

2022

Phương pháp truyền kéo dài kháng sinh beta-lactam



Bs. Nguyễn Hoàng Lộc

Dịch từ UpToDate

6/25/2022

Prolonged infusions of beta-lactam antibiotics

Authors: Rebekah Moehring, MD, MPH, Christina Sarubbi, PharmD, BCPS

Section Editor: David C Hooper, MD

Deputy Editor: Keri K Hall, MD, MS

Contributor Disclosures

All topics are updated as new evidence becomes available and our peer review process is complete.

Literature review current through: May 2022. | This topic last updated: Jun 23, 2021.

GIỚI THIỆU

Kháng sinh thuộc nhóm beta-lactam được chứng minh là kháng sinh mà hiệu quả diệt khuẩn phụ thuộc thời gian. Việc truyền kéo dài sẽ giúp đạt được hiệu quả huyết động của thuốc nhiều hơn so với truyền trong thời gian ngắn. Do đó, chiến lược truyền kéo dài sẽ giúp cải thiện điều trị thành công trên lâm sàng, đặc biệt khi vi khuẩn gây bệnh được biết có nồng độ ức chế tối thiểu cao hơn (MIC). Chiến lược truyền kéo dài có thể bao gồm cả truyền liên tục (toàn bộ liều) hoặc truyền mở rộng (2-4 giờ).

Nền tảng dược lý

Kháng sinh nhóm beta lactam tiêu diệt vi khuẩn bằng cơ chế bất hoạt một enzyme trong chuỗi tạo thành thành tế bào vi khuẩn, các thuốc khác nhau có thời gian bán hủy khác nhau nhưng nhìn chung tất cả chúng đều được chứng minh là kháng sinh phụ thuộc thời gian. Điều này tối quan trọng trong việc điều chỉnh thời gian để đạt hiệu quả diệt trừ vi khuẩn và đáp ứng lâm sàng. Nó hoàn toàn khác với các kháng sinh thuộc nhóm khác mà hiệu quả lại phụ thuộc nồng độ và hiệu quả hậu kháng sinh như nhóm aminoglycoside.

Hiệu quả diệt khuẩn sẽ đạt được khi nồng độ thuốc tự do vượt qua MIC của mầm bệnh

khoảng tầm 4-6 lần cho 40-60% thời gian liều. Mục tiêu tối ưu cho %fT >MIC lệ thuộc vào từng betalactam chuyên biệt (bảng 1). Việc tối đa thời gian tiếp xúc kháng sinh có thể đạt được bằng 3 cách sau: tăng liều, rút ngắn khoảng thời gian giữa 2 liều, hoặc truyền kéo dài. Việc truyền kéo dài betalactam có thể thực hiện bằng cách truyền liên tục tổng liều hoặc truyền qua 2-4 giờ, điều này xung đột với cách truyền cổ điển, tức là truyền chỉ qua từ 30-60 phút.

Nguyên lý

Mặc dù được đánh giá cao, nhưng các nghiên cứu kiểm chứng ngẫu nhiên cho cách truyền kéo dài hiện tại không có. Các nguyên lý cho cách truyền này một phần giả định dựa vào dược động học của thuốc, và một vài bằng chứng trên các nghiên cứu thuộc thể loại quan sát.

Lợi ích lâm sàng

Các dữ liệu lâm sàng hiện nay, cho thấy cách truyền kéo dài cho thấy hiệu quả ít nhất là tương đương với các truyền thông, và trong các tình huống bệnh nguy kịch thì nó cho thấy hiệu quả hơn so với các truyền thông. Các nghiên cứu sẽ được nói thêm bên dưới bài.

Lợi ích về dược học

Ít các bệnh nguyên nhạy – Việc tăng khả năng kháng thuốc cũng như tăng MIC của vi khuẩn đồng thời là qua 10 năm vừa qua không có nhiều kháng sinh mới được tìm ra đã bắt buộc các bác sĩ phải tìm cách để tối đa hóa việc sử dụng kháng sinh beta lactam để đạt được hiệu quả tối ưu trên lâm sàng. Các diện thức về dược lực học đã chứng minh rằng các bệnh nhân nhiễm các bệnh nguyên có MIC cao nhưng vẫn còn nhạy với betalactam sẽ thu được nhiều ích lợi khi sử dụng phương pháp truyền kéo dài.

Bệnh nhân với các đặc điểm dược động học thay đổi

Các bệnh nhân với bệnh nguy kịch hoặc còn trẻ, bệnh nhân có bệnh xơ hóa, bệnh ác tính hoặc bệnh nhân béo phì, có thể có độ thanh thải creatinine > 120 mL/phút. Các bệnh nhân nặng cũng có thể có các thay đổi về dược động của thuốc như độ thanh thải thuốc, độ phân bố dịch, cân bằng dịch bất thường hoặc có thể thay đổi về động gắn kết protein. Việc đạt được nồng độ thuốc trong huyết thanh của các nhóm bệnh nhân này là một thách thức lớn thật sự, sử dụng liều cao hơn và truyền kéo dài có thể là cách tiếp cận hợp lý theo dược học trên nhóm bệnh nhân này.

Nghiên cứu DALI (The Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients) đã được thực hiện để đánh giá liệu rằng liều beta lactam đạt nồng độ trên các bệnh nhân nặng có liên quan đến thuốc sẽ tác dụng tối đa hay không và liệu rằng việc đạt được nồng độ mục tiêu có liên quan đến kết quả lâm sàng hay không. Nghiên cứu bao gồm 248 bệnh nhân sử dụng

các betalactam khác nhau để điều trị một nhiễm trùng nào đó. Độ nặng của bệnh trong mẫu nghiên cứu này khá cao (APACHE II điểm số 18). 33% các bệnh nhân được điều trị bằng cách truyền kéo dài. Các bệnh nhân truyền kéo dài cho thấy đạt được hiệu quả dược lực cao hơn nhóm truyền thống (93% so với 80%)

Nghiên cứu tại một trung tâm khác gồm 52 bệnh nhân ICU, điều trị bằng piperacillin-tazobactam với viêm phổi nặng cũng cho thấy đạt được các mục tiêu điều trị khi truyền kéo dài, mặc dù họ không chứng minh được có sự khác biệt về kết cục lâm sàng. Các nghiên cứu này đã cho thấy một điều rằng các bệnh nhân nặng sẽ có sự thay đổi về nồng độ thuốc trong huyết thanh, và việc truyền kéo dài có thể hỗ trợ giúp đạt được mục tiêu dược lực của thuốc.

Độ an toàn khi truyền kéo dài

Việc truyền kéo dài sẽ duy trì một nồng độ thuốc trong huyết thanh và trong mô cao hơn hẳn so với cách truyền cổ điển (ngắt quãng), mà có thể làm bùng lên các vấn đề nan giải trong đó có ngộ độc thuốc. Dĩ nhiên, nhìn chung các thuốc beta lactam sẽ dung nạp tốt, và do vậy việc truyền kéo dài không tăng nguy cơ ngộ độc so với các cổ điển. Các tư liệu hiện tại bị giới hạn về các tác dụng phụ khi truyền kéo dài. Một vài nghiên cứu đã được thực hiện và kết quả cho thấy không có sự khác biệt gì về các outcome xấu khi so với các truyền ngắt quãng cổ điển, nhưng có một ngoại lệ duy nhất đó là thuốc doripenem, nó đã được chứng minh là có hiệu quả xấu khi truyền kéo dài.

Giảm các lựa chọn đề kháng thuốc

Truyền kéo dài tạo ra các kỳ thời gian ngắn hơn giữa mỗi đợt truyền khi mà nồng độ thuốc trong

máu và mô rơi thấp hơn MIC. Do vậy, có ít khả năng nguy cơ vi khuẩn tái sinh giữa các liều và cơ hội diệt tận gốc vi khuẩn sẽ cao hơn. Thêm nữa, việc truyền kéo dài giúp giảm tổng lượng kháng sinh vào cơ thể (tổng liều mỗi ngày) mà vẫn đảm bảo không giảm nồng độ thuốc trong huyết tương (eg, piperacillin-tazobactam)

Lợi ích về giá thành thuốc

Ví dụ liều khuyến cáo của nhà sản xuất piperacillin-tazobactam trên một bệnh nhân với chức năng thận bình thường (truyền 3.375 to 4.5 grams trong 30 phút mỗi 6 giờ), kết quả là bệnh nhân sẽ nhận 13.5 to 18 grams kháng sinh mỗi ngày. Ngược lại, nếu sử dụng phương pháp truyền kéo dài (3.375 grams truyền trong 4 giờ mỗi 8 giờ), thì kết quả bệnh nhân sẽ chỉ phải nhận 10.125 grams kháng sinh mỗi ngày. Nếu nhân lên cho số giường bệnh và số ngày phải dùng thuốc thì con số là rất đáng kể.

CÁC TRỞ NGẠI CỦA PHƯƠNG PHÁP TRUYỀN LIÊN TỤC

Trở ngại về hậu cần – việc truyền liên tục đòi hỏi phải có bơm tiêm điện, sẽ là một vấn đề thật sự cho các bệnh nhân mà có ít đường truyền hoặc với các bệnh viện mà có ít nhân sự điều dưỡng. Đồng thời là các nguy cơ khi lưu lâu catheter tĩnh mạch, và cần lưu ý, catheter tĩnh mạch trung tâm không nên được thiết lập mà chỉ với lý do duy nhất là muốn truyền kéo dài, lúc này bác sĩ cần cân nhắc nặng nhẹ, lợi và hại của phương pháp nếu muốn đặt catheter tĩnh mạch trung tâm.

Tính tương hợp – việc truyền một thuốc khác vào đường truyền kéo dài đang truyền betalactam là một vấn đề thật sự.

Tính ổn định – nếu thuốc được truyền qua thời gian lâu, thì chúng phải có tính ổn định qua thời gian. Chính vì điều này mà không phải thuốc nào cũng có thể truyền kéo dài được. Sự ổn định của thuốc betalactam có thể bị ảnh hưởng bởi dịch dùng để pha thuốc, nồng độ thuốc pha và nhiệt độ phòng. Nhiều betalactam, như nhóm carbapenem sẽ không ổn định nếu truyền kéo dài ở nhiệt độ phòng. Nhà sản xuất meronem đã lưu ý trong tờ hướng dẫn Meronem đã pha nước đẳng trương sẽ ổn định ở nhiệt độ phòng chỉ khoảng 1 giờ và 15 giờ trong môi trường lạnh. Ampicillin and ampicillin/sulbactam có nhiều hạn chế nếu truyền ngắt quãng vì bán hủy ngắn.

HIỆU QUẢ LÂM SÀNG

Các bằng chứng lâm sàng ủng hộ cho cách truyền này đến từ các nghiên cứu quan sát hoặc các nghiên cứu hồi cứu không ngẫu nhiên, chủ yếu ở người lớn. Một nghiên cứu chứng ngẫu nhiên đã chỉ ra truyền kéo dài không cho thấy lợi ích gì cả. Lý do về việc các nghiên cứu ngẫu nhiên không chứng minh được lợi ích của việc truyền kéo dài là do đa phần các nghiên cứu có mẫu nhỏ và chất lượng thấp.

Nhóm bệnh nhân trưởng thành

Dữ liệu gộp – Tổng các chỉ số cho thấy truyền kéo dài có hiệu quả ít nhất là tương đương với các truyền thông, và trong vài trường hợp nó cho thấy hiệu quả vượt hơn cách truyền ngắt quãng cổ điển với nhóm bệnh nguyên Gram âm. Trong các nghiên cứu quan sát, hiệu quả của truyền kéo dài thấy rõ ở nhóm bệnh nhân nguy kịch và trong các bệnh nhân nhiễm *Pseudomonas*. Dĩ nhiên dữ liệu tổng còn nhiều giới hạn vì cỡ mẫu nhỏ, không đồng bộ về bệnh nhân cũng như chiến lược liều truyền.

Trong một phân tích 29 nghiên cứu, bao gồm 18 nghiên cứu chứng ngẫu nhiên, so sánh các chiến lược truyền piperacillin-tazobactam, cephalosporins, and carbapenems, dữ liệu đã chứng minh thấy có giảm tỷ lệ tử vong (relative risk [RR] 0.66, 95% CI 0.53-0.83) khi truyền liên tục so với cách truyền ngắt quãng. Tương tự vậy, một quan sát tổng quan 6 nghiên cứu khác nhau, về việc đánh giá carbapenems and/or piperacillin-tazobactam sử dụng điều trị nhiễm trực khuẩn Gram âm mức độ nặng đã cho thấy giảm tỷ lệ tử vong với cách truyền liên tục. Trong một nghiên cứu thực chứng gồm 25 khoa ICU của các nước Australia, New Zealand, and Hong Kong, gồm 443 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nặng được phân thành nhóm truyền liên tục và nhóm truyền ngắt quãng với một kháng sinh beta-lactam chuyên biệt (piperacillin-tazobactam, ticarcillin-clavulanate, or meropenem). Nghiên cứu đã không thấy có sự khác biệt gì giữa 2 nhóm xét trên tiêu chí thoát khỏi ICU vào ngày 28 (18 versus 20 days), hoặc tỷ lệ chữa khỏi trên lâm sàng vào ngày 14 (52 versus 50 percent. Ngược lại, cũng trong một nghiên cứu thực nghiệm gồm 140 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nặng ở 2 khoa ICU tại Malaysia, không có bệnh nhân nào trong các bệnh nhân này phải điều trị thay thế thận, tỷ lệ khỏi bệnh lâm sàng cao hơn ở nhóm truyền liên tục khi dùng kháng sinh piperacillin-tazobactam, cefepime, or meropenem (56 so với 34 %)

Piperacillin-tazobactam

Nhiều nghiên cứu quan sát đã cho thấy hiệu quả của việc truyền kéo dài Piperacillin-tazobactam trên vi khuẩn Gram âm, và hiệu quả của nó ít nhất là tương đương với các truyền cổ điển. Trong một quan sát tổng quan của 5 nghiên cứu

ngẫu nhiên và 9 nghiên cứu quan sát, việc truyền kéo dài Piperacillin-tazobactam giúp tăng khả năng chữa khỏi bệnh hơn (nine studies, OR 1.88, 95% CI 1.29-2.73). và tỷ lệ tử vong cũng thấp hơn (11 studies, OR 0.67, 95% CI 0.50-0.89). Dĩ nhiên, một điều đáng tiếc là sự thiếu đồng bộ của các tiêu chí đã làm giảm độ tin cậy của các nghiên cứu này.

- Trong một nghiên cứu hồi cứu đơn trung tâm gồm các bệnh nhân nặng nhiễm *P. aeruginosa*, 102 bệnh nhân đã được điều trị bằng cách truyền kéo dài piperacillin-tazobactam (3.375 grams infused over 4 hours mỗi 8 hours). Trong số các bệnh nhân nặng tại thời điểm nhập viện (APACHE II scores ≥ 17) việc truyền kéo dài giảm tỷ lệ tử vong ở ngày 14 (12 so với 32 percent với cách truyền cổ điển) và rút ngắn thời gian nằm viện (21 versus 38 days). Truyền kéo dài không cho thấy sự khác biệt gì với cách truyền cổ điển trên nhóm bệnh nhân ít nặng hơn.
- Trong một nghiên cứu đa trung tâm có tên RECEIPT (Retrospective Cohort of Extended-Infusion Piperacillin-Tazobactam), nghiên cứu trên các bệnh nhân nhiễm Gram âm, 186 bệnh nhân được điều trị bằng Piperacillin-Tazobactam truyền kéo dài, so sánh với 173 bệnh nhân được truyền ngắt quãng (cách cổ điển) các loại kháng sinh beta-lactam (ie, cefepime, ceftazidime, imipenem, meropenem, doripenem, or piperacillin-tazobactam). Phân tích theo nhiều phương diện đã cho thấy có sự giảm tỷ lệ tử vong ở nhóm truyền kéo dài. Dĩ nhiên, đã có các sự khác biệt

nền quan trọng giữa 2 nhóm. Mặc dù, thang điểm độ nặng, thời gian nằm viện và thời gian dùng kháng sinh đã được đem ra so sánh, vài bệnh nhân trong nhóm truyền kéo dài đã có phối hợp thêm kháng sinh nhóm aminoglycoside để điều trị *Pseudomonas*, hoặc có kết quả cấy ra Gram dương đường hô hấp.

Tương phản, một vài nghiên cứu quan sát lại không cho thấy lợi ích gì

- Một nghiên cứu đoàn hệ gồm 129 bệnh nhân nhiễm trực khuẩn Gram âm, đã cho thấy hiệu quả tương đương nhưng thất bại trong việc chứng minh hiệu quả vượt trội với phương pháp truyền kéo dài piperacillin-tazobactam so với phương pháp cổ điển (4.5 grams mỗi 6 giờ). Các bệnh nhân trong nghiên cứu này nhiễm các bệnh nguyên MIC thấp, và có thang điểm độ nặng cũng thấp. Chỉ một phần nhỏ nhiễm *P. aeruginosa*. Các yếu tố này cùng với thiết kế nghiên cứu nhỏ có thể là yếu tố dẫn đến thất bại trong việc chứng minh lợi ích
- Một nghiên cứu đoàn hệ khác ở 553 bệnh nhân ICU điều trị bằng piperacillin-tazobactam for ≥ 72 giờ đã cho thấy việc truyền liên tục (liều tải 4.5 gram sau đó duy trì 3.375 grams mỗi 8h) không thấy giảm tỷ lệ tử vong nhưng rút ngắn được thời gian nằm viện khi so với các bệnh nhân truyền ngắt quãng. Tuy nhiên, *P. aeruginosa* được cấy ra ở 5% bệnh nhân.

piperacillin-tazobactam truyền liên tục trong 24 giờ cũng có tác động dược học tương tự và hiệu quả lâm sàng tương tự với các truyền cổ điển, được chứng minh qua các nghiên cứu đơn trung tâm, ngẫu nhiên, nhỏ. Ví dụ, Một nghiên cứu tại một bệnh viện công ở Mỹ, gồm 262 bệnh nhân nhiễm trùng ổ bụng phức tạp, được truyền liên tục piperacillin-tazobactam (13.5 grams qua 24 hours) và một nhóm thì truyền ngắt quãng (3.375 grams qua 30 phút mỗi 6 giờ). Không có sự khác biệt gì về hiệu quả điều trị dựa trên lâm sàng và bằng chứng vi sinh.

Carbapenems

Truyền kéo dài có tỷ lệ tử vong tương tự so với cách truyền cổ điển, nhưng có thể có các lợi ích khác, một vài dữ liệu hạn chế đã thấy vậy.

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên đơn trung tâm, open label, gồm 240 bệnh nhân ICU điều trị bằng truyền liên tục Meronem, kết quả cho thấy tỷ lệ tử vong tương tự (16 percent) và tỷ lệ chữa khỏi trên lâm sàng không ghi nhận được khác biệt có ý nghĩa thống kê (83 versus 75 percent) khi đem so với cách truyền cổ điển, nhưng đạt được thành công trên phương diện vi sinh học (90 versus 78 percent), và thời gian nằm điều trị ICU cũng được rút ngắn xuống với nhóm truyền kéo dài. Các dữ liệu quan sát nhìn chung cũng cho thấy điều tương tự.

Hầu hết các nghiên cứu trên thuốc carbapenems báo cáo rằng tỷ lệ xuất hiện các tác dụng phụ thấp, nhưng với một ngoại lệ quan trọng. Một nghiên cứu ngẫu nhiên các bệnh nhân viêm phổi thở máy Gram âm, tiến hành so sánh doripenem liều 1 gram truyền trong 4 tiếng mỗi 8 giờ trong vòng 7 ngày với imipenem liều 1 gram truyền trong 1 giờ mỗi 8 giờ trong vòng 10 ngày, nghiên cứu đã phải buộc ngưng sớm bởi vì tỷ lệ tử vong và thất bại điều trị tăng cao

rõ rệt ở nhóm bệnh nhân sử dụng Doripenem. Giải thích cho các điều này có thể là do doripenem có khoảng thời gian điều trị ngắn hơn, cần giảm liều tải khi áp dụng truyền liên tục. Doripenem đã thêm cảnh báo vào tờ hướng dẫn của mình là thuốc tăng nguy cơ tử vong khi thuốc này được sử dụng để điều trị viêm phổi thở máy. Cũng chính bởi nghiên cứu này mà chúng tôi không truyền kéo dài Doripenem.

Cephalosporins

Việc truyền liên tục có outcome tương tự như cách truyền cổ điển. Một phân tích 10 nghiên cứu ngẫu nhiên và 1 nghiên cứu không ngẫu nhiên không tìm thấy có sự khác biệt nào về tỷ lệ tử vong và tỷ lệ chữa lành trên lâm sàng khi so sánh các Cepha thế hệ III và IV giữa cách truyền liên tục và truyền ngắt quãng.

Một nghiên cứu hồi cứu, đã so sánh kết quả của các bệnh nhân cấy máu hoặc đàm ra Gram âm, trước và sau khi chuyển từ cách truyền ngắt quãng sang cách truyền liên tục cefepime (2 grams trong 30 phút đến 2 grams trong 4 giờ, mỗi 8 to 24 giờ). Tỷ lệ tử vong, thời gian nằm viện, và chi phí tương tự giữa 2 nhóm. Tuy nhiên, trong một phân tích sâu hơn, 87 bệnh nhân nhiễm P. aeruginosa, tỷ lệ tử vong thấp hơn ở nhóm bệnh nhân truyền kéo dài (3 so với 20 %) cũng như thời gian nằm ICU (8 so với 19 ngày).

Truyền Cefazolin liên tục trong cuộc phẫu thuật đã được đề xuất để duy trì nồng độ thuốc tối ưu trong suốt can thiệp ngoại khoa sử dụng cầu nối tim phổi. Một nghiên cứu hồi cứu 284 bệnh nhân được truyền ngắt quãng với liều theo cân nặng mỗi 2 giờ và 232 bệnh nhân truyền 1 gam mỗi giờ liên tục trong suốt cuộc mổ. Tất cả các bệnh nhân thuộc 2 nhóm đều nhận được liều tải

trước khi mổ. Truyền liên tục giúp giảm tỷ lệ nhiễm trùng tại vị trí nông của vết mổ (0.4 percent versus 2.8 percent)

Các beta-lactam mới (cefiderocol, Các kết hợp beta-lactam cải tiến)

Hầu hết các beta-lactam mới nhắm đến các bệnh nguyên Gram âm đa kháng, đã được đánh giá và được điều trị bằng truyền liên tục. Ví dụ, cefiderocol và meropenem-vaborbactam là các thuốc được truyền liên tục trong 3 giờ. Nhưng ngược lại, theo nhà sản xuất có các thuốc chỉ truyền trong 30 phút như imipenem-cilastatin-relebactam, bởi vì thuốc này chỉ có thể ổn định tầm 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Các mô thức được động cũng đề nghị hoạt động của relebactam sẽ tốt nhất theo sau đường cong concentration-time curve (AUC/MIC) và do vậy nó không phù hợp để truyền liên tục.

Các kiến thức dữ liệu veerd được lực ủng hộ việc truyền kéo dài ceftolozane-tazobactam. Nhà sản xuất khuyến cáo rằng ceftazidime-avibactam nên truyền trong 2 giờ. Tuy nhiên các dữ liệu từ các quan sát cho thấy trong số các bệnh nhân nhiễm K. pneumoniae tạo ra men Klebsiella pneumoniae carbapenemase (KPC) đã đề nghị rằng truyền trong 3 giờ sẽ có lợi ích về tỷ lệ tử vong. Chính vì các quan sát này mà vài bệnh viện sẽ truyền ceftazidime-avibactam trong 3 giờ hơn là chọn truyền trong 2 giờ.

Các beta-lactam khác

Truyền liên tục ceftazidime and aztreonam, một monobactam với hoạt động được động và vi sinh tương tự như ceftazidime, đã được đánh giá trong một chuỗi các nghiên cứu nhỏ sử dụng tổng liều kháng sinh thay đổi mỗi ngày, phần lớn bệnh nhân có bệnh xơ nang. Chúng tôi

không truyền kéo dài ceftazidime hoặc aztreonam khi mà các dữ liệu được động và được lực ủng hộ cho việc này còn nhiều giới hạn. Tuy nhiên, vài bệnh viện vẫn truyền kéo dài các kháng sinh này nhưng trong các tình huống đặc biệt với các protocol sử dụng nội viện.

Với bệnh nhi

Nghiên cứu về việc truyền kéo dài kháng sinh beta-lactam còn rất ít và nhiều giới hạn, nhưng các nghiên cứu ít ỏi ấy cho thấy có vẻ là kết quả tương tự như cách truyền cổ điển ngắt quãng.

CÁC CHỈ ĐỊNH CÓ THỂ MANG LẠI HIỆU QUẢ

Chiến lược truyền kéo dài beta-lactam hiện nay vẫn chưa được công nhận chính thống. Theo các mô thức về dược học đề nghị hãy dùng phương thức truyền kéo dài với các bệnh nhân nhiễm trùng mà có MIC cao nhưng vẫn còn nhạy với beta-lactam được chọn. Các nghiên cứu lâm sàng tuy còn nhiều giới hạn nhưng đã cho thấy chiến lược truyền kéo dài sẽ hiệu quả với các bệnh nhân nặng hoặc các bệnh nhân nhiễm *Pseudomonas*.

Do vậy, nhóm bệnh nhân phù hợp cho chỉ định truyền kéo dài là các bệnh nhân có nguy cơ cao nhiễm các chủng kháng thuốc và/hoặc các bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng mà có thể đã thay đổi được động của thuốc. Bao gồm các bệnh nhân sau đây:

- Bệnh cấu trúc phổi (gồm xơ nang)
- Tiếp xúc với chăm sóc y tế thường xuyên
- Điều trị kháng sinh lặp lại trước đó
- Tình trạng nguy kịch do nhiễm khuẩn nặng (nhiễm trung tktw, viêm cân mạc hoại tử, phỏng...)

- Nhiễm các bệnh nguyên nghi ngờ sẽ kháng thuốc cao
- Nhiễm các chủng mà phải sử dụng đến các beta-lactam thế hệ mới để điều trị các chủng nghi đa kháng

Một khi, [piperacillin-tazobactam](#), [meropenem](#), [imipenem](#), [cefepime](#), or [ceftolozane-tazobactam](#) được chọn sử dụng, chúng tôi đề nghị sử dụng chiến lược truyền kéo dài. [Ceftazidime-avibactam](#), [cefiderocol](#), and [meropenem-vaborbactam](#) là các kháng sinh điển hình để áp dụng chiến lược truyền kéo dài. Đặc biệt chúng tôi rất thích truyền kéo dài trên các bệnh nhân nghi ngờ nhiễm trùng roi Gram âm, vì theo quan sát đã thấy nhiễm các chủng này tăng MIC.

Chúng tôi không sử dụng chiến lược truyền kéo dài với [doripenem](#) bởi vì theo nghiên cứu nó không an toàn

Trong vài tình huống, vấn đề về bảo quản thuốc lúc truyền nó lớn hơn nhiều so với lợi ích của việc truyền kéo dài. Do đó cần phải suy xét cẩn thận trước khi truyền, ví dụ như: liệu đường tĩnh mạch đó có phù hợp truyền lâu dài, liệu kháng sinh có tương tác gì với nhau không, liệu điều dưỡng tại khoa có phù hợp để theo dõi truyền kéo dài hay không.

CÁCH TRUYỀN

Liều lượng

Liều nào là tối ưu để truyền kéo dài thì hiện nay chưa được đồng thuận. Tiếp cận của chúng tôi sử dụng liều của truyền tĩnh mạch thông thường dựa trên các dữ liệu từ dược lực của thuốc. Dĩ nhiên nên chỉnh liều dựa theo từng ca, như xem xét MIC hoặc chỉnh liều theo chức năng thận.

Chúng tôi chỉ truyền kéo dài nhóm carbapenem không quá 3 tiếng bởi vì các nghiên cứu cho thấy nếu sử dụng quá lâu thì **imipenem and meropenem** có thể mất ổn định ở nhiệt độ phòng.

Penicillins (eg, oxacillin, nafcillin) là các thuốc có thể ổn định ở nhiệt độ phòng lên đến 24h, nên thích hợp truyền kéo dài bằng bơm tiêm điện nhất là cho các bệnh nhân ngoại trú. Các tính liều là sử dụng tổng liều bình thường sau đó mở rộng truyền tổng liều đó trong 24 tiếng. Ví dụ như Nafcillin truyền ngắt quãng 2g mỗi 4 giờ trong 30 phút thì bây giờ có thể chuyển sang 12 gam/ 24 giờ.

Liều tải

Liều tải thì thoải mái được sử dụng ở các bệnh nhân nhiễm trùng nặng để mau chóng cho kháng sinh đạt được ngưỡng điều trị, và đã

được khuyến cáo trong hướng dẫn của Surviving Sepsis Campaign Guidelines. Với kháng sinh piperacillin-tazobactam, sử dụng liều tải 3.375 g to 4.5 g truyền nhanh trong 30 phút. Tiếp cận này đặc biệt hữu ích khi nghi ngờ bệnh nhân nhiễm *P. aeruginosa* có MIC cao. Thời gian tối ưu để bước sang giai đoạn truyền kéo dài là tầm 4 tiếng sau liều tải, ở các bệnh nhân với CrCl >20 mL/min and 8 tiếng với các bệnh nhân có CrCl <20 mL/min. Lưu ý, chiến lược liều tải không cho thấy giảm khả năng tử vong hoặc độ cải thiện lâm sàng so với việc điều trị ban đầu bằng truyền kéo dài.

Theo dõi thuốc

Chúng tôi không theo dõi thường qui nồng độ thuốc khi truyền kéo dài. Mặc dù nó sẽ giúp xác định được ngưỡng thuốc điều trị, nhưng thực tế các công cụ hiện giờ đo nồng độ thuốc vẫn chưa thật chính xác.

HOME MESSAGE

1. Các dữ liệu trên nghiên cứu lâm sàng hiện nay cho thấy truyền kéo dài beta-lactam sẽ có hiệu quả ít nhất là tương đương với các truyền ngắt quãng truyền thống với các trường hợp nhiễm khuẩn Gram âm.
2. Các nghiên cứu quan sát thấy rằng truyền kéo dài kháng sinh piperacillin-tazobactam trên các bệnh nhân nguy kịch cho hiệu quả về tử vong tốt hơn cách truyền ngắt quãng truyền thống.
3. Cách truyền kéo dài theo lý thuyết sẽ giảm nguy cơ kháng thuốc
4. Chúng tôi chỉ truyền kéo dài nhóm carbapenem không quá 3 tiếng
5. Một khi, **piperacillin-tazobactam, meropenem, imipenem, cefepime, or ceftolozane-tazobactam** được chọn sử dụng, chúng tôi đề nghị sử dụng chiến lược truyền kéo dài. **Ceftazidime-avibactam, cefiderocol, and meropenem-vaborbactam** là các kháng sinh điển hình để áp dụng chiến lược truyền kéo dài.

Bảng liều truyền kéo dài

	Độ thanh thải Creatinine	Liều lượng	Khoảng cách các liều	Thời gian truyền
Piperacillin- tazobactam*	>20 mL/minute	3.375 or 4.5 g	Mỗi 8 giờ	4 giờ
	≤20 mL/minute or intermittent HD or PD	3.375 or 4.5 g	Mỗi 12 giờ	4 giờ
	CRRT [¶]	3.375 or 4.5 g	Mỗi 8 giờ	4 giờ
Cefepime^Δ	≥50 mL/minute	2 g	Mỗi 8 giờ	3 to 4 giờ
	30 to 49 mL/minute	2 g	Mỗi 12 giờ	3 to 4 giờ
	15 to 29 mL/minute	1 g	Mỗi 12 giờ	3 to 4 giờ
	<15 mL/minute or intermittent HD	1 g	Mỗi 24 giờ	3 to 4 giờ
	CRRT [¶]	2 g	Mỗi 12 giờ	3 to 4 giờ
Imipenem[◇]	>70 mL/minute	500 mg or 1 g	Mỗi 6 giờ	3 giờ
	41 to 70 mL/minute	500 mg or 750 mg	Mỗi 8 giờ	3 giờ
	21 to 40 mL/minute	250 or 500 mg	Mỗi 6 giờ	3 giờ
	6 to 20 mL/minute or intermittent HD or PD	250 or 500 mg	Mỗi 12 giờ	3 giờ
	CRRT [¶]	500 mg	Mỗi 6 giờ	3 giờ
Meropenem[§]	≥50 mL/minute	1 or 2 g	Mỗi 8 giờ	3 giờ
	25 to 49 mL/minute	1 or 2 g	Mỗi 12 giờ	3 giờ
	10 to 24 mL/minute	500 mg or 1 g	Mỗi 12 giờ	3 giờ
	<10 mL/minute or intermittent HD	500 mg or 1 g	Mỗi 24 giờ, truyền sau khi lọc máu	3 giờ
	CRRT [¶]	1 or 2 g	Mỗi 12 giờ	3 giờ

THE END – THANK YOU



