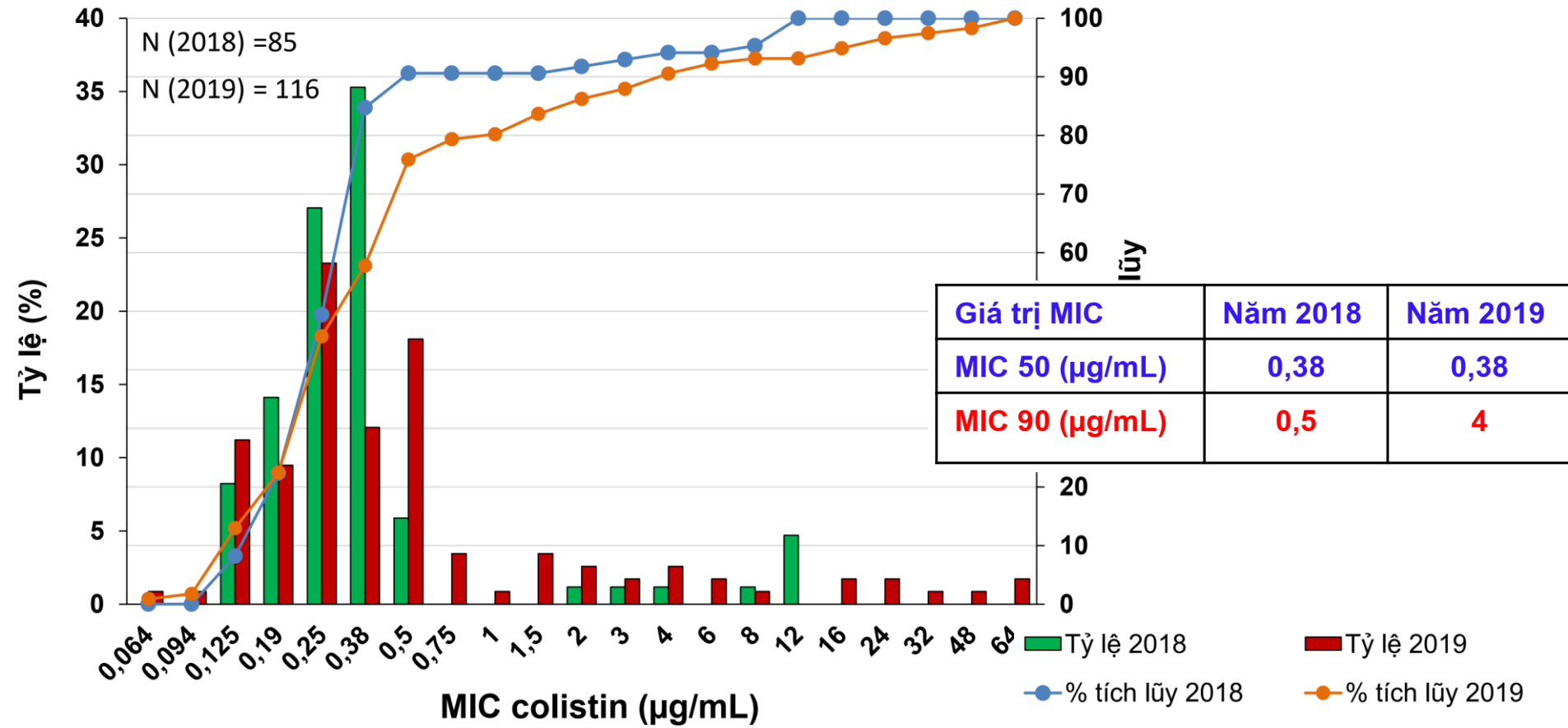
Quy trình khí dung amikacin và colistin: đề xuất của mạng lưới nghiên cứu châu Âu về khí dung kháng sinh trong VAP



Rouby JJ et al. Intensive Care Med. 2020 Jan 8. doi: 10.1007/s00134-019-05890-w

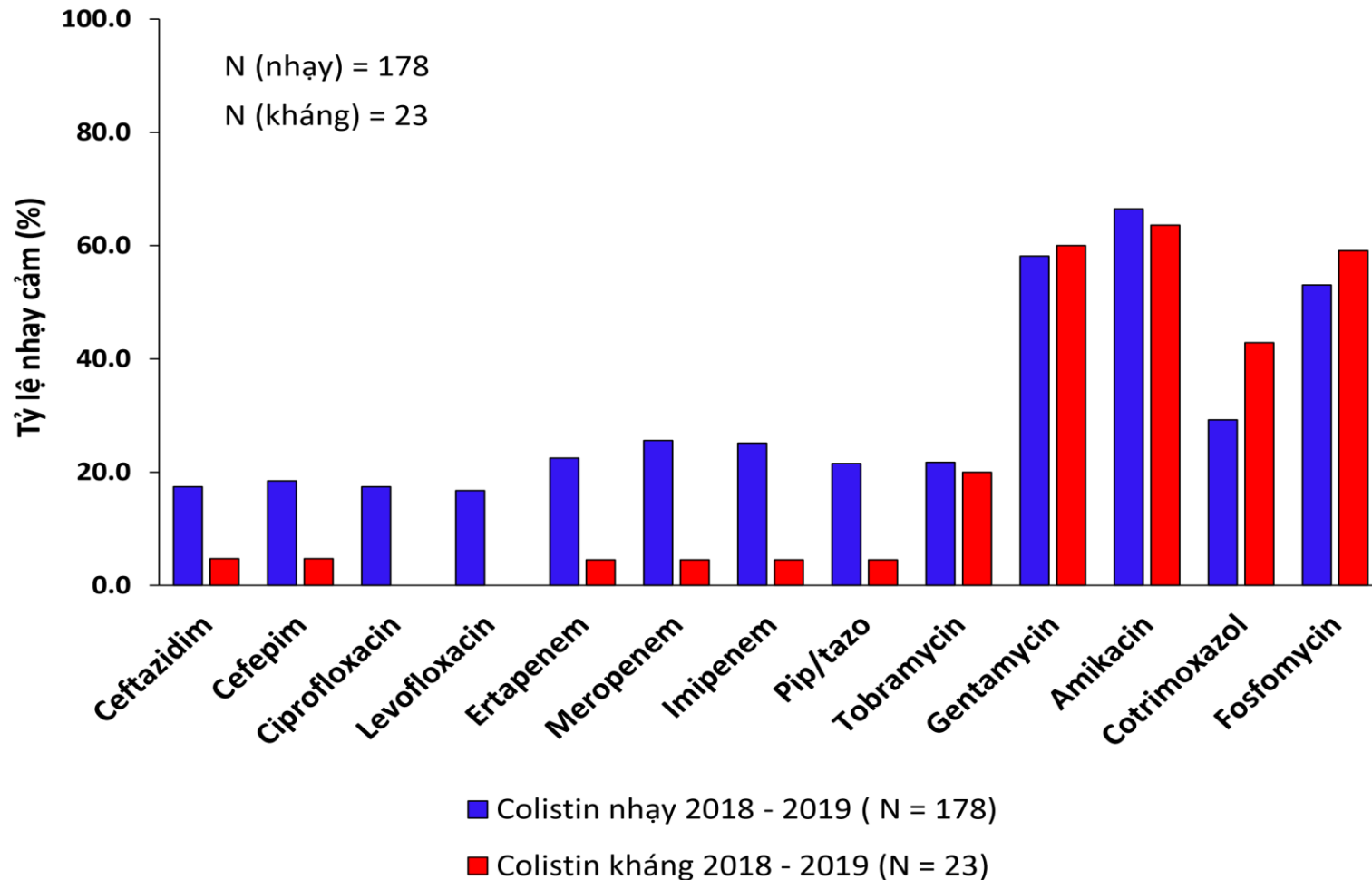
Nhìn lại câu chuyện vi sinh: *Klebsiella pneumoniae* độ nhạy cảm với kháng sinh theo thời gian

“MIC creep” với colistin? Dữ liệu tại Khoa HSTC, bệnh viện Bạch mai



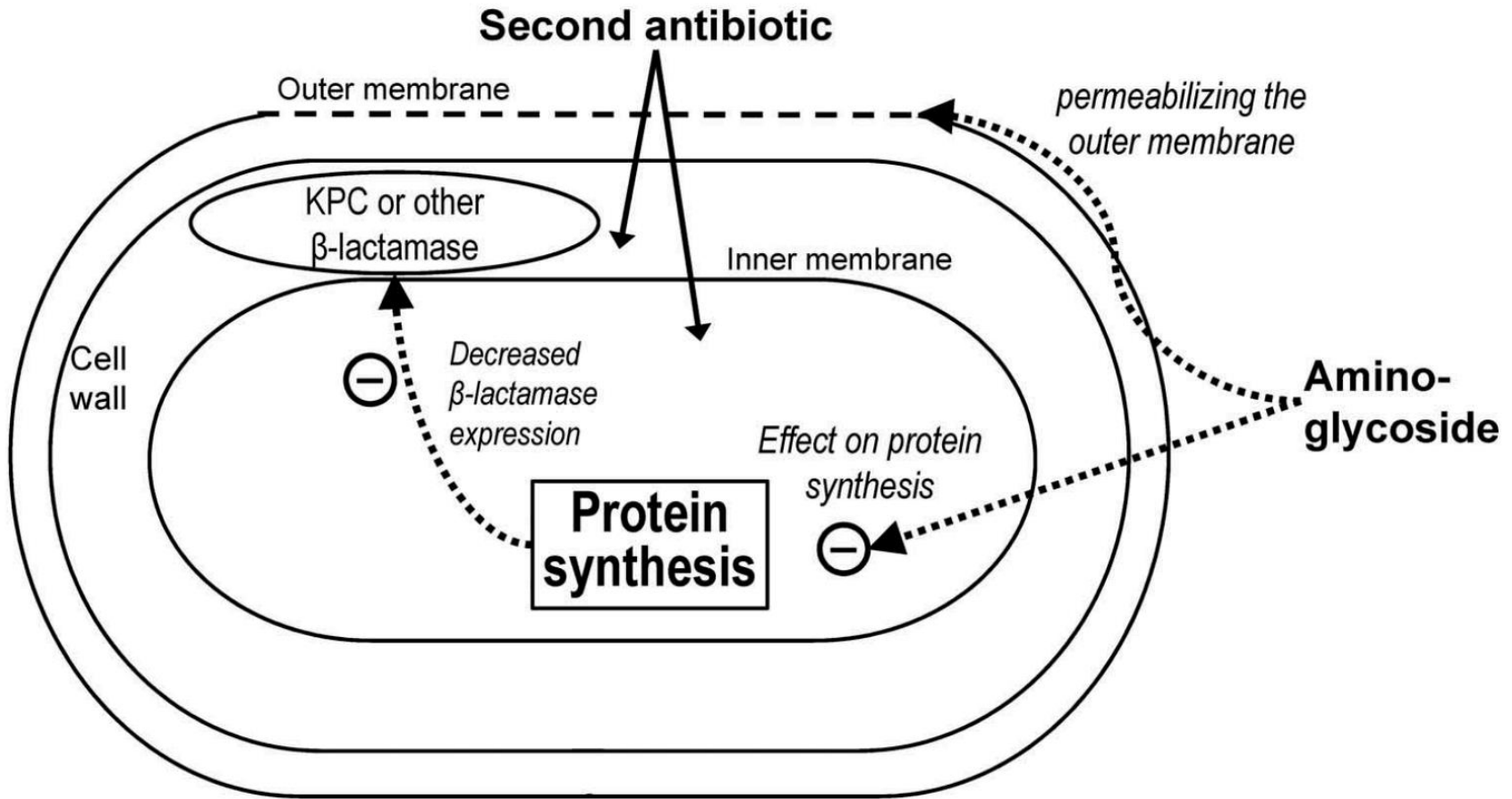
Hình ảnh có thể khác với *A. baumannii* (MIC₉₀ = 0,5) và *P. aeruginosa* (nhạy cảm 100%)

Tương quan giữa đề kháng colistin và độ nhạy cảm của VK với các kháng sinh khác: lựa chọn kháng sinh thay thế



Tỷ lệ nhạy cảm của các kháng sinh trên các chủng *Klebsiella pneumoniae* nhạy cảm và đề kháng colistin: dữ liệu từ Khoa HSTC bệnh viện Bạch mai (tổng kết Ths. Đỗ Thị Hồng Gấm, BS Nguyễn Thế Anh, Ths. Nguyễn Thị Tuyền)

Cân nhắc đến lợi ích hiệp đồng do cơ chế tác dụng của aminoglycosid trong phác đồ phối hợp: ví dụ CR-KP



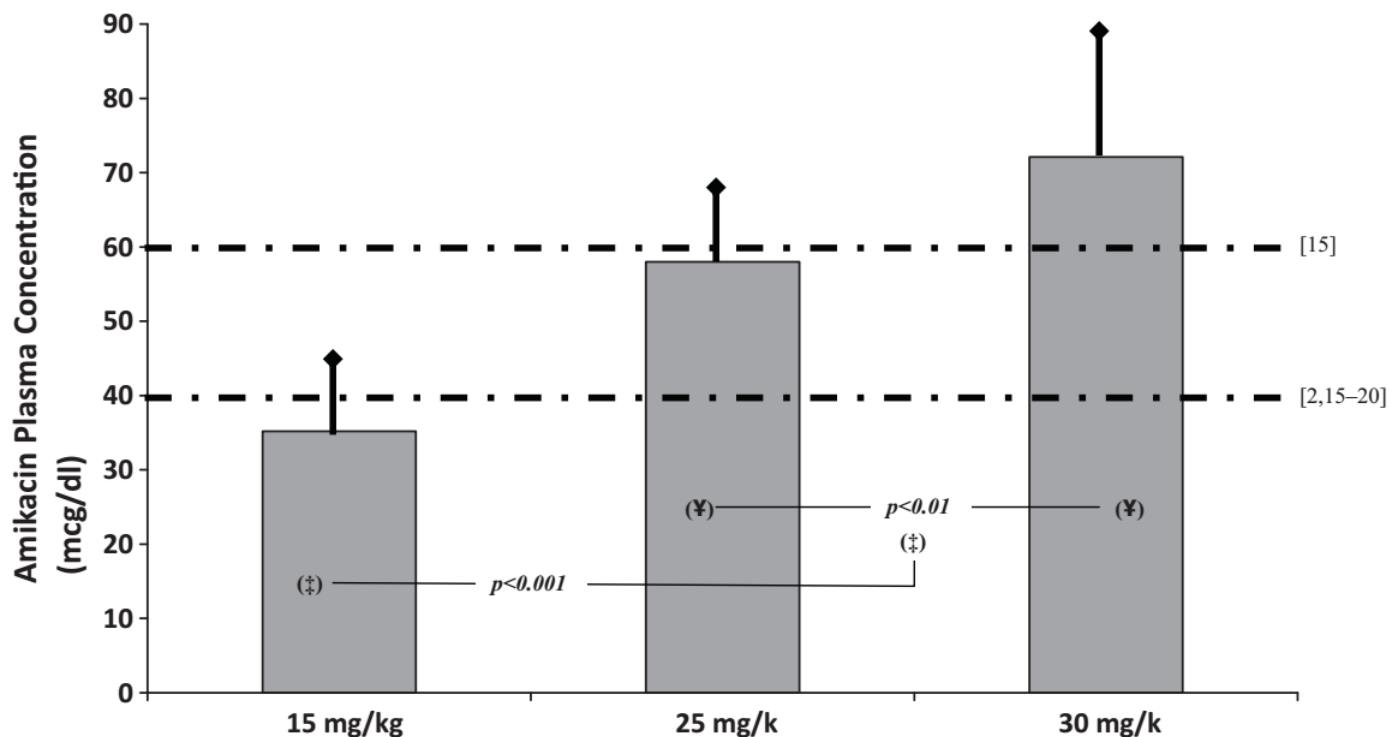
Liều khuyến cáo hiện tại của aminoglycosid trong NK nặng

TABLE 25-4 Suggested Dosing Regimens for Adults			
ESTIMATED CREATININE CLEARANCE (mL/min)	DOSE (mg/kg)		DOSING INTERVAL (hr)
	Gentamicin, Netilmicin, Tobramycin	Amikacin	
100	7	20	24
90	7	20	24
80	7	20	24
70	5	15	24
60	5	15	24
50	4	12	24
40	4	12	24
30	5	15	48
20	4	12	48
10	3	10	48
<10	2.5	7.5	48

Modified from Gilbert DN, Bennett, WM. Use of antimicrobial agents in renal failure. Infect Dis Clin North Am. 1989;3:517-531.

Nguồn: Mandell, Douglass, Bennett (2014). Principles and practice of Infectious diseases. 8th edition

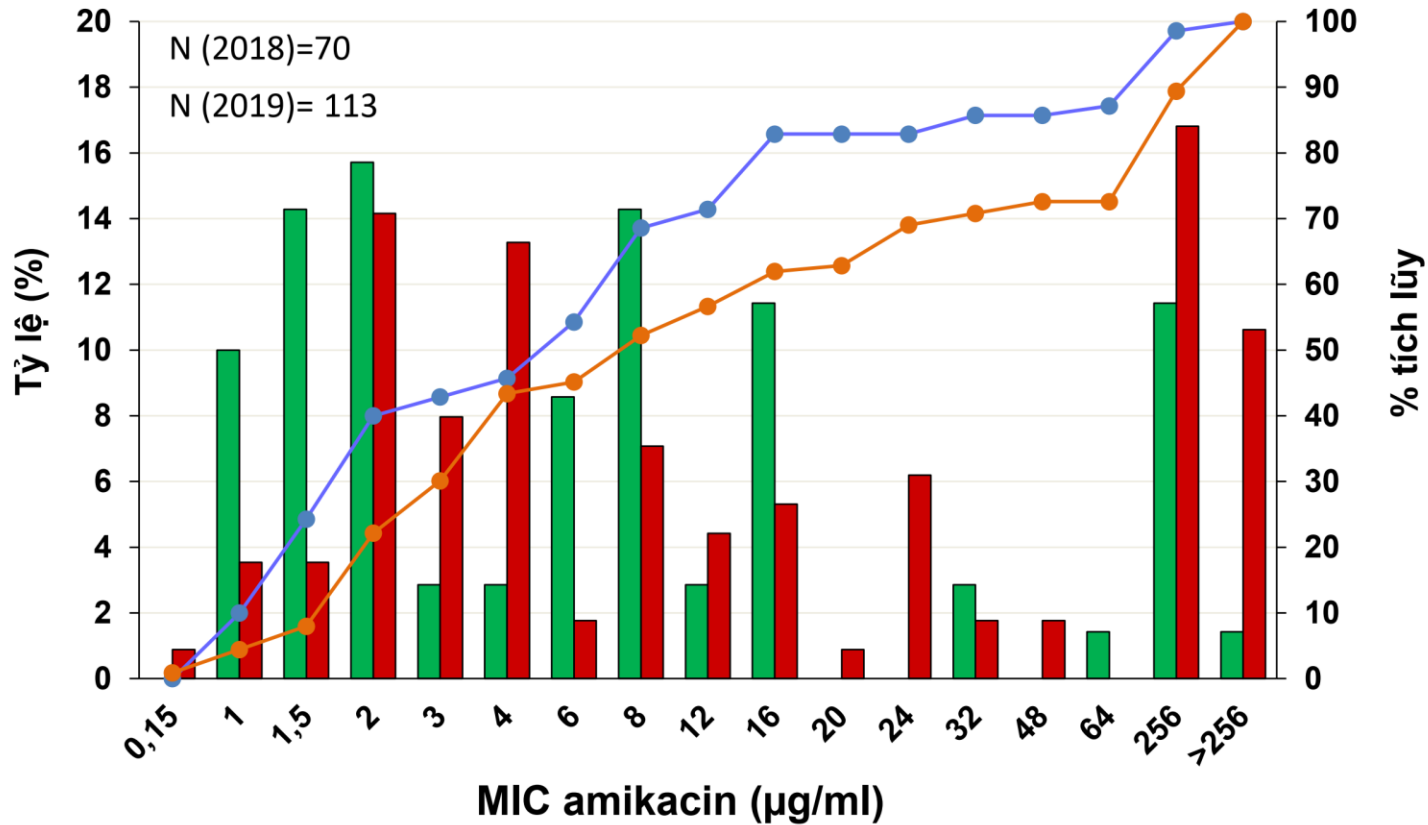
Aminoglycosid trong điều trị CR-KP: cân nhắc chế độ liều cao



Parameter	Group 1 (25 mg/kg/day)	Group 2 (30 mg/kg/day)	Group 3 (15 mg/kg/day)
Creatinine (mg/dL)			
Day 1 (admission)	1.87 ± 1.14	1.76 ± 0.89	1.89 ± 1.19
Day 5	1.7 ± 0.97	1.58 ± 1.10	1.55 ± 0.72
Day 14	1.3 ± 0.82	1.31 ± 0.89	1.2 ± 0.52
24-h CL _{Cr} (mL/min)			
Day 14	85.9 ± 51.8	68.7 ± 30.2	69 ± 35.7
Day 28	95.6 ± 47.4	89.7 ± 26.6	56.4 ± 18.4

Nồng độ amikacin huyết thanh và thay đổi chức năng thận ở các nhóm bệnh nhân dùng 3 mức liều amikacin

Aminoglycosid trong điều trị KPC: cân nhắc chế độ liều cao



■ Tỷ lệ 2018 ■ Tỷ lệ 2019
—●— % tích lũy 2018 —●— % tích lũy 2019

Giá trị MIC	Năm 2018	Năm 2019
MIC 50 ($\mu\text{g/mL}$)	6	8
MIC 90 ($\mu\text{g/mL}$)	256	> 256

Phân bố MIC của amikacin trên các chủng *Klebsiella pneumoniae* phân lập tại khoa HSTC, bệnh viện Bạch mai cho thấy sự cần thiết phải tối ưu liều để tăng hiệu quả điều trị

Giám sát nồng độ thuốc trong máu khi sử dụng liều cao amikacin điều trị nhiễm khuẩn do *K. pneumoniae* đa kháng

K.pneumoniae (+) & có chỉ định amikacin

Chỉ định MIC

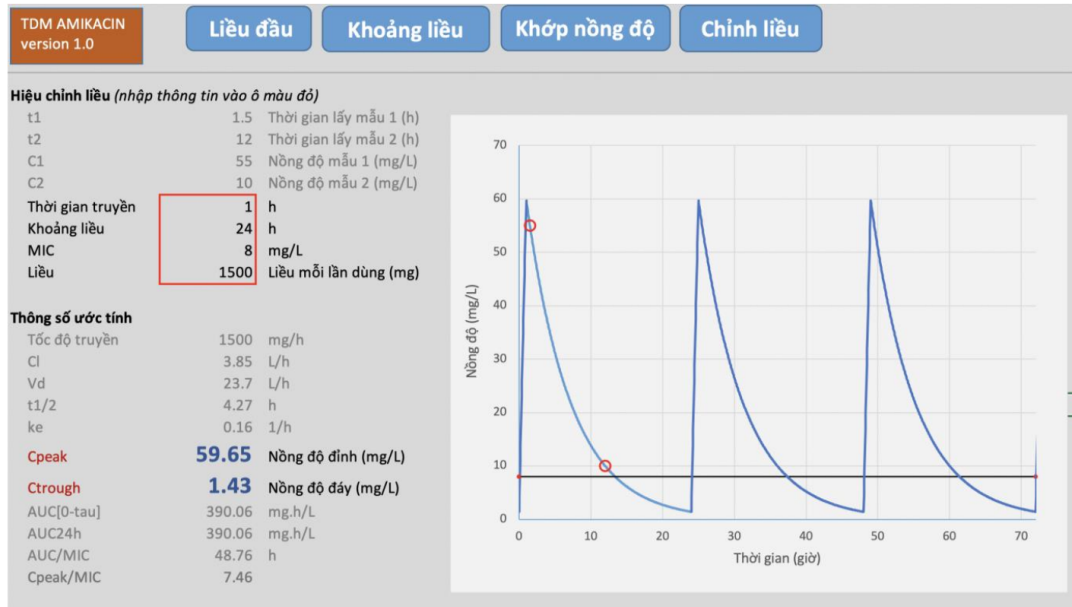
Tính liều đầu amikacin
(30mg/kg)

Truyền tổng liều trong
1 giờ

Đo **Cpeak** sau khi kết thúc
truyền được 0.5 giờ

Đo **Cmid** sau khi kết thúc
truyền được X giờ (theo
MLCT của BN)

Tính liều và khoảng đưa
liều tiếp theo

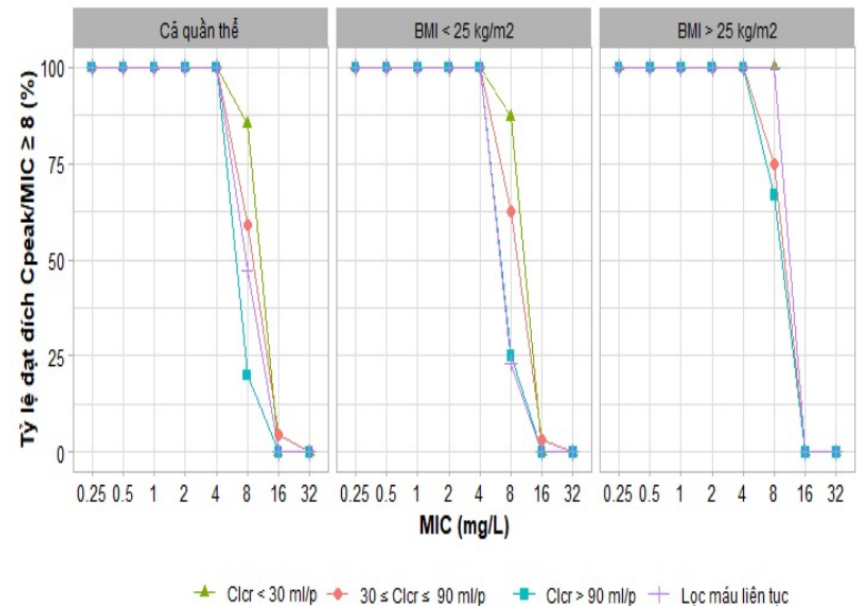


Protocol đang triển khai tại khoa HSTC, bệnh viện Bạch mai

Kết quả giám sát nồng độ thuốc (C_{peak}) với amikacin liều cao (30 mg/kg) trên bệnh nhân nhiễm hoặc nghi ngờ nhiễm *Klebsiella pneumoniae* tại khoa Hồi sức tích cực, bệnh viện Bạch Mai

Đặc điểm	Kết quả (N = 105)
Liều ban đầu (mg)	1500 [1500-1750]
Liều ban đầu theo cân nặng (mg/kg)	30,3 [29,2 – 31,1]
Thời gian truyền (phút)	60,6 ± 6,1
Thời gian sử dụng amikacin (ngày)	5,0 [2,0 – 10,0]
Nồng độ đỉnh	
C _{peak} (mg/L)	67,0 [59,5 – 77,4]
C _{peak} < 45 mg/L	1 (1,0)
45 ≤ C _{peak} ≤ 60 mg/L	28 (26,7)
C _{peak} > 60 mg/L	76 (72,3)

Khả năng đạt đích C_{peak}/MIC



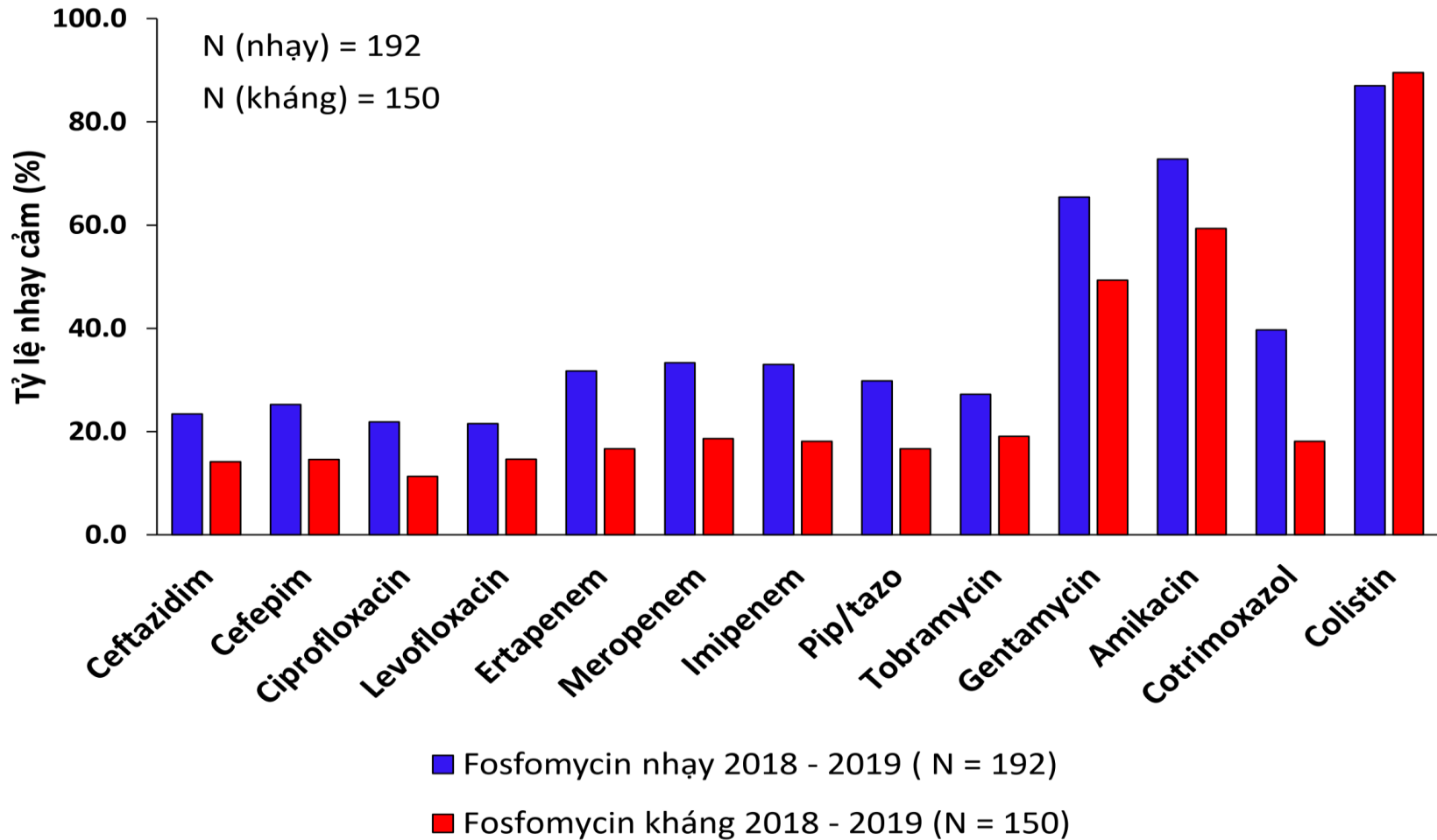
Amikacin (30 mg/kg) kết hợp với TDM: kết quả lâm sàng

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VIÊM PHỔI VÀ NHIỄM KHUẨN HUYẾT DO *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* SỬ DỤNG AMIKACIN CÓ GIÁM SÁT NỒNG ĐỘ TRONG MÁU

Phạm Thị Hồng Phương*, Đặng Quốc Tuấn*

- 42 bệnh nhân, tuổi trung bình 56,1, APACHEII: 16, SOFA: 8, thở máy: 85,7%, viêm phổi, 83,3%, sốc nhiễm khuẩn: 35,7%, MIC amikacin \leq 8: 92,9%
- Tỷ lệ **đáp ứng lâm sàng** hoàn toàn 57,1%, tăng theo thời gian điều trị
- Tỷ lệ xuất hiện **độc tính trên thận**: 38,1%, xuất hiện sau khoảng 6 ngày dùng thuốc, chủ yếu ở giai đoạn nguy cơ
- **Yếu tố ảnh hưởng** đến đáp ứng lâm sàng: APACHE II cao, SOFA cao, thở máy

Tương quan giữa đề kháng fosfomycin và độ nhạy cảm của VK với các kháng sinh khác: chỉ coi fosfomycin là KS dự trữ cuối cùng và chỉ định theo kết quả KSD



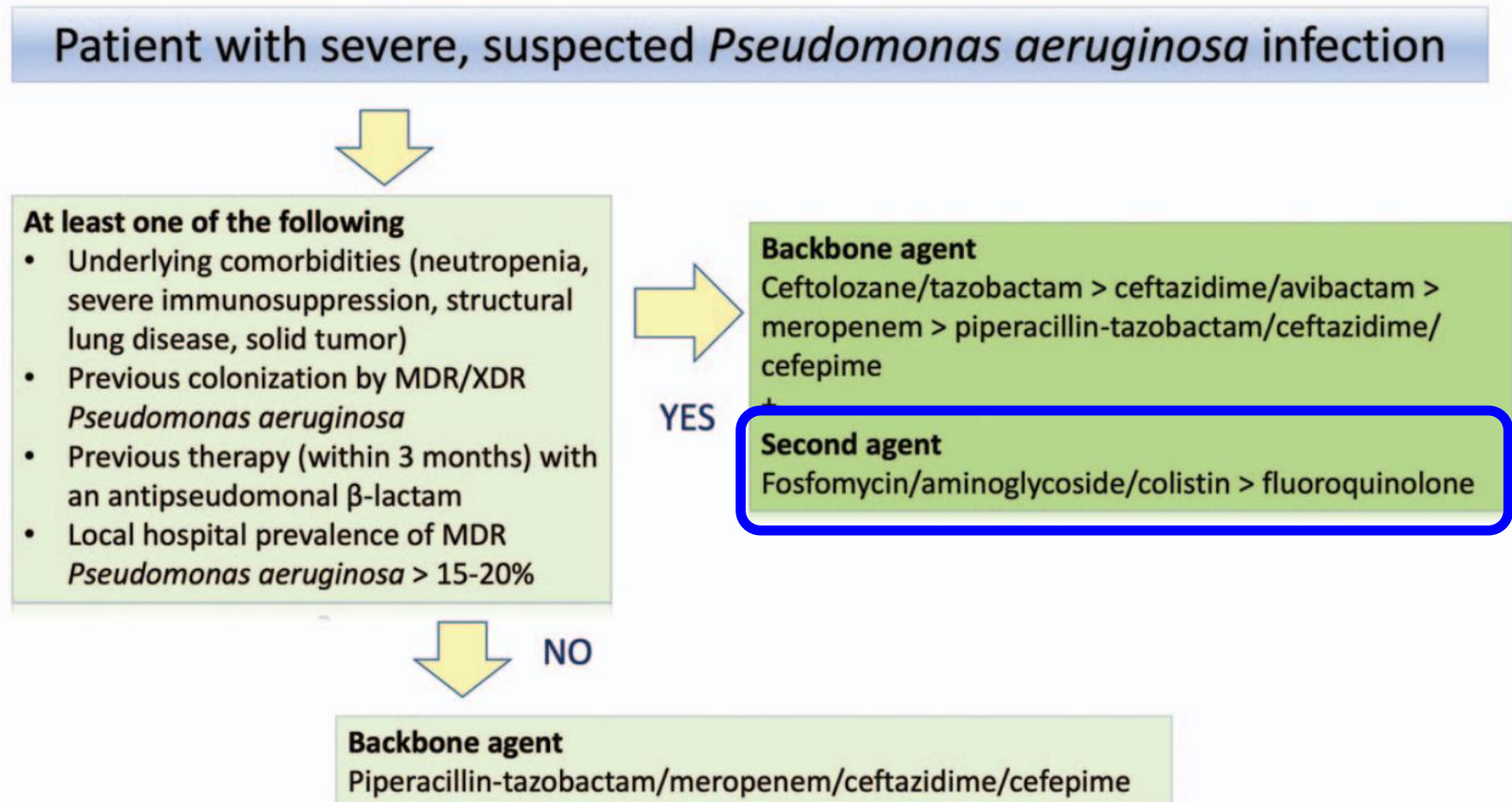
Tỷ lệ nhạy cảm của các kháng sinh trên các chủng *Klebsiella pneumoniae* nhạy cảm và đề kháng fosfomycin: dữ liệu từ Khoa HSTC bệnh viện Bạch mai (tổng kết Ths. Đỗ Thị Hồng Gám, BS Nguyễn Thế Anh, Ths. Nguyễn Thị Tuyền)

Vị trí của FOS trong phác đồ điều trị nhiễm trùng do VK Gram âm kháng thuốc

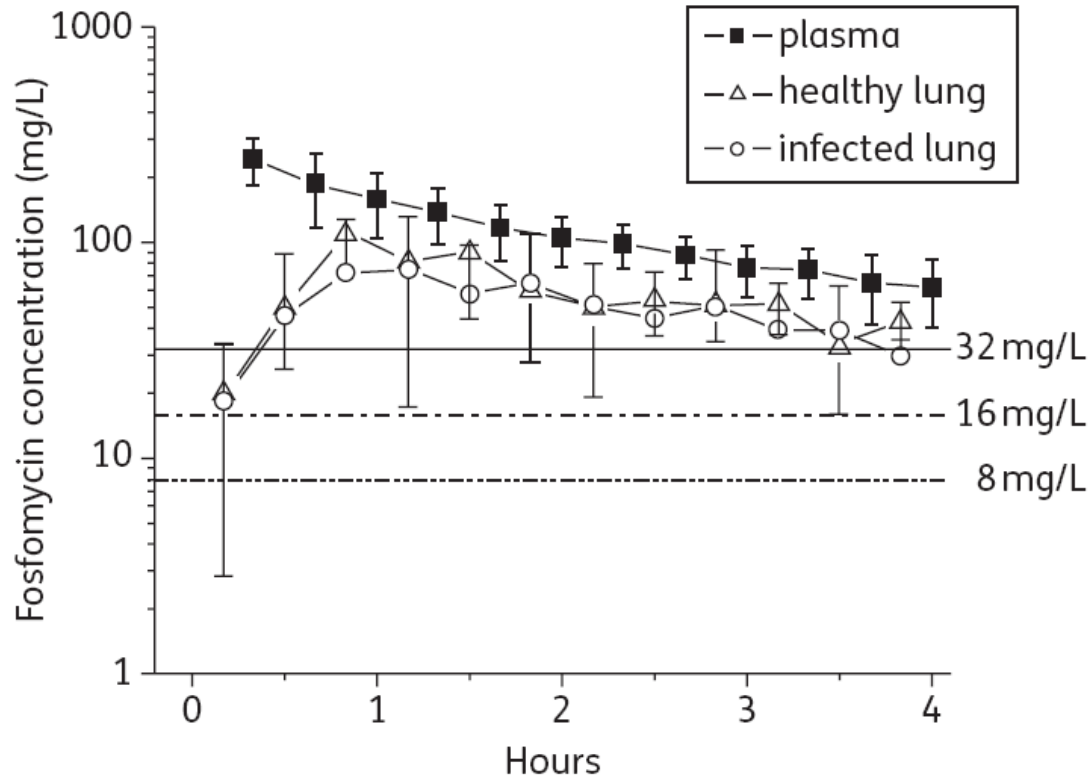
Type of patient/scenario	Potential place in therapy
Patient with stable UTI caused or suspected to be caused by ESBL-PE	Fosfomicin monotherapy as carbapenem-sparing regimen
Critically ill patients with septic shock	Empirical combination therapy in patients at high risk of MDR-GNB and presence of only a few other alternatives for at least one of the suspected causative agents (e.g., ESBL-PE, CRE, CRPA, CRAB) Salvage therapy Combination partner for therapy of problematic/deep seated infection by MDR-GNB
Orthopedic/neurologic ward in presence of proven or suspected MDR-GNB infection	Osteomyelitis/spondylodiscitis/diabetic foot infection Biofilm infection/foreign body infection CNS infection Abscess forming infection

CNS, central nervous system; *CRAB*, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*; *CRE*, carbapenem-resistant Enterobacterales; *CRPA*, carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; *ESBL-PE*, extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales; *UTI*, urinary tract infections.

Vị trí của FOS trong phác đồ điều trị nhiễm trùng do *Pseudomonas aeruginosa* kháng thuốc



Thay đổi dược động học của FOS ở bệnh nhân nặng



Nồng độ FOS trong huyết tương và dịch gian bào tổ chức phổi sau khi truyền FOS (4 g) ở bệnh nhân nặng có sốc nhiễm trùng. Dao động về nồng độ giữa các cá thể lớn \Rightarrow nguy cơ thiếu liều trong nhiễm khuẩn ở BN nặng

Cần nhắc sử dụng chế độ liều cao để cải thiện đáp ứng lâm sàng: fosfomicin

Chỉ định:

- Giới hạn điều trị trong nhiễm trùng nặng do VK nhạy cảm
- Bắt buộc phải phối hợp với các kháng sinh khác (β -lactam, AMG, colistin thường cho tác dụng hiệp đồng) để tránh đề kháng.

Liều dùng: Truyền TM chậm pha trong ít nhất 200 ml dung môi tương hợp

- Người lớn: 100 – 200 mg/kg/24h (8g/24h, 2 lần truyền 4g cách nhau 8 h hoặc 12g/24h, 3 lần truyền 4 g cách nhau 4h). Có thể dùng 16 g trong nhiễm trùng nặng, mỗi lần truyền 4 g trong 4 h.
- Trẻ em: 100-200 mg/kg/24h
- Hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân có $Cl_{cr} < 60$ ml/phút

Clairance de la créatinine (ml/min)

40-60
30-40
20-30
10-20
5-10

Période libre entre deux perfusions (heures)

12
24
36
48
75

Chez l'hémodialysé: une perfusion de 2 g après chaque séance de dialyse.

Cần nhắc sử dụng chế độ liều cao để cải thiện đáp ứng lâm sàng: fosfomicin

European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (2021) 40:1117–1126

<https://doi.org/10.1007/s10096-021-04181-x>

REVIEW



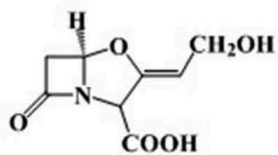
Fosfomicin in continuous or prolonged infusion for systemic bacterial infections: a systematic review of its dosing regimen proposal from in vitro, in vivo and clinical studies

Roberta Maria Antonello¹ · Stefano Di Bella¹ · Alberto Enrico Maraolo² · Roberto Luzzati¹

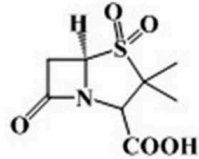
- Tổng kết dữ liệu từ 19 nghiên cứu lâm sàng.
- Chế độ liều 8 g loading (30 min) sau đó 16g-24 g (tối đa 24 g/ngày) là chế độ liều tối ưu điều trị nhiễm khuẩn do VK Gram âm đa kháng ở BN có chức năng thận bình thường
- Cần thêm nghiên cứu trên bệnh nhân suy thận mạn và bệnh nhân có lọc máu

Kháng sinh mới điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm đa kháng: phối hợp betalactam - chất ức chế betalactamase (BL-BLI) được FDA phê duyệt

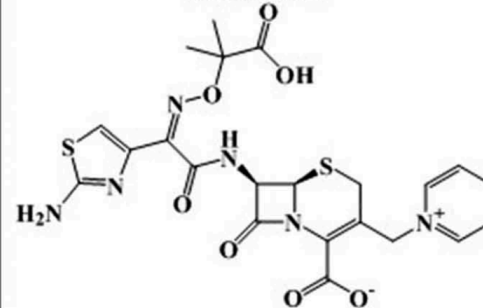
Clavulanic acid



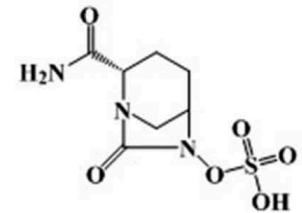
Sulbactam



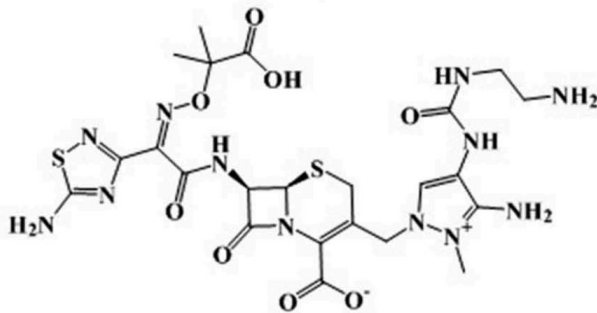
Ceftazidime



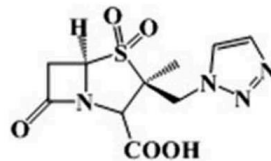
Avibactam



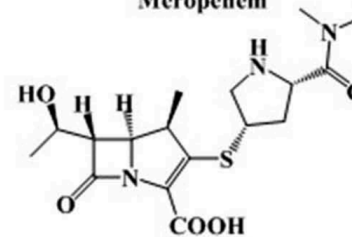
Ceftolozane



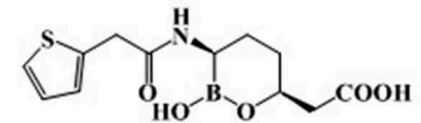
Tazobactam



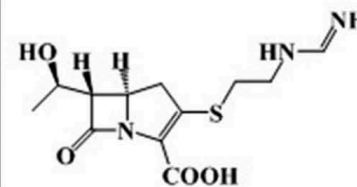
Meropenem



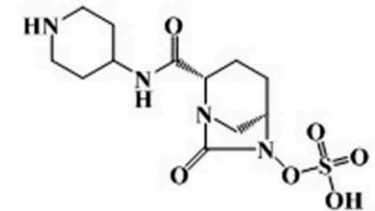
Vaborbactam



Imipenem



Relebactam



Các BL-BLI mới: khác nhau về hoạt tính trên các VK Gram âm đa kháng

New BLBLIs	CPE-KPC	CPE-MBLs	CPE-OXA-48	CRPA (Non-MBL-Producing)	CRAB
Ceftazidime-avibactam	+	-	+	+	-
Imipenem-cilastatin-relebactam	+	-	-	+	-
Meropenem-vaborbactam	+	-	-	-	-
Ceftolozane-tazobactam	-	-	-	+	-
Aztreonam-avibactam	+	+	+	-	-
Cefepime-zidebactam	+	+	+	+	-
Cefepime-taniborbactam	+	+/-	+	+	-
Sulbactam-durlobactam	-	-	-	-	+

+, active; -, not active; Abbreviations: BLBLIs, β -lactam β -lactamase inhibitors; CPE, carbapenemase-producing *Enterobacteriales*; KPC, *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MBLs, metallo- β -lactamases; OXA-48, oxacillinase-48; CRPA, carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; CRAB, carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*.

Chương trình quản lý kháng sinh trong bệnh viện (AMS) với kháng sinh mới

BỘ Y TẾ

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM

Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Số: 5631/QĐ-BYT

Hà Nội, ngày 31 tháng 12 năm 2020

QUYẾT ĐỊNH

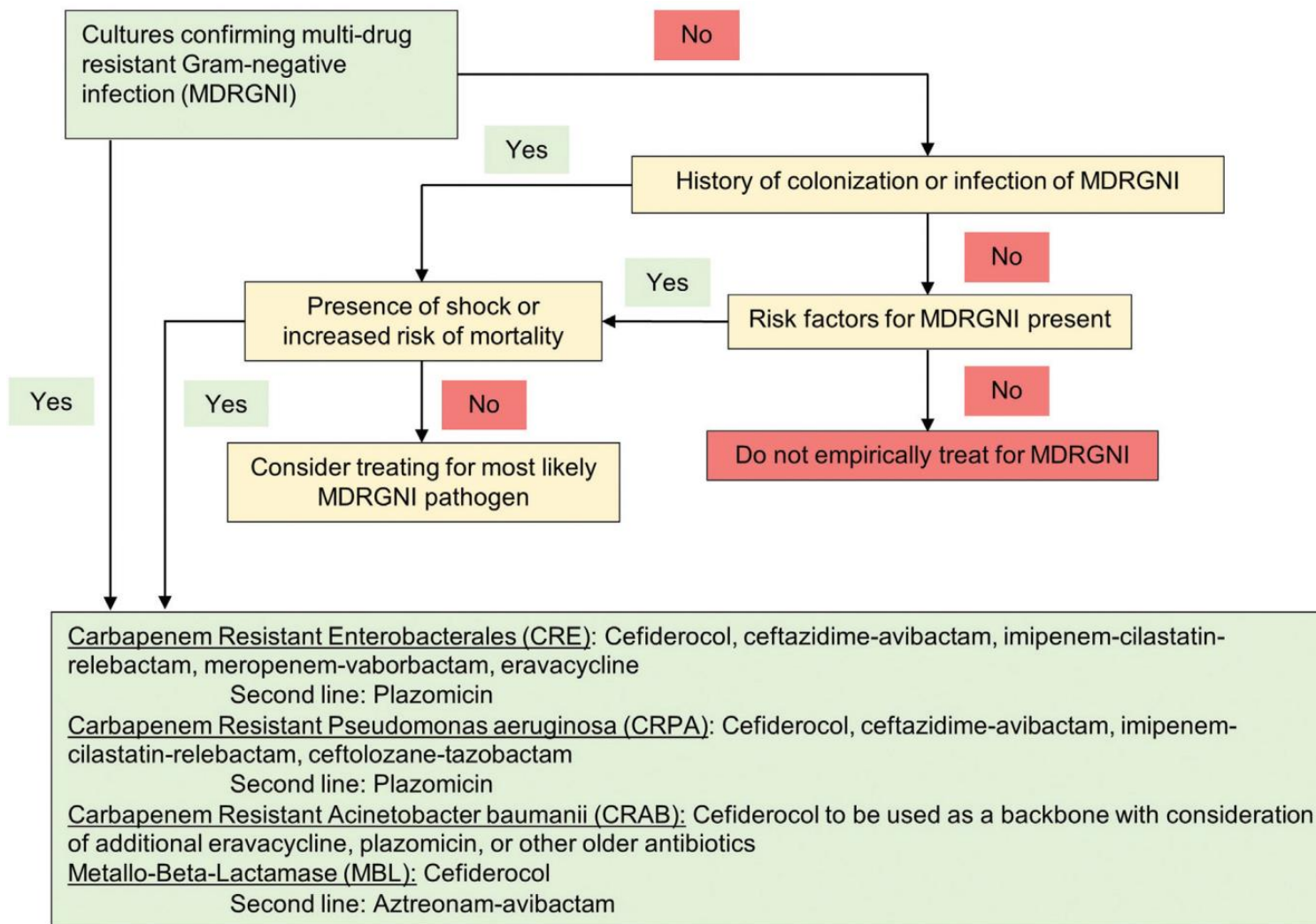
Về việc ban hành tài liệu “Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng
kháng sinh trong bệnh viện”

Tiêu chí đưa kháng sinh vào danh mục

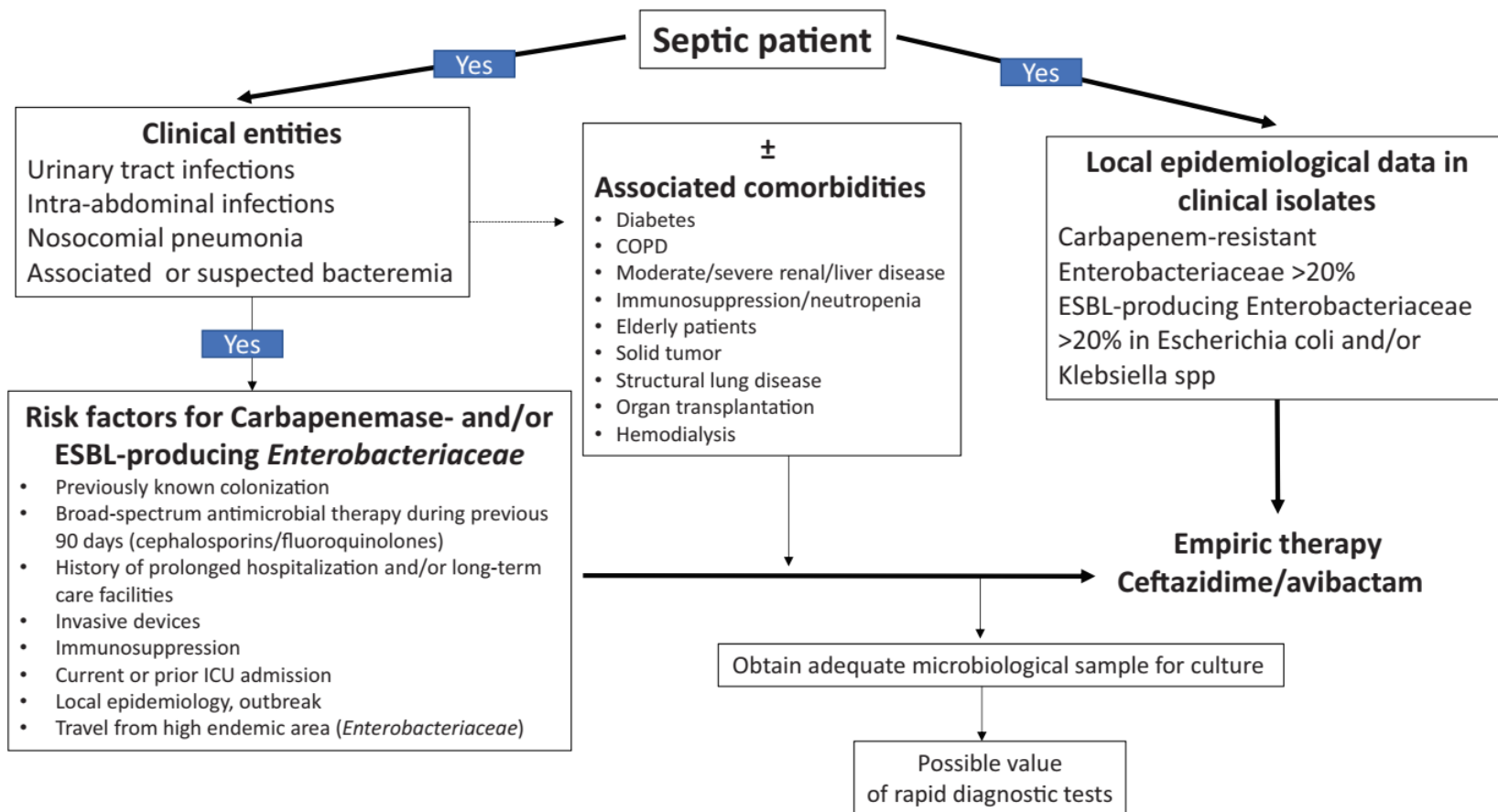
- Kháng sinh điều trị nhiễm khuẩn do **vi sinh vật đa kháng** hoặc **dự trữ** cho các trường hợp không đáp ứng/**thất bại điều trị** với kháng sinh lựa chọn đầu tay
 - **Kháng sinh mới**: ví dụ: ceftolozan/tazobactam; ceftazidim/avibactam cho VK Gram âm đa kháng
 - **Kháng sinh dự trữ hoặc lựa chọn cuối cùng** (last resorts): VK Gram âm đa kháng: colistin, fosfomycin, tigecyclin; VK Gram dương đa kháng: linezolid; *Candida* kháng fluconazol: dẫn chất echinocandin, amphotericin B

Có lộ trình xây dựng và ban hành Hướng dẫn sử dụng thuốc và quy trình duyệt thuốc tại đơn vị

Kháng sinh mới trong điều trị HAP/VAP: phân tầng nguy cơ kháng thuốc



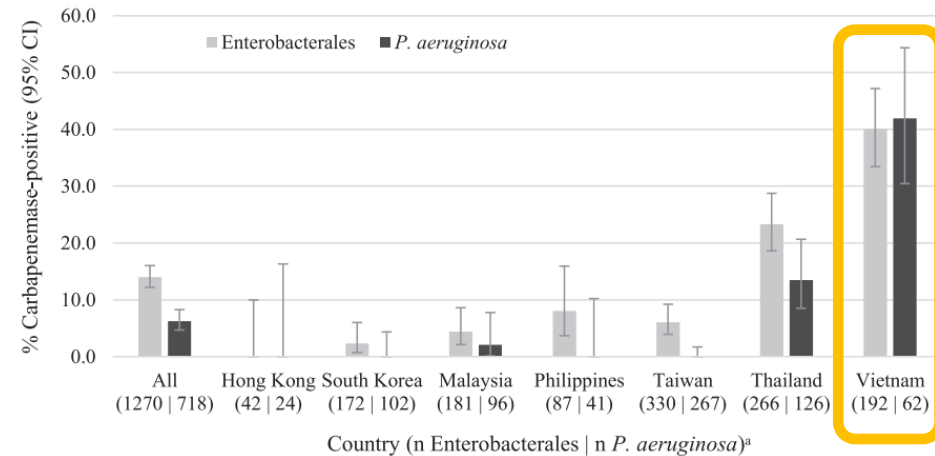
Kháng sinh mới trong điều trị HAP/VAP: phân tầng nguy cơ kháng thuốc



AMS với kháng sinh mới: cần nhắc vi sinh

Dịch tể kháng thuốc trong khu vực và Việt nam

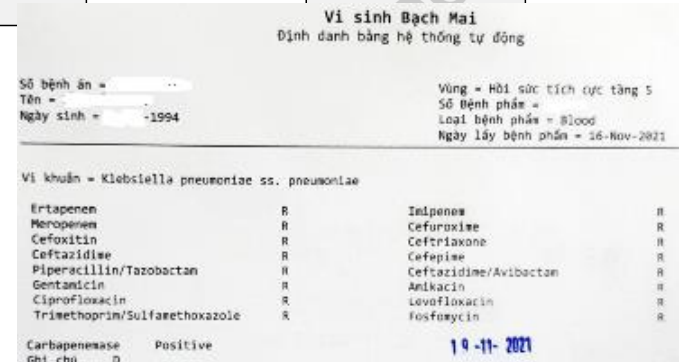
Giám sát độ nhạy cảm và phát hiện kháng thuốc



Recommendation 4.1:

Updated local antibiograms with pathogen-specific susceptibility data should be produced at least annually together with data on antimicrobial use to optimize expert-based recommendations for empirical therapy. First evidence of the importance of the preliminary report.

Strength of recommendation:	STRONG	Certainty of evidence:	MODERATE
-----------------------------	---------------	------------------------	-----------------

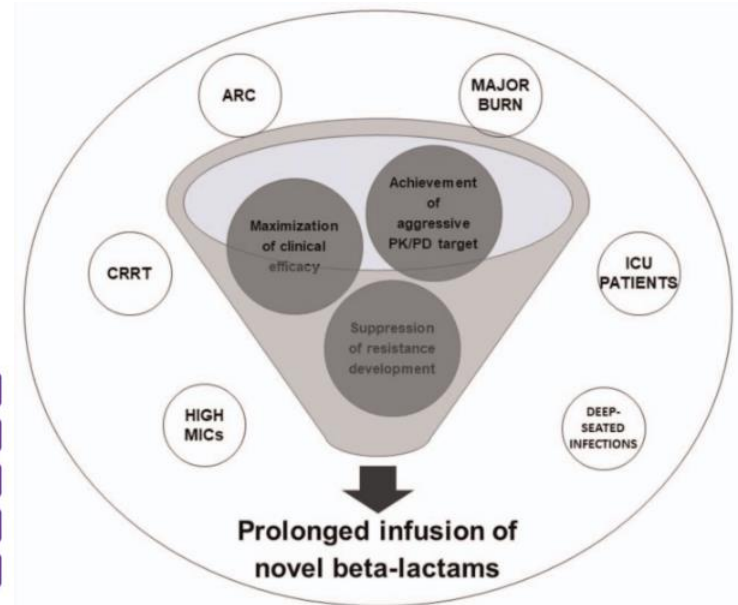
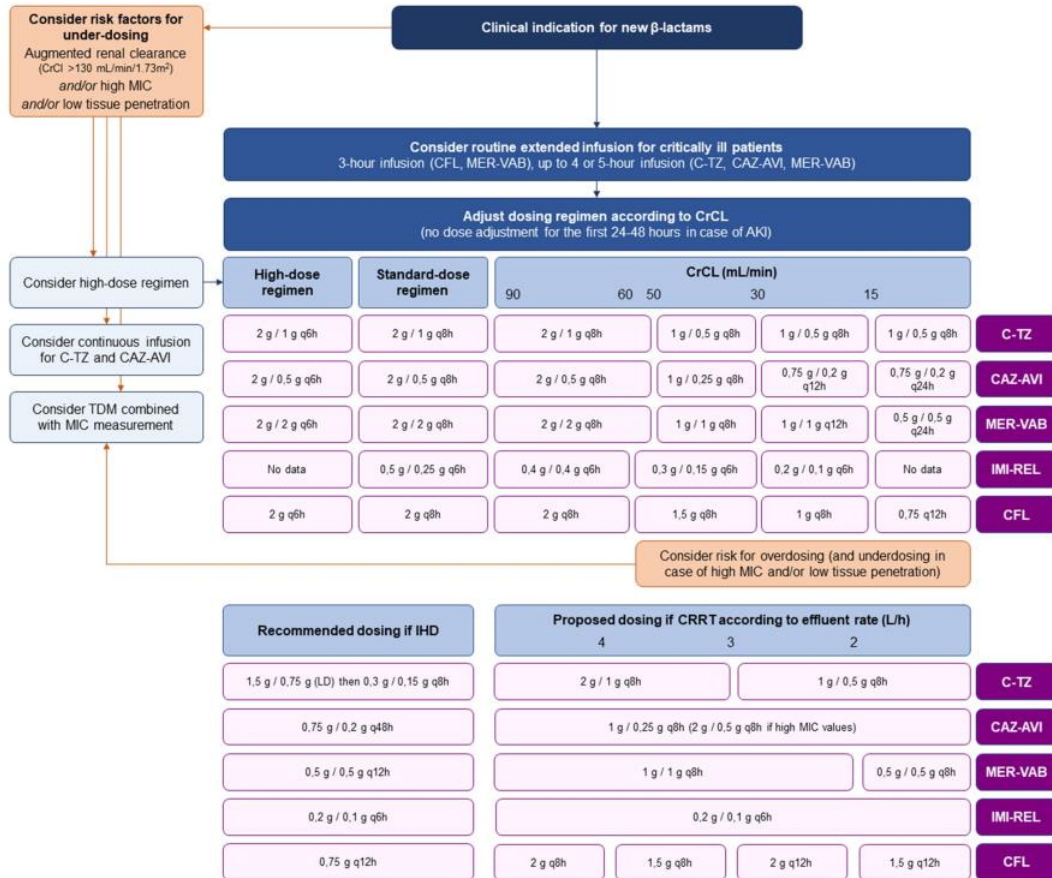


Sự khác biệt giữa về dịch tể carbapenemase của *Enterobacteriaceae* và *P. aeruginosa*: chương trình giám sát SMART 2017-2019 tại ICU 7 nước châu Á

Lob SH et al. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2022; 29: 527-533

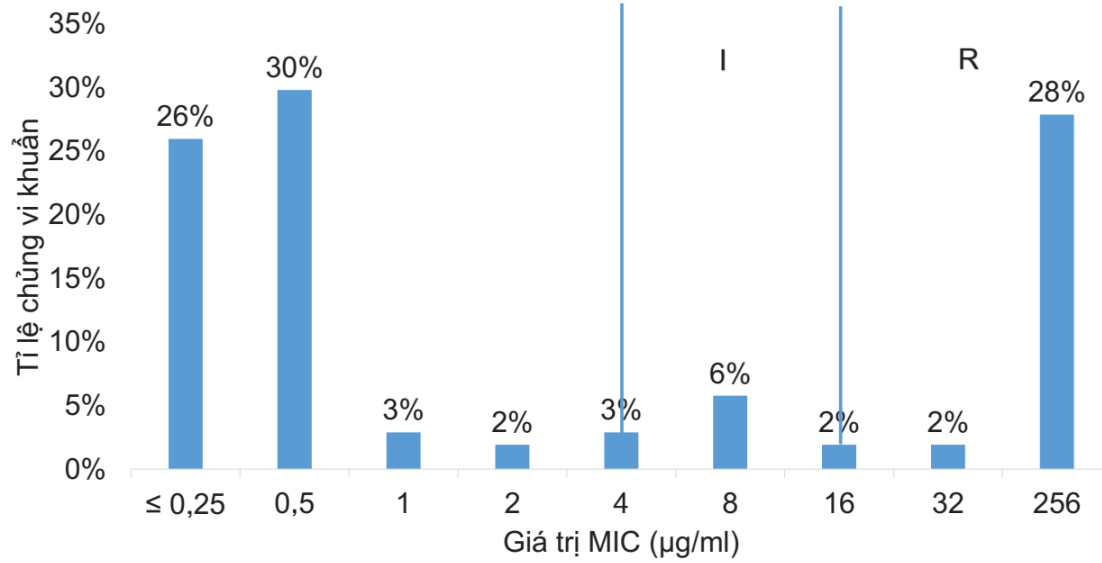
Kiratisin P et al. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2021; 27: 132-141

AMS với kháng sinh mới: cân nhắc Dược lâm sàng với chế độ liều theo PK/PD



Liều khuyến cáo của các kháng sinh mới theo MLCT và lọc máu: ý kiến từ các chuyên gia Hội sức Pháp

AMS với kháng sinh mới: cân nhắc Dược lâm sàng với chế độ liều theo PK/PD



Số bệnh án = 217914817F
 Họ và tên =
 Ngày sinh = 1-Jan-1946
 Giới tính = m

Vùng = Trung tâm Hồi sức tích cực - Tầng 5
 Số Bệnh phẩm = 69222
 Loại bệnh phẩm = Sputum
 Ngày lấy bệnh phẩm = 8-Aug-2023

Vi khuẩn = Pseudomonas aeruginosa

Aztreonam	R	Imipenem	R
Meropenem	R	Ceftazidime	R
Cefepime	R	Piperacillin/Tazobactam	R
<u>Ceftazidime/Avibactam</u>	R	Amikacin	R
Ciprofloxacin	R	Levofloxacin	R
Colistin	I		

Kháng carbapenem Positive
 Ghi chú A

11-08-2023

Ưc chế betalactamase				
Amo+A.clavulanic	20/10	AMC		
Ceftazidime-Avibactam	30/20	CZA		
Ceftolozan+Tazobactam	30/10	C/T	I	6.0
Piper+Tazobactam	100/10	TZP		
Cefoperazol+Sulbac	105	SCF		
LIPOPEPTIDES				
Colistin	10	CS	I	1.0

MIC của *P. aeruginosa* với ceftolozan/tazobactam trên 201 chủng phân lập từ bệnh phẩm dịch ổ bụng, máu, dịch hô hấp, nước tiểu tại bệnh viện Bạch Mai. Cơ sở để tối ưu liều theo MIC

BN nam, 77 tuổi, viêm phổi bệnh viện trên nền đợt cấp COPD, đờm: *P. aeruginosa* toàn kháng, I với colistin (MIC=1), I với ceftolozan/tazobactam (MIC=6). Sử dụng colistin + ceftolozan/tazobactam 9 g/ngày truyền liên tục

Quản lý kháng sinh mới: hướng dẫn sử dụng, phiếu yêu cầu và quy trình duyệt thông qua đặt đơn



HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG CÁC THUỐC KHÁNG SINH ƯU TIÊN QUẢN LÝ

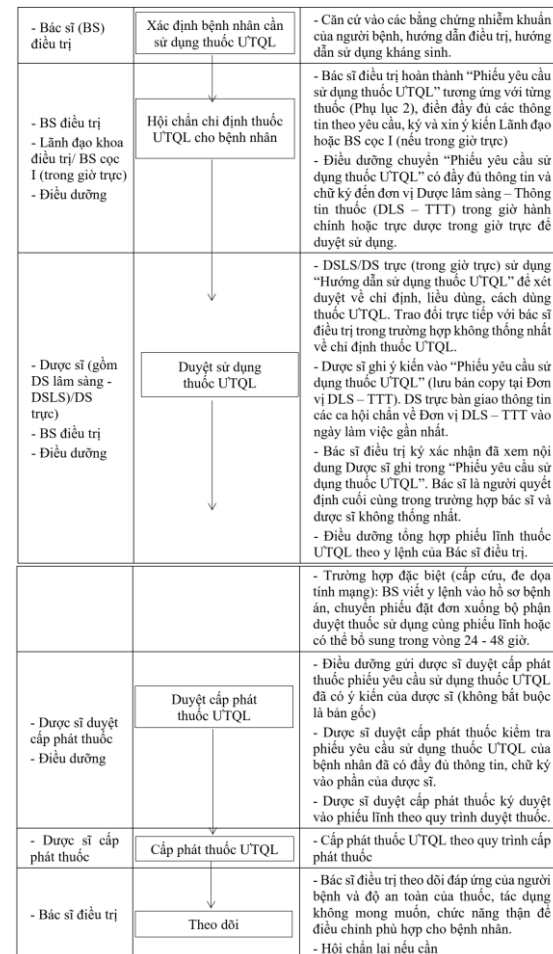
(CEFTAZIDIM/AVIBACTAM, CEFTOLOZAN/TAZOBACTAM,
FOSFOMYCIN TÍNH MẠCH, DAPTOMYCIN)

Dự thảo đã được Hội đồng
Thuốc & Điều trị thông qua,
chờ ban hành

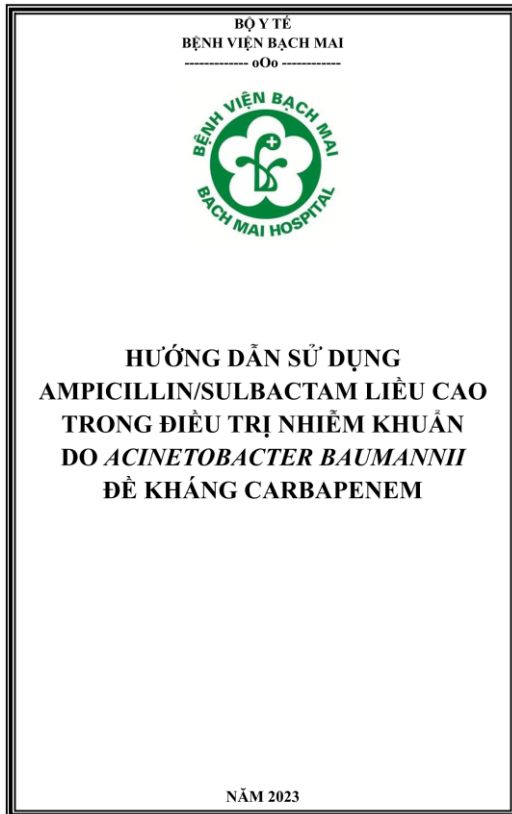
BỆNH VIỆN BẠCH MAI
TT/KHOA Ngàytháng.....năm 20.....

PHIẾU YÊU CẦU SỬ DỤNG KHÁNG SINH CEFTAZIDIM - AVIBACTAM & CEFTOLOZAN - TAZOBACTAM

I. Thông tin chung					
Họ tên BN:		Tuổi:	Mã BA/Giường số:		
Giới tính: nam / nữ	Chiều cao: (cm)	Cân nặng: (kg)	Tiền sử dị ứng:		
Bệnh nhân mắc ít nhất một trong các loại nhiễm khuẩn nặng dưới đây:					
<input type="checkbox"/> NK ổ bụng có biến chứng			<input type="checkbox"/> NK huyết (đường vào):.....		
<input type="checkbox"/> NK tiết niệu phức tạp			<input type="checkbox"/> Nhiễm khuẩn khác:.....		
<input type="checkbox"/> VP bệnh viện / VP thở máy					
Xét nghiệm cận lâm sàng (gần nhất), ngày:.....					
Bạch cầu:.....BCTT					
(%):.....PCT/CRP:.....Creatinin:.....CICr:.....ml/ph					
Lọc máu: <input type="checkbox"/> Ngắt quãng <input type="checkbox"/> Liên tục					
II. Chỉ định kháng sinh trong điều trị: <input type="checkbox"/> Theo căn nguyên vi khuẩn <input type="checkbox"/> Theo kinh nghiệm					
1. Điều trị theo căn nguyên vi khuẩn					
Loại vi khuẩn	Bệnh phẩm	Ngày lấy/trả kết quả	Kháng sinh đồ		MIC (nếu có)
<input type="checkbox"/> Enterobacteriaceae (E.coli, K.pneumoniae)			Ceftazidim	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> S	
			Piperacillin/tazobactam	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> S	
			Imipenem	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> S	
			Meropenem	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> S	
<input type="checkbox"/> Pseudomonas			Amikacin	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> S	
			Gentamycin	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> S	
<input type="checkbox"/> VK khác:			Fosfomycin	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> S	
			Colistin	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> S	
			Tigecyclin	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> S	
			Ceftazidim/avibactam	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> S	
			Ceftolozan/tazobactam	<input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> S	
2. Điều trị theo kinh nghiệm					
<input type="checkbox"/> Nghi ngờ nhiễm VK gram âm đa kháng/kháng thuốc khó điều trị không/kém đáp ứng với carbapenem					
<input type="checkbox"/> Kháng sinh lựa chọn ưu tiên không có trong danh mục kê đơn hoặc không phù hợp để điều trị					
3. Lý do khác (chỉ định theo ý kiến HC toàn viện): <input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không					
III. Kháng sinh đã/dang điều trị:					
Tên thuốc	Liều dùng	Số ngày sử dụng	Tên thuốc	Liều dùng	Số ngày sử dụng
IV. Kháng sinh hội chẩn: <input type="checkbox"/> Ceftazidim - avibactam <input type="checkbox"/> Cefzolozan - tazobactam					
Liều dùng					
Cách pha, truyền					
Bác sĩ điều trị (kỳ, họ tên)			Lãnh đạo đơn vị (kỳ, họ tên)		
V. Ý kiến của Dược sĩ hoặc Ban quản lý sử dụng kháng sinh/kháng nấm					
Thông nhất sử dụng thuốc như trên			<input type="checkbox"/> Có <input type="checkbox"/> Không		
Ý kiến khác:					
Bác sĩ điều trị (kỳ, họ tên)			Dược sĩ lâm sàng hoặc thành viên BQL sử dụng kháng sinh (kỳ, họ tên)		



Quản lý áp dụng cả với phác đồ mới cho kháng sinh cũ: hướng dẫn sử dụng, phiếu yêu cầu và quy trình duyệt thông qua đặt đơn



Dự thảo đã được Hội đồng
Thuốc & Điều trị thông qua,
chờ ban hành

II. CHỈ ĐỊNH

Ampicillin/sulbactam liều cao được chỉ định điều trị theo kết quả vi sinh các nhiễm khuẩn do *Acinetobacter baumannii*, có kết quả kháng sinh đồ đã đề kháng kháng sinh carbapenem và không phụ thuộc vào độ nhạy cảm của chủng phân lập với ampicillin/sulbactam.

Không sử dụng ampicillin/sulbactam đơn độc điều trị nhiễm khuẩn do CRAB.

Lưu ý: Ampicillin/sulbactam liều cao **chỉ được khuyến cáo** trong điều trị nhiễm khuẩn do *Acinetobacter baumannii* kháng carbapenem. Không sử dụng phác đồ này cho các trường hợp khác hoặc khi chưa có bằng chứng vi sinh.

Liều cho bệnh nhân chức năng gan thận bình thường:

Liều thông thường: 6-9g/ngày (liều tính theo sulbactam)

Liều dùng	Khuyến cáo
Ampicillin/sulbactam 6g/ngày (liều tính theo sulbactam)	<i>Acinetobacter baumannii</i> còn nhạy cảm với ampicillin/sulbactam hoặc nếu bệnh nhân không dung nạp với chế độ liều 9g/ngày (liều tính theo sulbactam)
Ampicillin/sulbactam 9g/ngày (liều tính theo sulbactam)	Không có kết quả kháng sinh đồ với ampicillin/sulbactam hoặc chủng <i>Acinetobacter baumannii</i> phân lập đã đề kháng với ampicillin/sulbactam

Liều tối đa: 12g/ngày (liều tính theo sulbactam. **Lưu ý 1 lọ ampicillin/sulbactam 1,5 g có chứa 0,5 g sulbactam.**

Ca lâm sàng

- Bệnh nhân nam 62 tuổi vào viện vì khó thở
- Tiền sử:
 - COPD phát hiện cách 1 năm điều trị bằng khí dung
 - ĐTĐ 5 năm điều trị bằng insulin
- Bệnh sử:
 - Cách vào viện 2 ngày, bệnh nhân xuất hiện ho nhiều kèm theo khạc đờm xanh, bệnh nhân khó thở, không sốt, đại tiểu tiện bình thường tự điều trị bằng khí dung tại nhà. Ngày hôm sau, bệnh nhân khó thở nhiều còn ho nhiều, ho khạc đờm tăng, đờm xanh vào BVNTTTW, chẩn đoán: viêm phổi – ĐTĐ điều trị kháng sinh Imipenem & ciprofloxacin, đến chiều cùng ngày bệnh nhân xuất hiện lơ mơ khí máu pH 7.058 Pco2 177 Po2 199 HCO3 54, đặt ống nội khí quản, chụp CT sọ không phát hiện bất thường -> BVBM

Ca lâm sàng

- Khám vào viện
 - Bệnh nhân an thần, thở máy
 - Da khô, niêm mạc hồng
 - Nhiệt độ 36,5 độ C; BC 13.3 , BCTT 80.2%
 - Phổi giảm thông khí 2 bên; Ran nổ 2 đáy phổi; Đờm đục
 - Tim nhịp đều tần số 98l/p; Huyết áp 120/80mmHg; Không có tiếng thổi; Mạch đảo 5mmHg
 - Bụng mềm, không chướng; Gan lách không sờ thấy

Ca lâm sàng

- Chẩn đoán: Sốc nhiễm khuẩn - Viêm phổi - Đợt cấp COPD
- Thuốc điều trị
 - Kháng sinh: Piperacilin/tazobactam 4,5g q6h + levofloxacin 750 mg q24h
 - Truyền dịch: Natri clorid 0.9%
 - Vận mạch: Noradrenalin
 - An thần/giảm đau: Midazolam + fentanyl
 - Giãn phế quản: Salbutamol
 - Hạ đường máu: Insulin

Ca lâm sàng

- Ngày thứ 5 điều trị, bệnh nhân xuất hiện sốt cao liên tục 39.2 độ C; PCT tăng: 0.13 -> 1.91 -> 2.09 -> 3.05 (ng/mL)
- X-quang phổi: đám mờ thùy giữa phổi phải
- Đờm nhiều, đục
- DPQ: *K. pneumoniae*
- KSD: MIC imipenem 3; meropenem 3; amikacin 8; colistin 0.125 µg/ml -> Đổi kháng sinh: Fosfomycin 4 g q8h + amikacin

Ngày sinh = 1-Jan-1977
Giới tính = M
Loại bệnh phẩm = Tracheal

Vi khuẩn = *Klebsiella pneumoniae* ss. *pneumoniae*

Ertapenem	R	Imipenem	R
Meropenem	R	Cefuroxime	R
Ceftriaxone	R	Cefepime	R
Ceftazidime	R	Ceftazidime/Avibactam	S
Piperacillin/Tazobactam	R	Gentamicin	R
Amikacin	S	Ciprofloxacin	R
Levofloxacin	R	Trimethoprim/Sulfamethoxazole	R
Fosfomycin	S		

TDM Amikacin

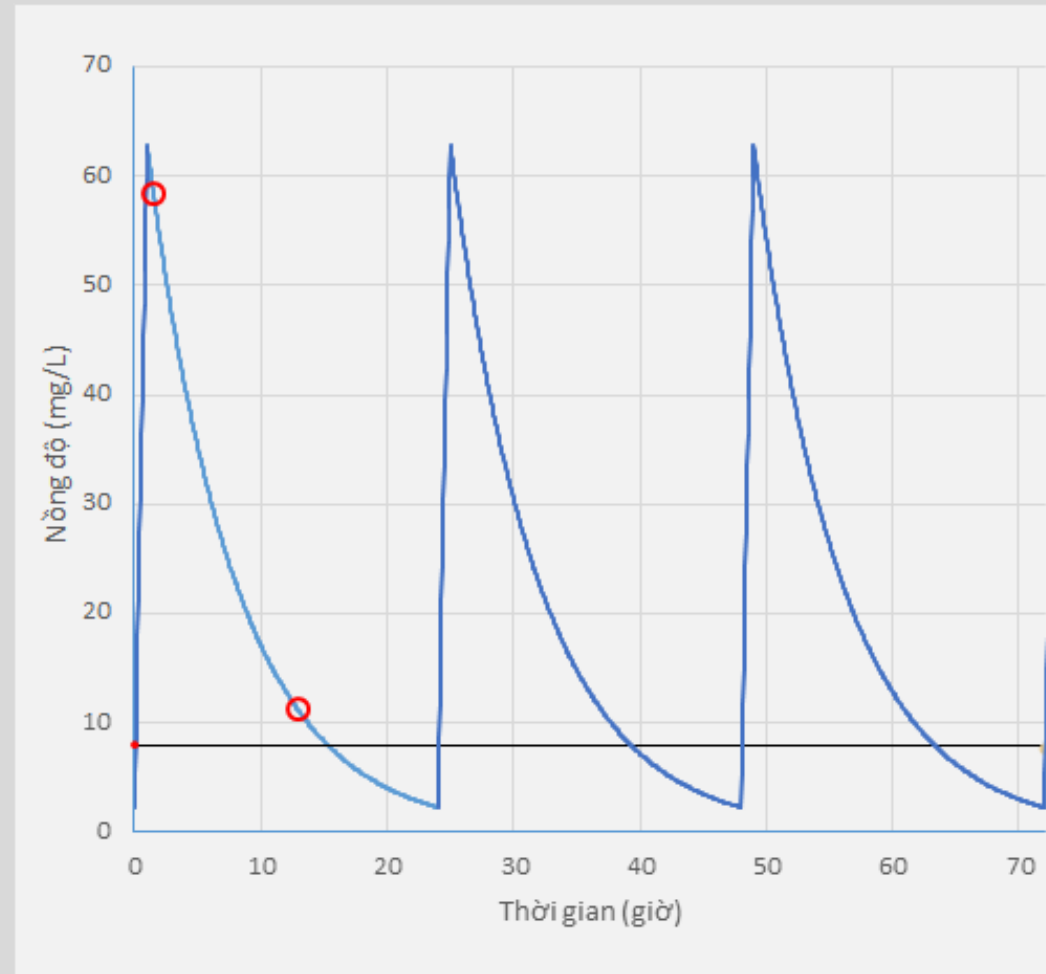
- Bn 62 tuổi, 63kg, 167 cm, creatinin huyết thanh 86 $\mu\text{mol/L}$; MLCT ước tính 70 ml/phút
- Amikacin: Liều dùng 2000mg pha truyền trong 60 phút
- Sau 30 phút kết thúc truyền -> Nồng độ 1: 58.4 mg/L
- Sau 13 giờ từ khi truyền -> Nồng độ 2: 11.1 mg/L
 - > Nồng độ đáy ước tính: 2.27 mg/L
 - > Xác định quãng đưa liều: 24 giờ

Tính các thông số Dược động học của amikacin từ dữ liệu đo nồng độ

Nhập thông tin về liều amikacin đã dùng và nồng độ đo được

t1	1,5	Thời gian lấy mẫu 1 (h)
t2	13	Thời gian lấy mẫu 2 (h)
C1	58,4	Nồng độ mẫu 1 (mg/L)
C2	11,1	Nồng độ mẫu 2 (mg/L)
Thời gian truyền	1	h
Khoảng liều	24	h
MIC	8	mg/L
Liều	2000	Liều mỗi lần dùng (mg)

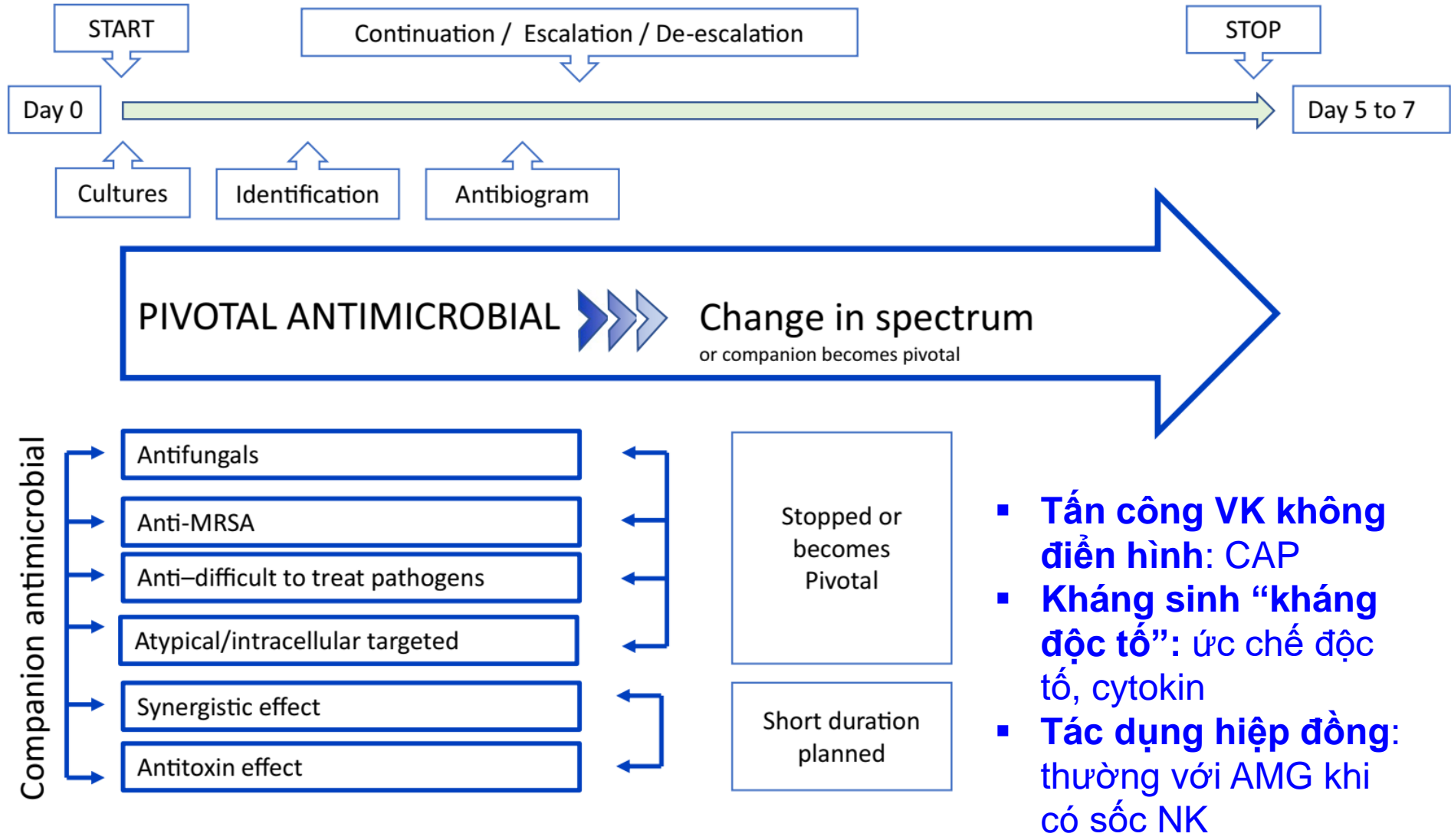
Tốc độ truyền	2000	mg/h
Cl	4,42	L/h
Vd	30,6	L/h
t1/2	4,80	h
ke	0,14	1/h
Cpeak	62,77	Nồng độ đỉnh (mg/L)
Ctrough	2,27	Nồng độ đáy (mg/L)
AUC[0-tau]	452,5	mg.h/L
AUC24h	452,5	mg.h/L
AUC/MIC	56,6	h
Cpeak/MIC	7,8	



Tóm tắt điều trị

- Bệnh nhân được chuyển tuyến tỉnh trong tình trạng thuyên giảm sau 12 ngày điều trị
 - Bệnh nhân thở máy VCV: Vt: 500, f: 16, Fi: 40, PEEP: 5
 - Nhiều đờm đục qua nội khí quản, phổi thông khí giảm hai bên, ran nổ hai đáy
 - Nhịp tim đều, tần số: 90 l/ph, HA: 110/70 mmHg
 - Bệnh nhân tỉnh; G 15đ; Không liệt tứ chi; Gáy mềm; Tmax: 38 độ C
 - Bụng mềm, chướng hơi
 - Da niêm mạc hồng, không xuất huyết dưới da và niêm mạc
 - HC/Hb/Hct: 4.96/128/46.2; TC: 278
 - BC/BCTT/Lym: 12.5/89.7/5.6; Procalcitonin 0.71
 - Ure/creatinin: 7.1/76; Tiểu: 2300ml/24h; MLCT: 84.5 ml/p
 - AST/ALT: 55/67

Sử dụng kháng sinh hợp lý trong ICU: start smart, then focus



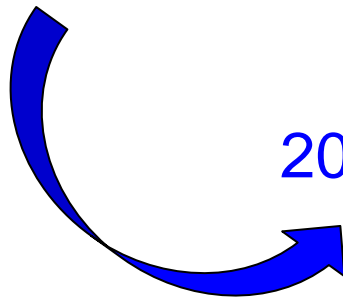
Kết luận

- Dịch tễ kháng thuốc trong viêm phổi bệnh viện/viêm phổi thở máy diễn biến phức tạp. Cần có phác đồ kháng sinh phù hợp để điều trị VK Gram âm đa kháng thuốc.
- Thay đổi sinh lý bệnh ở BN nặng ảnh hưởng lớn đến Dược động học kháng sinh, làm giảm hiệu quả điều trị kháng sinh
- Áp dụng PK/PD trong sử dụng và chế độ liều của kháng sinh: cân nhắc liều nạp, ưu tiên sử dụng liều cao, chế độ liều truyền liên tục/kéo dài hoặc rút ngắn khoảng cách, phối hợp kháng sinh đưa liều để tăng hiệu quả điều trị
- Điều chỉnh kịp thời phác đồ kháng sinh theo đáp ứng lâm sàng, kết quả vi sinh.
- Đảm bảo 4 D: right drug, right dose, right duration và right de-escalation (theo dõi và xuống thang)



Thông điệp tuần lễ
“Tăng cường nhận
thức về kháng thuốc”
từ Tổ chức Y tế Thế giới
(WHO)

2011



2021



Antibiotics
Antivirals
Antifungals
Antiparasitics