

## TỐI ƯU HÓA LIỀU KHÁNG SINH TRÊN BỆNH NHÂN NẶNG CÓ CƠ ĐỊA BÉO PHÌ: CẬP NHẬT BẰNG CHỨNG HIỆN TẠI

Lược dịch bài báo gốc: Meng L, Mui E et al *Comprehensive guidance for antibiotic dosing in obese adults: 2022 update. Pharmacotherapy. 2023;43(3):226-246.*

### 1. Các biến đổi dược động học trên bệnh nhân béo phì

Béo phì liên quan đến một số thay đổi sinh lý trong cơ thể (bao gồm tỉ lệ phân bố khối cơ, mỡ), sự thay đổi này có ảnh hưởng lớn đến các thông số dược động học và đòi hỏi sự thay đổi chế độ liều khi sử dụng các kháng sinh. Thể tích phân bố (Vd) là thông số trước hết bị ảnh hưởng. Ở người bệnh béo phì, cả thể tích mô mỡ và khối lượng toàn cơ thể đều tăng, do đó dẫn đến tăng Vd (nhưng không tuyến tính với khối lượng). Sự thay đổi Vd trên bệnh nhân béo phì khác nhau giữa các loại kháng sinh tùy thuộc vào đặc tính lý hóa (cấu trúc phân tử, mức độ ion hóa và tỉ lệ D/N) cũng như tỉ lệ gắn kết thuốc với các yếu tố trong máu (protein huyết tương) và trong mô.

Sự tăng khối lượng các tạng (bao gồm thận) ở bệnh nhân béo phì ảnh hưởng đến thanh thải toàn phần (CL) của thuốc, và thường theo khuynh hướng tăng. Nếu sự thay đổi Vd ảnh hưởng lớn đến tính toán liều tải (loading dose) thì thay đổi CL đưa đến nhu cầu cần xem xét chế độ liều duy trì cho bệnh nhân béo phì. Hiệu chỉnh liều trên đối tượng béo phì càng phức tạp hơn khi bệnh nhân nặng tại các khoa hồi sức tích cực, với tình trạng tăng thanh thải hoặc suy thận cấp, có suy gan, đáp ứng viêm toàn thân...

### 2. Các khuyến cáo hiện tại về hiệu chỉnh liều kháng sinh trên bệnh nhân nặng có cơ địa béo phì

#### 2.1 $\beta$ -lactam

Ở bệnh nhân béo phì, các  $\beta$ -lactam có khuynh hướng tăng thể tích phân bố (Vd), có sự thay đổi về các thông số dược động và nồng độ trong huyết thanh, giảm thời gian đạt nồng độ thuốc cao hơn MIC ( $T > MIC$ ). Đối với carbapenem, các  $\beta$ -lactam phổ biến trong bệnh cảnh nhiễm khuẩn nặng, việc hiệu chỉnh liều là không cần thiết trong trường hợp các chủng phân lập có nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) thấp. Tuy nhiên, dựa trên kết quả phân tích dược động học, việc tối ưu hóa bằng cách truyền liều cao kéo dài có thể được cân nhắc đối với các bệnh nhiễm các chủng có MIC cao hoặc ở những bệnh nhân nặng có tăng thanh thải thận tăng. TDM có thể giúp tối ưu hóa liều nhưng nó không được phổ biến rộng rãi.

#### 2.2. Fluoroquinolon

Đối với ciprofloxacin, các dữ liệu về dược động học hiện tại khuyến cáo không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân béo phì, trừ khi họ bị bệnh nặng và đang dùng lọc máu liên tục (CRRT).

Đối với levofloxacin, liều 750 mg có thể không đủ để đạt được  $AUC > 100$  ở bệnh nhân có  $CrCL_{IBW}$  110 mL/phút; tuy nhiên, MIC của chủng gây bệnh là yếu tố quyết định liệu mục tiêu có đạt được hay không.

Với những dữ liệu về dược động học hiện tại của moxifloxacin cho thấy không cần điều chỉnh ở bệnh nhân béo phì.

### 2.3. Aminoglycosid

Liều aminoglycosid ban đầu có thể dựa trên cân nặng hiệu chỉnh với TDM để hướng dẫn điều chỉnh liều tiếp theo. Liều aminoglycosid dựa trên AUC đã trở được đề cập nhiều trong các tài liệu, nhưng những khó khăn thực tế và thiếu sự thống nhất về các mục tiêu AUC/MIC cụ thể khiến việc áp dụng vào thực tế trở nên khó khăn. Nhiều phương trình hoặc biểu đồ dược động học bậc nhất đã được sử dụng để đề xuất các phương pháp định liều dựa trên AUC cho bệnh nhân béo phì, nhưng những phương pháp này vẫn cần được xác nhận trong điều kiện lâm sàng thực tế. Sử dụng cân nặng hiệu chỉnh và TDM theo nồng độ định vẫn là phương pháp định liều aminoglycosid được khuyến cáo hiện tại.

### 2.4. Vancomycin

Hướng dẫn đồng thuận chế độ liều vancomycin năm 2020 khuyến cáo liều tấn công là 20-25 mg/kg dựa trên cân nặng toàn bộ (tối đa 3 g) và liều duy trì ban đầu được ước tính dựa trên AUC 400-600 (tối đa 4,5 g/ngày). Trên bệnh nhân béo phì, các thông số dược động thường có biến thiên lớn giữa các bệnh nhân với nhau, trở thành thách thức trong việc tối ưu hóa chế độ liều. Việc hiệu chỉnh liều dựa trên AUC ước tính từ nồng độ đáy – đỉnh theo Bayesian (nếu có thể) hoặc theo phương trình động học bậc một (phương pháp Sawchuck và Zaske) là thực hành rất được khuyến khích.

### 2.5. Linezolid

Các oxazolidinon (như linezolid) dường như không cần hiệu chỉnh liều chặt chẽ ở bệnh nhân béo phì. Việc tối ưu hóa chế độ liều linezolid và/hoặc TDM ở những người béo phì, đặc biệt là những người bị suy thận và mắc các chủng có MIC cao còn cần nhiều hơn những bằng chứng mô phỏng PK/PD trong thực hành. Tuy nhiên, sự tích lũy linezolid (một kháng sinh thân mỡ) ở đối tượng béo phì có suy thận là một yếu tố cần được cân nhắc do liên quan đến các độc tính, trong đó có độc tính huyết học và nhiễm toan lactic.

### 2.6. Daptomycin

Chế độ liều daptomycin dựa trên cân nặng hiệu chỉnh ở bệnh nhân béo phì và được theo dõi chặt chẽ creatin phosphokinase. Bệnh nhân béo phì có mức phơi nhiễm daptomycin cao hơn và nguy cơ nhiễm độc cơ xương khi dùng ước tính liều dựa vào cân nặng toàn bộ. Dùng cân nặng hiệu chỉnh cho bệnh nhân béo phì là cần thiết để đảm bảo hiệu quả điều trị đồng thời giảm nguy cơ nhiễm độc tính trên cơ xương. Tuy nhiên, vì CL và Vd không tăng tỷ lệ thuận với việc tăng trọng lượng cơ thể, do đó phải thận trọng khi cân nặng quá mức, ngay cả khi dùng cân nặng hiệu chỉnh. Cần

nhiều nghiên cứu lâm sàng hơn để đảm bảo tính an toàn và hiệu quả của việc sử dụng daptomycin bằng cân nặng hiệu chỉnh ở những người béo phì, đặc biệt là ở liều 8 mg/kg/ngày.

## 2.8. Tigecyclin

Theo dữ liệu, không cần thiết phải thay đổi liều của tigecycline và các cyclin thế hệ mới hơn ở những bệnh nhân béo phì. Tigecycline chế độ liều cao được khuyến cáo để điều trị các bệnh nhiễm trùng gram âm nghiêm trọng, kháng thuốc, nhưng điều này có thể không phụ thuộc vào bệnh béo phì.

## 2.9. Colistin

Dựa trên đồng thuận thế giới 2019, liều colistin được tính theo cân nặng lý tưởng, tối đa 360 mg mỗi ngày để hạn chế nguy cơ độc tính trên thận, tuy nhiên liều này khó có thể đạt được mục tiêu PTA ở bệnh nhân có CrCl dưới 80 mL/phút ở mức MIC là 2 mg/L (điểm gãy của *P. aeruginosa* và *A. baumannii*). Liều cao (> 5 mg/kg/ngày) cần hạn chế ở bệnh nhân béo phì. Một điều lưu ý rằng trên những người béo phì thường có cân nặng hiệu chỉnh cao, khi sử dụng để tính CrCl có thể dễ dàng dẫn đến CrCl lớn hơn 80 mL/phút.

Do liều an toàn có thể rất khó đạt mục tiêu PK/PD trên đối tượng béo phì và/hoặc có ClCr cao, nên ưu tiên các lựa chọn thay thế cho colistin nếu có thể.

### Bảng 1. Bảng khuyến cáo chế độ liều hiện tại của các kháng sinh trên bệnh nhân nặng có cơ địa béo phì

(liều dựa trên các bằng chứng nghiên cứu PK/PD và lâm sàng, tham khảo thêm hướng dẫn của Dược thư Quốc gia và thông tin kê toa của NSX)

Kháng sinh	Liều khuyến cáo	Ghi chú
<i>β-lactams</i>		
Amoxicillin ± clavulanate	Amoxicillin: 1g mỗi 8 giờ Amoxicillin/clavulanate: 1000 mg/125 mg uống cứ 8 giờ một lần	
Ampicillin	Không đủ dữ liệu	• Trong trường hợp nhiễm trùng nặng, giới hạn cao nhất của liều tiêu chuẩn có thể lên tới 2 g tiêm tĩnh mạch mỗi 4 giờ.

Piperacillin–tazobactam	4,5 g IV mỗi 8 giờ (trên 4 giờ) hoặc 4,5 g mỗi 6 giờ (truyền 30 phút)  CrCl 100 đến <150 mL/phút: tối đa 4,5 g IV mỗi 6 giờ (truyền kéo dài hơn 4 giờ)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Liều cao (4,5 g), truyền kéo dài nếu bệnh nặng, điều trị các chủng có MIC &lt; 8 mg/L hoặc CrCl &gt; 100 mL/phút.</li><li>• Thận trọng khi dùng 4,5 g mỗi 6 giờ ngắt quãng và 4,5 g mỗi 6 hoặc 8 giờ trong chế độ truyền kéo dài ở các chủng có MIC = 16 mg/L và CrCl &gt; 150 mL/phút.</li></ul>
Cefazolin	Không đủ dữ liệu	<ul style="list-style-type: none"><li>• Trong nhiễm trùng nặng, giới hạn cao nhất của liều khuyến cáo, chẳng hạn như 2-3 g tiêm tĩnh mạch mỗi 8 giờ (tùy chọn truyền liên tục) hoặc 1,5–2 g ngắt quãng mỗi 6 giờ.</li><li>• Dữ liệu khuyến cáo tiêm tĩnh mạch 2 g mỗi 6 giờ ở những bệnh nhân sau chấn thương nặng nếu CrCl &gt;215 mL/phút.</li></ul>
Cephalexin, cefpodoxim	Không có dữ liệu	<ul style="list-style-type: none"><li>• Xem xét giới hạn trên của liều điển hình trong các bệnh nhiễm trùng, chẳng hạn như cephalexin 500-1000 mg PO mỗi 6 giờ hoặc cefpodoxime 400 mg PO mỗi 12 giờ.</li></ul>
Ceftriaxon	Không đủ dữ liệu	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cân nhắc dùng 2 g mỗi 24 giờ hoặc 2 g mỗi 12 giờ nếu nhiễm trùng nặng</li></ul>
Cefepim, ceftazidim	Tối đa 2 g mỗi 8 giờ, truyền kéo dài	<ul style="list-style-type: none"><li>• Truyền kéo dài được ưu tiên cho những người béo phì trong tình trạng bệnh nặng hoặc tăng thanh thải để khắc phục sự dao động nồng độ trong huyết thanh.</li></ul>
Ceftazidim/avibactam	Không thay đổi liều	Chưa có cập nhật mới
Ceftolozane/tazobactam	Không thay đổi liều	Chưa có cập nhật mới
Ertapenem	Không thay đổi liều	Chưa có cập nhật mới
Imipenem	Không có dữ liệu	<ul style="list-style-type: none"><li>• Thận trọng khi sử dụng ở</li></ul>

		bệnh nhân suy thận và dùng liều cao (1 g mỗi 6 giờ): nguy cơ cơ giât cao hơn.
Meropenem	Truyền kéo dài tới 2 g IV mỗi 8 giờ, đặc biệt ở những bệnh nhân nguy kịch.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Truyền kéo dài được chỉ định cho những bệnh nhân bị bệnh nặng, bệnh nhân béo phì có CrCl &gt;100 mL/phút hoặc lọc máu liên tục CRRT khi cần đạt 100% fT &gt; MIC hoặc vi khuẩn ít nhạy cảm (MIC &gt;2 mg/L ).</li> </ul>
Aztreonam	Không đủ dữ liệu	<ul style="list-style-type: none"> <li>Một báo cáo trường hợp cho thấy cần dùng liều lớn hơn.</li> <li>Trong trường hợp nhiễm trùng nặng, cân nhắc liều khuyến cáo cao nhất, chẳng hạn như 2 g mỗi 6 đến 8 giờ.</li> </ul>
<i>Fluoroquinolones</i>		
Ciprofloxacin	400 mg tiêm tĩnh mạch mỗi 8 giờ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cân nhắc sử dụng giới hạn cao nhất của liều khuyến cáo, trong các bệnh nhiễm trùng nặng, chẳng hạn như 400 mg IV mỗi 8 giờ hoặc 750 mg PO mỗi ngày 2 lần.</li> </ul>
Levofloxacin	750 mg IV/PO mỗi 24 giờ	Mặc dù dược động học (PK) của levofloxacin được cho là không bị ảnh hưởng bởi béo phì, nồng độ huyết thanh có thể bị ảnh hưởng bởi thay đổi CrCl; một nghiên cứu PK cho thấy 750mg mỗi 24 giờ là không đủ nếu CrCl >110 ml/phút
Moxifloxacin	Không thay đổi liều	Không cần thay đổi liều với các dữ liệu hiện tại
<p><i>Aminoglycoside</i></p> <p>Đối với phương pháp tiếp cận liều ban đầu tại giường nhắm mục tiêu của AUC / MIC, có thể xem xét: Liều khởi đầu = CL × AUC<sub>0–24</sub>Target.</p> <p>Trong đó CL = 0,054 × CrCL (<b>Cockcroft-Gault</b> sử dụng cân nặng hiệu chỉnh).</p> <p>Không có sự thống nhất về mục tiêu AUC/MIC: các chuyên gia khuyến cáo <b>30-50</b> (những người có hệ miễn dịch không bị bệnh nặng với nhiễm trùng có tải lượng vi khuẩn thấp, chẳng hạn như nhiễm trùng tiểu) hoặc <b>80-100</b> (bệnh nhân nặng với nhiễm trùng nặng với tải lượng vi khuẩn cao, chẳng hạn như viêm phổi).</p> <p><b>TDM aminoglycosid</b></p> <p>Phương pháp dùng thuốc dựa trên đây: Không thay đổi liều. Sử dụng trọng lượng cơ thể điều chỉnh (AdjBW) cho liều ban đầu.</p>		

<p>Phương pháp dùng thuốc dựa trên AUC: Phương pháp định lượng dựa trên phương trình đã được mô tả ở trên.</p>		
<p>Amikacin Gentamicin Tobramycin</p>	<p>Phương pháp dùng thuốc dựa trên đáy: Không thay đổi liều. Sử dụng trọng lượng cơ thể điều chỉnh cho liều ban đầu. Phương pháp dùng thuốc dựa trên AUC: dựa trên phương trình đã được mô tả ở trên.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Điều chỉnh theo TDM</li> </ul>
<p><i>Polymyxin</i></p>		
<p>Colistin Methanesulfonate</p>	<p>Không thay đổi liều; tham khảo Hướng dẫn đồng thuận quốc tế về Polymyxins</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cân nhắc liều tối đa 360mg mỗi ngày để hạn chế nguy cơ nhiễm độc thận</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ưu tiên dùng cân nặng lý tưởng (IBW); tránh dùng cân nặng toàn bộ (TBW)</li> <li>• Thận trọng: Nghiên cứu PK báo cáo đạt được mục tiêu PK/PD dưới mức tối ưu với 360mg/ngày ở CrCl &gt;80 ml/phút và phân lập MIC = 2mg/L, mặc dù không được chứng minh lâm sàng</li> </ul>
<p><i>Thuốc chống MRSA</i></p>		
<p>Ceftaroline</p>	<p>Không thay đổi liều</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dựa trên mô phỏng PK, hãy cân nhắc 600 mg mỗi 8 giờ nếu nhắm mục tiêu 50% <i>fT</i> &gt; MIC cho MRSA</li> </ul>
<p>Clindamycin</p>	<p>IV: 600 mg q6h hoặc 900 mg mỗi 8 giờ PO: 450–600 mg q6h hoặc 600–900 mg mỗi 8 giờ</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Các nghiên cứu từ nhiễm trùng khớp nhân tạo và nhiễm trùng da và mô mềm (SSTI) cho thấy cần tăng liều</li> <li>• Liều tối đa của nhà sản xuất: 2700 mg/ngày đối với các bệnh nhiễm trùng nặng; 4800 mg/ngày đối với các bệnh nhiễm trùng đe dọa tính mạng được truyền gián đoạn hoặc liên tục.</li> </ul>
<p>Daptomycin</p>	<p>Cùng liều dựa trên trọng lượng nhưng sử dụng trọng lượng cơ thể được điều chỉnh (AdjBW)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thận trọng trong suy thận, lọc máu. Theo dõi CK và các dấu hiệu của bệnh cơ</li> </ul>
<p>Linezolid</p>	<p>Không thay đổi liều</p>	<p>Đạt được mục tiêu PK/PD dưới mức tối ưu với liều 600 mg mỗi 12 giờ đối với MIC ≥1 mg/L</p>

		nhưng tăng nguy cơ giảm tiêu cầu khi dùng liều cao hơn; TDM có thể có vai trò trong việc tối ưu hóa liều, đặc biệt ở bệnh nhân béo phì bị suy thận hoặc bệnh nặng
Sulfamethoxazole/ Trimethoprim	Lên đến 320 mg PO BID hoặc 8–10 mg/kgAdjBW/ngày chia làm nhiều liều đối với SSTI hoặc UTI nặng/biến chứng.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Không đủ bằng chứng để xác định liều tối ưu</li> <li>• Cân nhắc điều chỉnh trọng lượng cơ thể khi sử dụng liều cao (ví dụ: &gt;8 mg/kg/ngày)</li> </ul>
Tigecycline	Cân nhắc liều cao (100 mg mỗi 12 giờ) đối với vi khuẩn gram âm kháng thuốc	
Vancomycin	<p>Liều tải 20-25 mg/kg (tối đa 3 g) Liều duy trì ban đầu Mục tiêu <math>CL_{van}</math> AUC24</p> <p>Xem xét liều khởi đầu tối đa hàng ngày là 4,5 g.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>CL_{van}</math> theo định nghĩa của Crass và cộng sự: <math>9.656 - 0.078 \times \text{tuổi} - 2.009 \times SCr + 1.09 \times \text{fri} + 0.04 \times TBW</math>, trong đó giới tính là 1 nếu nam và 0 nếu nữ, và TBW là tổng trọng lượng cơ thể tính bằng kg.</li> <li>• Điều chỉnh liều duy trì theo TDM (sử dụng nồng độ đỉnh và đáy) bằng phần mềm sử dụng các phương pháp Bayes và mục tiêu AUC.</li> </ul>
<i>Một số kháng sinh khác</i>		
Metronidazole	Không thay đổi liều	Các dữ liệu hiện nay cho thấy không cần điều chỉnh liều duy trì đối với bệnh béo phì. Tuy nhiên, nồng độ thuốc trong dịch kẽ thấp, có thể cần điều chỉnh liều trước phẫu thuật
Fosfomycin IV	Không đủ dữ liệu	Liều cao 8 g IV mỗi 8 giờ là có thể dung nạp được đối với các trường hợp chùng phân lập nhạy cảm (MIC 16 mg/L) và $CrCl_{AdjBW}$ 130 mL/phút