

ÁP DỤNG NGUYÊN TẮC DƯỢC ĐỘNG VÀ DƯỢC LỰC HỌC (PK/PD) ĐIỀU TRỊ KHÁNG SINH TRONG VIÊM PHỔI BỆNH VIỆN VÀ THỞ MÁY (HAP/VAP)

TS. BS. Nguyễn Văn Thành

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm phổi mắc phải tại bệnh viện (HAP) và viêm phổi liên quan đến thở máy (VAP) là những vấn đề sức khỏe cộng đồng quan trọng ở các nước châu Á cũng như trên toàn thế giới. Tỷ lệ tử vong do HAP và đặc biệt là VAP có thể rất cao. Dữ liệu từ 10 nước khu vực châu Á [1] cho thấy HAP xảy ra với tỷ lệ từ 5 đến 10 trường hợp trên 1.000 ca nhập viện ở các nước châu Á, tương tự như tỷ lệ được báo cáo ở các nước phát triển [2-4]. Tỷ lệ tử vong được báo cáo cũng có thể so sánh với những báo cáo ở Hoa Kỳ [1]. Hơn nữa, các yếu tố nguy cơ đối với HAP và VAP được phát hiện là tương tự như các yếu tố được báo cáo trong các hướng dẫn trước đó [5]. Các nước châu Á có tỷ lệ mắc *Acinetobacter spp* tương đối cao hơn. Ở tất cả, ngoại trừ một số quốc gia, tỷ lệ lưu hành MRSA không cao như ở các nước phương Tây [1]. Viêm phổi HAP/VAP thông thường xảy ra trên những người có thể trạng và các bệnh lý đi kèm, đặc biệt họ thông thường cũng gắn với các trị liệu dễ tạo ra các tình huống nhiễm khuẩn không phổ biến và kháng thuốc cao (**bảng 1**). Do vậy, một chiến lược kháng sinh dựa trên phân tích vi sinh và PK/PD trong sử dụng thuốc là rất quan trọng không chỉ nhằm làm tăng hiệu quả điều trị mà còn làm giảm nguy cơ xuất hiện kháng thuốc, giảm tác dụng ngoại ý do thuốc và giảm chi phí điều trị.

Bảng 1. Số liệu vi sinh gây bệnh HAP/VAP ở một số nước châu Á (Nguồn trích dẫn: *Rajesh Chawla. Epidemiology, etiology, and diagnosis of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Asian countries. Am J Infect Control 2008;36:S93-100*)

	India	Pakistan	China	Korea	Malaysia	Taiwan	Thailand	Philippines
<i>Pseudomonas spp</i>	20%	15-18%	18%	23%	17,6%	21%	17,8%	42,1%*
<i>A. baumannii</i>	38%	58,5%	16%	9%	23%	20%	28,2%	13,1%*
MRSA	5%	18%	16%	23%	11,8%	18%	7,6%	
<i>K. pneumoniae</i>	23%	Không dữ liệu	14%	11%	5,8%	9%	7,7%	26,3%
<i>E. coli</i>			6,1%			3,6%	2,8%	
<i>Enterobacteriaceae</i>			8,2%	8%		3,2%		
<i>S. maltophilia</i>					11,8%	3,4%		

* Số liệu từ VAP

Thầy thuốc thực hành chỉ định kháng sinh trong viêm phổi nặng nói chung và trong HAP/VAP thông thường dựa trên các khuyến cáo. Hoạt động dược lâm sàng hỗ trợ các thầy thuốc trong việc phân tích PK/PD để hướng dẫn sử dụng kháng sinh còn chưa phổ biến ở Việt Nam. Bài tổng quan ngắn này đề cập tới những khái niệm cơ bản về sử dụng PK/PD trong sử dụng kháng sinh trong tình huống này.

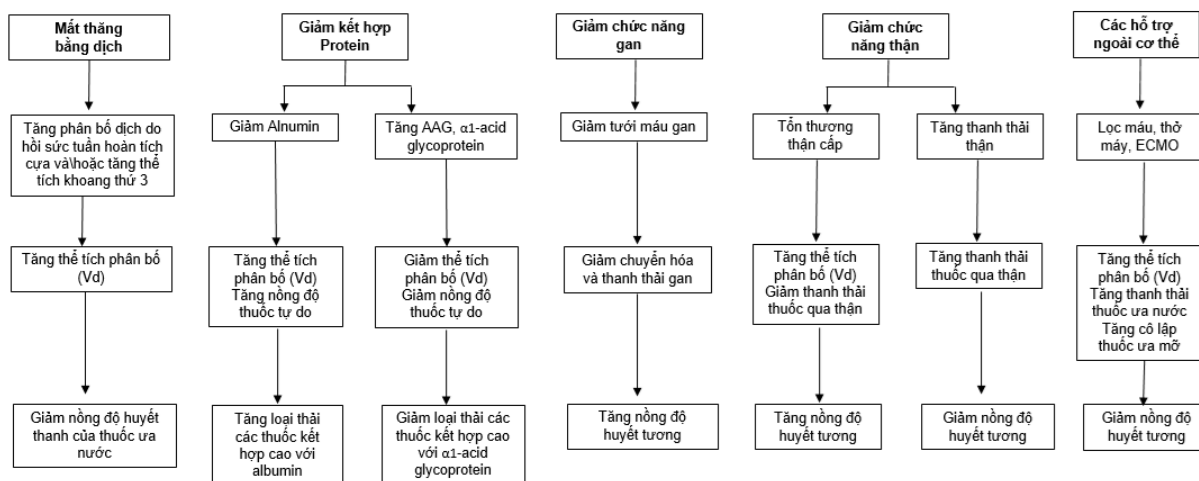
2. DƯỢC ĐỘNG (PK) VÀ DƯỢC LỰC HỌC (PD) KHÁNG SINH TRONG HAP/VAP

Thay đổi sinh lý và PK/PD ở bệnh nhân HAP/VAP

Tình trạng sinh lý bệnh đặc biệt của bệnh nhân HAP/VAP gây khó khăn cho việc xử lý các bệnh nhiễm trùng bằng phác đồ kháng sinh tiêu chuẩn. Kết quả lâm sàng không thuận lợi khi sử dụng kháng sinh thường xảy ra trên bệnh nặng do PK và PD bị thay đổi. **Hình 1** thể hiện tổng quan về PK/PD trên bệnh nhân điều trị ICU nơi mà HAP/VAP dễ xảy nhất. Trên thực tế, vi khuẩn ít nhạy cảm thường được tìm thấy trong môi trường bệnh viện ở những bệnh nhân nặng [6]. Việc sử dụng rộng rãi kháng sinh trong môi trường bệnh viện gây ra áp lực chọn lọc của các chủng kháng thuốc. Mặt khác, ở những bệnh nhân nặng, PK của kháng sinh bị thay đổi do tình trạng lâm sàng và quy trình chăm sóc đặc biệt mà họ trải qua. Năm vấn đề chính có thể được phát hiện ở những bệnh nhân bị bệnh nặng liên quan đến thay đổi PK gồm: tăng thể tích phân bố (volume of distribution, Vd), thay đổi liên kết thuốc với protein, tăng độ thanh thải ở thận, suy giảm độ thanh thải ở thận và rối loạn chức năng gan [7]. Trong bệnh cảnh HAP/VAP, một số tình huống bệnh lý nguyên phát (sốc, đa chấn thương, nhiễm trùng nặng, bông...) có liên quan đến hội chứng đáp ứng viêm toàn thân. Suy giảm chức năng hệ thống tim mạch có thể ảnh hưởng đến lưu lượng máu đến các mô và cơ quan bài tiết. Những bệnh nhân bị bệnh nặng thường có biểu hiện tăng Vd do phản ứng viêm và thoát dịch từ mao mạch. Chảy máu và dẫn lưu dịch tạo ra tỷ lệ thải trừ thuốc cao hơn. Kết quả là nồng độ kháng sinh sẽ thấp hơn. Ngược lại, suy giảm cơ quan bài tiết (thận hoặc gan) có thể gây ra sự tích tụ thuốc trong huyết tương và do đó nồng độ thuốc cao hơn. Tuy nhiên, quy trình chăm sóc tích cực cũng là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến đặc tính dược động học của kháng sinh. Bệnh nhân ICU được nạp một lượng lớn dung dịch sinh lý và thuốc làm tăng thể tích huyết tương và/hoặc họ có thể phải trải qua các liệu pháp lọc máu liên tục (LMLT) và có thể dẫn đến giảm nồng độ của thuốc kháng sinh. Dù sao đi nữa, chỉ có kháng sinh không liên kết protein mới có thể xâm nhập vào vị trí nhiễm trùng và tạo ra hiệu quả như mong muốn. Sự dao động về nồng độ protein huyết tương (giảm albumin máu thường thấy ở bệnh nhân nặng) có thể làm thay đổi tỷ lệ kháng sinh không liên kết [8]. Hơn nữa, trên bệnh nhân nặng thường đi kèm với suy giảm các cơ chế tự nhiên chống lại nhiễm trùng, chẳng hạn như hàng rào da niêm mạc bảo vệ bị phá vỡ (vết thương, ống nội khí quản, catheter) hoặc đáp ứng miễn dịch không đầy đủ (các bệnh hoặc phương pháp điều trị ức chế miễn dịch). Kết quả là, ở những bệnh nhân nặng, PK hoặc PD bị thay đổi hoặc cả hai đều tác động lớn tới chỉ số PK/PD và từ đó là làm thay đổi khả năng đạt được mục tiêu nồng độ kháng sinh đủ hiệu lực diệt khuẩn (PD) [9]. Do vậy, trong thực hành lâm sàng trên bệnh nhân HAP/VAP, trên các trường hợp đang được điều trị ở ICU, nên cụ thể hóa chỉ định kháng sinh trên từng người bệnh bằng cách áp dụng phân tích PK/PD. Trong số các cách có thể xử lý nhiễm trùng ở bệnh nhân nặng

nhằm nâng cao kết quả lâm sàng của liệu pháp kháng sinh, người ta đã đề xuất sử dụng kết hợp các loại kháng sinh có cơ chế hoạt động khác nhau để tránh kháng thuốc và/hoặc tăng phơi nhiễm kháng sinh [10].

Áp dụng nguyên tắc phân tích PK/PD sẽ đưa tới những thay đổi trong cách sử dụng kháng sinh mà thông thường khác với cách hướng dẫn từ nhà sản xuất (chẳng hạn như liều cao hơn, truyền kéo dài hoặc liên tục, hoặc đặt ra mục tiêu PD cao hơn). Phân tích PK/PD đã được thực hiện để đánh giá các loại kháng sinh khác nhau trên nhóm bệnh nhân này: beta-lactam [11-14], colistin [15], arbekacin [16], vancomycin [17], daptomycin, linezolid, tigecycline [18,19] và fluoroquinolone [20,21]. Các nguyên tắc PK/PD cũng đã được áp dụng để đánh giá tác động của việc sử dụng truyền kéo dài và liên tục thay vì truyền kháng sinh trong thời gian ngắn với các kháng sinh hoạt tính phụ thuộc vào thời gian hoặc không phụ thuộc vào nồng độ để đạt được mục tiêu PD, [22-24] trong khi những nguyên tắc khác lại đánh giá tập trung vào một lần mỗi ngày cho những kháng sinh có hoạt tính phụ thuộc vào nồng độ thay vì dùng liều thấp hơn nhiều lần trong ngày [25-27]. Ví dụ, việc tối ưu hóa việc sử dụng beta-lactam đã thu hút được sự quan tâm lớn vì đây là nhóm thuốc kháng sinh được kê đơn phổ biến nhất, được khuyến cáo thường xuyên như liệu pháp đầu tay trong nhiều hướng dẫn trong thực hành viêm phổi nặng, HAP/VAP. Về vấn đề này, mô phỏng Monte Carlo (một phần mềm vi tính được giả lập dựa trên data PK và các đặc điểm có thể của bệnh nhân) đã chỉ ra rằng đối với beta-lactam, khả năng đạt được mục tiêu $f T > MIC$ (tỷ phần trăm thời gian thuốc tự do cao hơn MIC trong khoảng thời gian 24 giờ) có thể được cải thiện ở người bệnh nặng bằng cách tăng liều, rút ngắn khoảng cách dùng thuốc hoặc kéo dài thời gian truyền thuốc [28]. Những kết quả này chứng minh rằng đối với những bệnh nhân bị bệnh nặng có vi khuẩn gây bệnh kháng thuốc, việc sửa đổi chiến lược dùng thuốc với liều cao hơn kết hợp với thời gian truyền kéo dài đã trở nên phổ biến rộng rãi trong thực hành.



Hình 1. Thay đổi sinh lý và tác động đến dược động học thuốc kháng sinh (Nguồn trích dẫn: Kady Phe et al. *Optimizing Pharmacokinetics-Pharmacodynamics of Antimicrobial Management in Patients with Sepsis: A Review The Journal of Infectious Diseases*® 2020;222(S2):S132–41)

Bằng chứng hiện tại từ các nghiên cứu lâm sàng cho thấy rằng việc kéo dài thời gian truyền có thể làm tăng hiệu quả và có thể cải thiện hiệu quả điều trị. Gần đây, mối quan tâm đặc biệt tập trung vào những trường hợp đang được lọc máu liên tục, vì sự thay đổi đáng kể về nồng độ kháng sinh đã được phát hiện và liều lượng theo kinh nghiệm không đạt được nồng độ đáy mục tiêu ở những bệnh nhân trải qua các kỹ thuật ngoài cơ thể này [29]. Đặc biệt, Isla A và cs [30] và Asin-Prieto E và cs [31] đã xây dựng mô hình PK của meropenem và piperacillin-tazobactam ở những bệnh nhân nặng đang lọc máu liên tục và các khuyến nghị dựa trên tiêu chí PK/PD đã được đề xuất. Một số đánh giá đã được công bố thu thập các nghiên cứu trong đó chế độ dùng thuốc beta-lactam được đánh giá dựa trên các nguyên tắc PK/PD cho bệnh nhân bị bệnh nặng đang trải qua LMLT [9,32]. Ở từng đơn vị điều trị, nhất là ICU, cần có các nghiên cứu sâu hơn về PK/PD để xử lý HAP/VAP với lựa chọn loại kháng sinh phù hợp, được sử dụng với chế độ dùng thuốc tối ưu ngay từ đầu.

Có 2 thuật ngữ dễ nhầm lẫn trong sử dụng thuốc để đạt PK/PD tối ưu: Liều tải (tạm dịch từ loading dose) và liều nạp (tạm dịch từ bolus). Liều tải và liều nạp đều là thuật ngữ được sử dụng để mô tả một liều thuốc duy nhất được cung cấp cho bệnh nhân, nhưng chúng có ý nghĩa và mục đích khác nhau. Liều tải là liều cao hơn ban đầu của một loại thuốc được đưa ra khi bắt đầu một đợt điều trị để nhanh chóng đạt được mức độ điều trị mong muốn của thuốc trong cơ thể. Một liều tải thường được theo sau bởi một liều duy trì thấp hơn được cung cấp thường xuyên để giữ mức thuốc ổn định. Liều tải hữu ích nhất đối với các loại thuốc có thời gian bán hủy dài, nghĩa là chúng được loại bỏ khỏi cơ thể một cách từ từ. Trong khi liều nạp là tiêm nhanh dung dịch thuốc vào tĩnh mạch, thường trong vòng vài giây hoặc vài phút. Một liều nạp được đưa ra để đạt được tác dụng nhanh chóng của thuốc, chẳng hạn như trong các tình huống khẩn cấp hoặc khi cần nồng độ cao nhất của thuốc. Một liều nạp có thể hoặc không được tiếp tục bằng truyền dung dịch thuốc chậm hơn và lâu hơn.

Phân tích PK/PD trong nhiễm trùng hô hấp

Liu và cs [33] đã chỉ ra rằng chỉ có nồng độ kháng sinh trong mô tự do tại vị trí nhiễm trùng, thường thấp hơn nồng độ trong huyết tương, mới mang lại hiệu quả điều trị. Tình trạng sinh lý bệnh của bệnh nhân là một yếu tố khác làm thay đổi mối quan hệ giữa nồng độ thuốc trong mô và huyết tương, chẳng hạn như nhiễm trùng huyết, sốc nhiễm trùng hoặc các thủ tục chăm sóc đặc biệt. Phân tích PK/PD có thể dự đoán nồng độ kháng sinh đạt được hiệu quả trong huyết tương, trong khi nồng độ ở mô đích không đủ để khắc phục tình trạng nhiễm trùng [6,34]. Đường hô hấp là một trong những mô của cơ thể có khả năng tiếp cận thuốc hạn chế do đó việc sử dụng kháng sinh tại chỗ đã được đề xuất để đạt được nồng độ cao hơn tại vị trí tác dụng và giảm thiểu tác dụng phụ [35]. Tuy nhiên tính khả thi của việc điều trị tại chỗ phụ thuộc vào tình trạng lâm sàng của bệnh nhân, đặc điểm kháng sinh và loại nhiễm trùng. Cho tới nay, trị liệu này còn chưa được phê duyệt với mục đích điều trị trong HAP/VAP.

Phổi là một vị trí nhiễm trùng liên quan đến mật độ vi khuẩn cao và khả năng xâm nhập của kháng sinh rất thay đổi [36]. Lớp dịch lót biểu mô (epithelial lining fluid, ELF) được coi là vị trí mục tiêu để điều trị bệnh viêm phổi do vi khuẩn ngoại bào gây ra, và là

nơi đại diện để đo nồng độ kháng sinh có tác dụng ở phổi [37,38]. Beta-lactam có khả năng thâm nhập vào ELF so với nồng độ thuốc trong huyết tương dao động từ 0,21 đối với ceftazidime [39] đến 1,04 đối với cefepime [40]. Piperacillin có lẽ là thuốc được nghiên cứu nhiều nhất, với tỷ lệ ELF: huyết tương được báo cáo là ~ 0,50 (với các giá trị tazobactam tương ứng dao động từ 0,65 đến 1,21) [41-43]. Một báo cáo duy nhất về sự xâm nhập vào phổi của ampicillin cho thấy tỷ lệ ELF: huyết tương là 0,53 (giá trị sulbactam tương ứng là 0,61) [44]. Dữ liệu nghiên cứu ban đầu trên người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy tỷ lệ ELF:huyết tương đối với ceftaroline là 0,23 [45] trong khi thử nghiệm ceftolozane ở phase I cho kết quả 0,48 (giá trị tazobactam tương ứng là 0,44) [46]. Trong nghiên cứu về ceftolozane trên những người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy một điểm cần lưu ý là mức độ thâm nhập của tazobactam (kháng betalactamase kết hợp với ceftolozane) thấp hơn đáng kể so với mức độ quan sát thấy ở những bệnh nhân bị bệnh nặng [41-43] và điều này có thể được giải thích là do sự gia tăng tính thấm của tế bào đi kèm với tình trạng viêm thực sự [36]. Tuy nhiên, điều ngược lại được thấy với meropenem, tỷ lệ ELF:huyết tương thấp hơn được báo cáo ở những bệnh nhân bị bệnh nặng (~ 0,25) [47,48] so với những người tình nguyện khỏe mạnh (0,65) [49]. Những ghi nhận trên cho thấy nhu cầu quan trọng về nghiên cứu khả năng thâm nhập kháng sinh vào phổi trên quần thể những người có bệnh lý cần điều trị. Một nghiên cứu đơn lẻ về ertapenem [50] ở những bệnh nhân nặng cho thấy tỷ lệ ELF:huyết tương là 0,30, trong khi các nghiên cứu về doripenem [51] và imipenem [52] ở những người khỏe mạnh báo cáo giá trị lần lượt là ~ 0,34 và 0,44. Những phát hiện này cho thấy mức độ thâm nhập vào ELF của kháng sinh nhóm carbapenem tương đối thấp hơn so với penicillin ở những bệnh nhân bị bệnh. Tỷ lệ thâm nhập vào ELF của cephalosporin rất khác nhau. Điều này, cùng với việc không có tương quan giữa sự thâm nhập và mức độ gắn kết thuốc với protein, nhấn mạnh sự cần thiết phải xem xét cẩn thận việc lựa chọn thuốc và chế độ điều trị khi điều trị cho bệnh nhân viêm phổi [53,54]. Thật không may, chúng ta còn rất thiếu dữ liệu về các beta-lactam được sử dụng phổ biến khác như cefazolin, ceftriaxone và oxacillin/naftacillin.

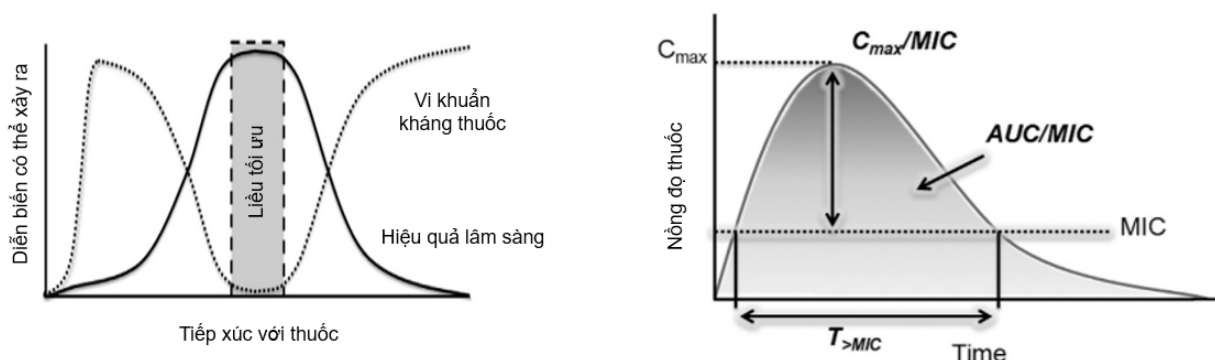
Mặc dù được sử dụng khá phổ biến, tính thấm của vancomycin vào ELF vẫn chưa được nghiên cứu kỹ, trên y văn chỉ có một số báo cáo hướng dẫn quyết định điều trị [55-57]. Từ các dữ liệu nghiên cứu còn hạn chế, ước tính tốt nhất về mức độ thâm nhập ELF của vancomycin dao động từ ~ 0,18-0,50. Hầu hết các tác giả khuyến cáo sử dụng liều cao hơn để đạt được đủ nồng độ thuốc ở phổi. Ngược lại, sự xâm nhập vào phổi của ciprofloxacin, levofloxacin và moxifloxacin đã được nghiên cứu nhiều, với thể tích phân bố lớn, fluoroquinolone tạo ra tỷ lệ ELF: huyết tương vượt quá 1 [58-60]. Đối với aminoglycosid, phân bố thuốc ở phổi có vẻ phức tạp hơn. Với gentamicin và tobramycin ELF: tỷ lệ huyết tương <1 khi định lượng sớm nhưng sẽ >1 sau 6-8 giờ. Hiện tượng trễ PK này có thể được giải thích bằng tính ưa nước đáng kể của các kháng sinh nhóm này, dẫn đến tốc độ di chuyển qua màng sinh học chậm [61-63]. Điều này cho thấy việc định lượng 1 lần không phản ánh được toàn bộ khả năng thâm nhập thuốc vào ELF.

Viêm phổi, đặc biệt là VAP, là bệnh nhiễm trùng phổ biến nhất ở những bệnh nhân nặng. Chỉ định kháng sinh tối ưu luôn là thách thức, nhất là khi cần xem xét các yếu tố bệnh nhân, bệnh lý và thuốc khác nhau có thể ảnh hưởng đến sự xâm nhập của thuốc

đến vị trí nhiễm trùng phổi [64]. Các khoang phế nang như dịch lót biểu mô (ELF) được coi là vị trí phản ánh nồng độ kháng sinh tối ưu trong khu vực này có thể quyết định thành công của điều trị [64]. Sau khi dùng thuốc toàn thân, kháng sinh phải vượt qua hàng rào mao mạch phế nang trước khi tiếp cận và phát huy hoạt động của chúng trong ELF. Việc đi qua hàng rào này có thể bị ảnh hưởng bởi các đặc tính hóa lý (ví dụ như tính ưa mỡ) và PK (ví dụ như liên kết với protein) của kháng sinh và cũng như các đặc điểm cụ thể của bệnh nhân (ví dụ như tình trạng viêm, bệnh phổi mạn tính, tình trạng toàn thân, chức năng các tạng khác). Mức độ thâm nhập vào ELF của một loại kháng sinh được đặc trưng bởi nồng độ thuốc trong ELF so với huyết tương ở thời điểm tương ứng.

Với đặc tính hóa lý kháng sinh, các kháng sinh ưa mỡ hơn (ví dụ fluoroquinolones, macrolide và oxazolidinones) tỷ lệ nồng độ ELF: huyết tương ≥ 1 đã chứng minh [43,65]. Tỷ lệ ELF: huyết tương cao như vậy không phải lúc nào cũng thấy được đối với kháng sinh ưa nước. Nói chung, mặc dù nồng độ trong máu có vẻ “có tác dụng điều trị”, nhưng nồng độ ELF mới là chỉ số phản ánh hiệu quả tối ưu khi điều trị kháng sinh, đặc biệt trong trường hợp vi khuẩn giảm tính nhạy cảm. Vì lý do này, một số tác giả đề xuất nên chỉ định liều cao hơn ở những bệnh nhân bị HAP/VAP, viêm phổi nặng để tối ưu hóa nồng độ ELF đối với các thuốc ưa nước [41,47]. Ngoài ra, có thể sử dụng các phương pháp khác nhau trong sử dụng thuốc như truyền kéo dài hoặc liên tục kháng sinh beta-lactam [42,43] hoặc sử dụng kháng sinh đường khí dung [66], để tăng nồng độ kháng sinh trong ELF. Tuy nhiên cho tới nay trị liệu khí dung kháng sinh trong viêm phổi mới chỉ dừng lại ở các kết quả nghiên cứu [67].

Tối ưu hóa hiệu quả kháng sinh bằng phân tích PK/PD



Hình 2. Hình trái: Với liều tối ưu, diễn biến lâm sàng có thể xảy ra (đường liền nét) và khả năng xuất hiện vi khuẩn kháng thuốc (đường đứt đoạn). Hình phải: Các chỉ số PK/PD đánh giá hiệu quả kháng sinh.

Để tối ưu hóa liều kháng sinh, điều quan trọng là phải hiểu 3 chỉ số PK/PD phổ biến mô tả rõ nhất hiệu quả tối ưu của thuốc. 3 chỉ số PK/PD bao gồm: $fT > MIC$, trong đó fT biểu thị thời gian nồng độ kháng khuẩn tự do (không liên kết) duy trì trên nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của vi khuẩn; C_{max}/MIC , tỷ số giữa nồng độ tối đa của thuốc tự do và MIC; và AUC_{0-24}/MIC , tỷ lệ giữa tổng diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian (AUC) trong khoảng thời gian 24 giờ và MIC (**hình 2**). Bệnh nhân có nhiều khả năng đạt được kết quả tích cực hơn khi đạt được các mục tiêu PK/PD liên quan đến hiệu quả. Mục tiêu PK/PD cho các nhóm kháng sinh khác nhau đã được đề xuất [68]. Tuy nhiên,

nhiều yếu tố có thể ảnh hưởng đến khả năng đạt được các mục tiêu PK/PD này trong thời gian bệnh nặng, trên bệnh nhân thở máy (thí dụ như những thay đổi sinh lý bệnh đáng kể ảnh hưởng đến PK, vi khuẩn có MIC ở hoặc gần điểm cắt hiệu quả). Do có sự khác biệt đáng kể về PK ở những bệnh nhân bị bệnh nặng, việc sử dụng chế độ dùng thuốc tiêu chuẩn ở nhóm đối tượng này có thể dẫn đến liều lượng dưới mức tối ưu và làm tăng nguy cơ thất bại lâm sàng hoặc tăng tác dụng phụ.

Chiến lược sử dụng liều để tối ưu hóa PK/PD của thuốc kháng sinh

β -Lactam

Kháng sinh nhóm này thường được sử dụng trong nhiễm trùng huyết hoặc sốc nhiễm trùng, do có phổ hoạt động rộng. Là thuốc kháng sinh phụ thuộc vào thời gian, nhóm kháng sinh này thể hiện đặc tính PK/PD được cải thiện khi nồng độ được duy trì trên ngưỡng MIC trong thời gian dài hơn. Điều này có thể được thực hiện bằng cách dùng liều lặp lại nhiều lần hoặc truyền kéo dài hoặc liên tục. Tuy nhiên, tác động lâm sàng của việc truyền kéo dài hoặc liên tục đến kết quả lâm sàng chưa rõ ràng. Một phân tích hệ thống của Roberts và cs [69] đã đánh giá lợi ích lâm sàng của việc truyền beta-lactam kéo dài hoặc liên tục. Các tác giả đã phân tích bao gồm cả các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng cùng với các nghiên cứu quan sát có liên quan và nhận thấy rằng beta-lactam truyền liên tục hoặc kéo dài không liên quan đến sự cải thiện đáng kể về tỷ lệ chữa khỏi lâm sàng hoặc tỷ lệ tử vong trong các nghiên cứu được phân tích [69]. Tuy nhiên, họ đã ghi nhận những lợi ích đáng kể trong 2 nghiên cứu quan sát, đặc biệt ở những bệnh nhân bị bệnh nặng do nhiễm *Pseudomonas aeruginosa* [70,71]. Một nghiên cứu khác của Arnold và cs [72] không tìm thấy lợi ích đáng kể của việc truyền kéo dài so với truyền gián đoạn trong điều trị theo kinh nghiệm cho các bệnh nhiễm trùng Gram âm ở ICU. Các tác giả cho rằng có lẽ không có lợi ích gì do có rất ít chủng phân lập được có MIC cao trong nghiên cứu của họ. Các tác giả trong nghiên cứu này cũng thừa nhận rằng liều tải ban đầu không được sử dụng trước khi bắt đầu truyền kéo dài, điều này có thể làm trì hoãn thời gian đạt được mục tiêu [72]. Một tổng quan hệ thống và phân tích gộp năm 2018 [73] đã so sánh việc truyền thời gian dài và thời gian ngắn beta-lactam kháng *Pseudomonas* ở bệnh nhân nhiễm trùng toàn thân (sepsis). Tổng quan chỉ bao gồm các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng và đánh giá tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân làm tiêu chí chính. Nhìn chung, truyền dịch kéo dài có liên quan đến nguy cơ tử vong do mọi nguyên nhân thấp hơn đáng kể so với truyền dịch ngắn hạn. Hơn nữa, một phân tích dưới nhóm cho thấy các nghiên cứu sử dụng liều tải ở nhóm truyền kéo dài đã giảm đáng kể tỷ lệ tử vong [73]. Mặc dù những phát hiện không thống nhất giữa các nghiên cứu hiện có, nhưng có thể có lợi nếu nhìn tổng thể với truyền kéo dài beta-lactam ở một nhóm đối tượng chọn lọc bao gồm bệnh nhân bị nhiễm trùng nặng, bệnh nhân bị nhiễm trùng do vi khuẩn liên quan đến MIC cao [74,75]. Một thử nghiệm lâm sàng RCT đa trung tâm (BLING III) hiện đang được tiến hành so sánh việc truyền liên tục và gián đoạn beta-lactam trong ICU và có thể trả lời dứt khoát liệu việc truyền kéo dài có liên quan đến việc giảm tỷ lệ tử vong so với truyền ngắt quãng hay không [76] mặc dù nghiên cứu RCT đa trung tâm trước đó, năm 2015 (BLING II) đã kết luận rằng trên bệnh nhân bị nhiễm trùng toàn thân nặng, không có sự khác biệt về kết quả giữa việc sử dụng kháng

sinh beta-lactam bằng cách truyền liên tục và truyền ngắt quãng. Bởi vì việc truyền kéo dài đang được triển khai trong thực tế nhiều hơn, điều quan trọng là phải nhấn mạnh sự cần thiết phải có của liều tải để nhanh chóng đạt được nồng độ mục tiêu, điều này cần được khuyến cáo bất kể chức năng thận. Nếu không dùng liều tải, beta-lactam được truyền kéo dài có thể mất hàng giờ để đạt được nồng độ thích hợp [78]. Ở những bệnh nhân bị bệnh nặng, điều này là đặc biệt đáng lo ngại vì việc sử dụng kịp thời các loại kháng sinh thích hợp và đạt được PK/PD mục tiêu là điều cần thiết để có kết quả thuận lợi.

Vancomycin

Thuốc này tiếp tục được sử dụng rộng rãi để điều trị các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn Gram dương, bao gồm cả *S. aureus* kháng methicillin (MRSA). Thông số PK/PD dự đoán tốt nhất hiệu quả của thuốc là AUC_{24}/MIC , với mục tiêu $\geq 400\text{mg/L} \times \text{hr}$ liên quan đến kết quả được cải thiện [79]. Sự sẵn có rộng rãi và việc sử dụng TDM (theo dõi thuốc điều trị, therapeutic drug monitoring) thường quy cho vancomycin cho phép cá nhân hóa liều vancomycin để đạt được AUC_{24}/MIC mục tiêu. Hơn nữa, một số phần mềm tối ưu hóa liều bayesian có sẵn trên thị trường để hỗ trợ ước tính AUC với một hoặc nhiều mức vancomycin [80]. Bản cập nhật hướng dẫn vancomycin năm 2009 của Mỹ (IDSA và các hội dược khoa) [79] có những khuyến cáo đáng lưu ý sau:

- Liều vancomycin ban đầu nên được tính toán dựa trên trọng lượng cơ thể, kể cả đối với bệnh nhân béo phì. Việc điều chỉnh liều lượng tiếp theo phải dựa trên nồng độ thực tế trong huyết thanh để đạt được nồng độ điều trị mục tiêu. Phác đồ truyền liên tục có vẻ không cải thiện đáng kể kết quả so với dùng thuốc ngắt quãng (Mức chứng cứ II; mức khuyến cáo A).

- Nồng độ đáy vancomycin trong huyết thanh là thông số chính xác và thiết thực nhất để theo dõi hiệu quả của vancomycin. Nồng độ đáy trong huyết thanh nên đạt được ngay trước liều thứ tư, ở điều kiện ổn định (lưu ý rằng đạt được trạng thái ổn định có thể thay đổi nhưng xảy ra khoảng ngay trước liều thứ tư) (Mức độ bằng chứng II; mức khuyến cáo B.)

- Tránh sự phát triển của đề kháng thuốc, trên cơ sở bằng chứng gợi ý, việc tiếp xúc với *S. aureus* ở nồng độ đáy trong huyết thanh $<10\text{mg/L}$ có thể tạo ra các chủng có đặc điểm giống *S.aureus* nhạy cảm trung gian vancomycin (VISA-lile), nên nồng độ đáy vancomycin trong luôn được duy trì ở mức $>10\text{mg/L}$ để tránh phát triển đề kháng (Mức độ bằng chứng III; mức khuyến cáo B).

- Trong các nhiễm trùng nặng, trong đó có HAP, do *S. aureus* khuyến cáo nồng độ đáy vancomycin trong huyết thanh là $15\text{--}20\text{mg/L}$. Nồng độ đáy vancomycin trong huyết thanh trong khoảng đó sẽ đạt được AUC/MIC là >400 đối với hầu hết bệnh nhân nếu MIC là $<1\text{ mg/L}$ (Mức chứng cứ III; mức khuyến cáo B). Để đạt được nhanh nồng độ mục tiêu này cho những bệnh nhân bị bệnh nặng, có thể xem xét liều tải $25\text{--}30\text{ mg/kg}$ (dựa trên trọng lượng cơ thể thực tế) (Mức chứng cứ III; mức khuyến cáo B). Không thể đạt được AUC/MIC mục tiêu >400 bằng các phương pháp dùng thuốc thông thường nếu vancomycin MIC $\geq 2\text{ mg/L}$ đối với bệnh nhân có chức năng thận bình thường (tức là độ

thanh thải creatinine 70–100 mL/phút). Vì vậy, các liệu pháp thay thế nên được xem xét. Liều Vancomycin 15–20 mg/kg (dựa trên trọng lượng cơ thể thực tế) cho mỗi 8–12 giờ là cần thiết đối với hầu hết bệnh nhân có chức năng thận bình thường để đạt được nồng độ đáy trong huyết thanh được đề xuất khi MIC <1mg/L. Nên điều chỉnh dược động học của từng cá nhân và xác minh việc đạt được nồng độ mục tiêu trong huyết thanh. Khi liều riêng lẻ vượt quá 1g (ví dụ: 1,5 và 2g), thời gian truyền nên được kéo dài đến 1,5–2 giờ (Mức độ bằng chứng III; mức khuyến cáo B).

Đối với ampicillin/sulbactam

Ampicillin/sulbactam chứa chất kháng khuẩn beta-lactam (ampicillin) và chất ức chế beta-lactamase (sulbactam) đã được sử dụng rộng rãi ở tỷ lệ liều 2:1. Cả ampicillin và sulbactam đều là thuốc tan trong nước và được đào thải chủ yếu qua thận [81].

Ampicillin/sulbactam đã được sử dụng để điều trị viêm phổi do hít trong đó có *Acinetobacter baumannii* là vi khuẩn gây bệnh quan trọng trong HAP/VAP [82,83]. Mặc dù ampicillin/sulbactam được sử dụng để điều trị nhiễm trùng *A. baumannii*, vi khuẩn có khả năng kháng ampicillin nhưng sulbactam có hoạt tính kháng khuẩn chống lại *A. baumannii*, phụ thuộc vào ampicillin [84,85]. Ampicillin/sulbactam ở mức 12g/ngày, so với 6g/ngày, làm tăng tỷ lệ tăng men gan [86] do đó, không thể loại trừ các tác dụng phụ phụ thuộc vào liều và cần phải điều chỉnh liều theo đặc điểm của từng bệnh nhân (ví dụ: chức năng thận). Chỉ số PK/PD phản ánh hiệu quả của thuốc là $T > MIC$.

Liên quan đến việc điều trị *A. baumannii*, điểm gãy PK/PD ở phổi của ampicillin/sulbactam 3g bốn lần mỗi ngày (12g/ngày: liều tối đa đã được phê duyệt) là 0,25 µg/mL đối với CLcr = 90 mL/phút, 0,5µg/mL đối với CLcr = 60 mL/phút và 2µg/mL đối với CLcr = 30mL/phút. Từ những kết quả này, liều tối đa được phê duyệt dường như không đạt được 4µg/mL (MIC₉₀ của *A. baumannii*) do khả năng thâm nhập của sulbactam vào mô phổi thấp. Điều này gợi ý rằng cần phải có chế độ dùng thuốc ampicillin/sulbactam vượt quá liều tối đa được phê duyệt. Một báo cáo lâm sàng cũng cho thấy phác đồ liều cao có hiệu quả ở những bệnh nhân bị viêm phổi liên quan tới VAP do vi khuẩn *A. baumannii* đa kháng thuốc [87]. Hơn nữa, hướng dẫn của Sanford khuyến nghị truyền ampicillin/sulbactam trong 4 giờ với liều 9g ba lần mỗi ngày (27g/ngày) đối với VAP do *A. baumannii* gây ra [88]. Từ một nghiên cứu [89] cho thấy liều cao được sử dụng như trên đã đạt được MIC₉₀ là 4µg/mL đối với *A. baumannii* ở những bệnh nhân điển hình có CLcr = 60mL/phút. Vì vậy, từ góc độ thấm vào mô phổi của sulbactam, người ta đã xác nhận rằng phác đồ liều cao là cần thiết để điều trị *A. baumannii*.

Colistin

Colistin là kháng sinh thuộc họ polymixin. Các tài liệu báo cáo sự biến đổi lớn của PK colistin ở bệnh nhân ICU, đúng như dự đoán, bởi đặc tính ưa nước cao của nó [90,91]. Thông số PK/PD mô tả tốt nhất sự thành công của điều trị và khả năng ngăn chặn sự xuất hiện đề kháng với colistin là tỷ lệ AUC/MIC [90]. Một liều tải tiền chất colistimethate có vẻ phù hợp để tránh thiếu liều trong điều trị nhiễm trùng nặng. Cơ sở lý luận của phương pháp này dựa trên sự tăng chậm nồng độ trong huyết tương của colistin (phải từ nhiều giờ đến vài ngày) [92]. Liệu pháp hít vào cũng có vẻ hữu ích vì xông khí dung

giúp phổi đạt mức phân bố thuốc cao. Hít 1M IU × 3 có liên quan đến 6,7mg/L trong ELF 1 giờ sau khi dùng, cao hơn nồng độ trong huyết tương [93]. Một nghiên cứu trên mô hình gây nhiễm trùng phổi thực nghiệm trên động vật cho thấy *A. baumannii* phát triển đề kháng ngay cả khi tiếp xúc với colistin >10mg/L, nồng độ này cao hơn nhiều so với nồng độ đạt được với liều lâm sàng cổ điển là 3M IU × 3 (khoảng 2 –3mg/L) [94]. Trong môi trường lâm sàng, khi dùng liều tải 9M IU, tiếp theo là 4,5M IU × 3, không có tình trạng kháng thuốc nào xuất hiện ở 127 bệnh nhân ICU trong số 130 bệnh nhân trong một nghiên cứu [95]. Tuy nhiên, liều tải có liên quan đến việc tăng nguy cơ suy thận [96]. Trong một mô hình *in vitro* [97], không có liều colistin metansulfonate hoặc polymixin B nào có khả năng ngăn chặn sự xuất hiện của tình trạng kháng thuốc [98]. Do có khả năng gây kháng thuốc cao, colistin không bao giờ được dùng đơn độc, ngay cả khi dùng ở liều cao.

Kết hợp kháng sinh

Liệu pháp kết hợp kháng sinh có tính hợp lý về mặt sinh học để mở rộng phổ kháng sinh và có thể có tác dụng hiệp đồng tác dụng và làm giảm khả năng xuất hiện tình trạng kháng thuốc. Tuy nhiên, một số nghiên cứu đã đề cập đến tác động của liệu pháp phối hợp đối với sự xuất hiện tình trạng kháng thuốc. Beta-lactam và aminoglycoside, đại diện cho một phối hợp cổ điển, cho thấy tác dụng hiệp đồng chống lại các chủng Gram âm. Điều thú vị là, liều thấp tobramycin và cefepime (lần lượt là 3mg/kg và 563mg mỗi 8 giờ) đã ngăn chặn sự xuất hiện đề kháng của *P. aeruginosa* trong mô hình nhiễm trùng sợi rỗng động (dynamic hollow fiber infection model, HFIM) [99]. Tương tự, tỷ lệ $C_{min}/MIC < 1,7$ so với tỷ lệ $C_{min}/MIC > 6,2$ là đủ để ngăn chặn tình trạng kháng thuốc ở các chủng *P. aeruginosa* khi meropenem được kết hợp với tobramycin [100].

Mặc dù còn nhiều tranh luận nhưng một số khía cạnh trong quản lý bệnh nhân ung hộ trực quan cho việc sử dụng liệu pháp phối hợp, bao gồm mở rộng phạm vi hoạt động và tác dụng hiệp đồng cũng như giảm thiểu sự xuất hiện đề kháng. Do đó, liệu pháp phối hợp có thể mở rộng phổ hoạt động đến quần thể vi khuẩn mà chúng có thể đã đề kháng với một trong các loại kháng sinh trong chế độ phối hợp [101,102]. Hơn nữa, xác suất một vi khuẩn có đột biến gây kháng cả hai loại kháng sinh thấp hơn đáng kể so với đơn trị liệu [103-105]7. Beta-lactam và aminoglycoside thường có tỷ lệ tác dụng hiệp đồng cao chống lại vi khuẩn Gram âm và Gram dương [101,102,106]. Tuy nhiên, hoạt động hiệp đồng không tương quan với việc ngăn chặn sự xuất hiện kháng kháng sinh beta-lactam chống lại *P. aeruginosa in vivo* [107]. Những kết quả này phù hợp với một phân tích gộp cho thấy kết hợp beta-lactam và aminoglycoside không cho thấy giảm nguy cơ xuất hiện kháng thuốc khi điều trị [108]. Bằng chứng *in vitro* trái ngược với các thử nghiệm lâm sàng, theo đó liều thấp tobramycin và cefepime (lần lượt là 3mg/kg và 563mg mỗi 8 giờ) đã ngăn chặn sự xuất hiện đề kháng của *P. aeruginosa* trong HFIM động [99]. Sự khác biệt giữa các nghiên cứu lâm sàng và phương pháp *in vitro* có thể liên quan đến các chế độ dùng thuốc khác nhau được sử dụng giữa các nghiên cứu trong phân tích gộp, bao gồm các nghiên cứu sử dụng nhiều chế độ dùng thuốc hàng ngày có thể không đáp ứng các tỷ lệ PK/PD chính trong khi chế độ dùng thuốc một lần mỗi ngày được sử dụng bởi các nghiên cứu *in vitro*. Hơn nữa, tầm quan trọng của liệu pháp phối

hợp, như các nghiên cứu *in vitro* đã chứng minh, có thể không mở rộng sang thực hành lâm sàng vì có sự khác nhau về môi trường phát triển vi khuẩn giữa nghiên cứu *in vivo* và *in vitro* [109].

Mặc dù có tiềm năng hoạt động hiệp đồng kháng sinh beta-lactam và fluoroquinolone [110,111], vẫn có nguy cơ xuất hiện của Enterobacteriaceae sản xuất ESBL sau khi điều trị bằng fluoroquinolone, điều này không được thấy khi sử dụng aminoglycoside, có khả năng do đột biến qua gen trung gian khi tiếp xúc với fluoroquinolone [112-114]. Sau khi điều trị bằng kháng sinh beta-lactam và fluoroquinolone, 15% bệnh nhân sau đó phân lập được MDR so với 4% bệnh nhân dùng phối hợp beta-lactam và macrolide trong điều trị viêm phổi cộng đồng [115]. Tình trạng kháng thuốc này cho thấy nên hạn chế sử dụng fluoroquinolone ở những bệnh nhân không thể dung nạp beta-lactam và/hoặc aminoglycoside.

Do sự xuất hiện ngày càng tăng của vi khuẩn Gram âm kháng thuốc, fosfomycin đã được hồi sinh để sử dụng trong lâm sàng, tuy nhiên, vẫn tồn tại những lo ngại về sự xuất hiện kháng thuốc khi dùng đơn trị liệu, và do đó các phác đồ phối hợp đã được thử nghiệm [116]. Trong một nghiên cứu HFIM, việc mô phỏng gây nhiễm đường thở từ liệu khí dung, liệu pháp phối hợp fosfomycin và amikacin đã làm giảm sự xuất hiện đề kháng đối với *P. aeruginosa* là điều được quan sát thấy khi đơn trị liệu bằng fosfomycin [105]. Trong một nghiên cứu *in vitro* khác, sự kết hợp meropenem và fosfomycin sau liệu tiêm tĩnh mạch mô phỏng đã dẫn đến việc tiêu diệt vi khuẩn và liên quan đến việc không xuất hiện tình trạng kháng thuốc [117]. Cho đến khi có thêm bằng chứng, có thể thận trọng sử dụng fosfomycin kết hợp với aminoglycoside liều cao hoặc carbapenem để ngăn ngừa tình trạng kháng thuốc.

Do lo ngại về tình trạng kháng colistin liên quan đến đơn trị liệu, việc sử dụng colistin trong liệu pháp phối hợp với một thuốc khác có thể làm giảm sự xuất hiện của kháng colistin [118,119]. Liệu pháp kết hợp với carbapenem, ngay cả khi chủng phân lập đã kháng carbapenem, có thể ngăn ngừa sự xuất hiện kháng colistin [120,121] và có thể dẫn đến giảm tỷ lệ tử vong trong nhiễm trùng MDR *A. baumannii* hoặc *P. aeruginosa* [122]. Colistin kết hợp với tigecycline ngăn chặn sự xuất hiện đề kháng tigecycline nhưng không ngăn chặn được tình trạng kháng colistin trong ống nghiệm với nồng độ trong huyết thanh mô phỏng của cả hai tác nhân [123]. Polymyxin B cũng đã được sử dụng trong các nghiên cứu kết hợp chống lại mầm bệnh MDR. Polymyxin B kết hợp với fosfomycin trong HFIM đã ngăn chặn sự xuất hiện của hai chủng *K. pneumoniae* sinh carbapenemase khi dùng liều tải polymyxin B 2,5 mg/kg và tiếp theo là 1,5 mg/kg hai lần mỗi ngày và fosfomycin với liều 6g truyền trong 1h bốn lần mỗi ngày [124]. Điều thú vị là với cùng một liều fosfomycin như trên nhưng được truyền trong 3 giờ không ngăn ngừa được sự xuất hiện kháng thuốc, bằng chứng là MIC tăng gấp sáu lần đối với fosfomycin và 128 lần đối với polymyxin B [124]. Sự khác biệt về hiệu quả dựa trên thời gian truyền như trên có thể gợi ý rằng có hiệu ứng nồng độ. Theo đó nồng độ fosfomycin đạt đỉnh cao rất quan trọng để có tác dụng chống lại các quần thể vi khuẩn ít nhạy cảm hơn. Polymyxin B cũng đã được sử dụng kết hợp với carbapenem. Một nghiên cứu HFIM xem xét sự kết hợp giữa polymyxin B và doripenem cho thấy rằng phác đồ truyền polymyxin

B liên tục có liều tải trước đó đạt được nồng độ ở trạng thái ổn định là 5mg/l kết hợp với doripenem đã ngăn chặn sự xuất hiện của kháng polymyxin B trong thời gian 10 ngày chống lại chất cấy ban đầu có đậm độ 10^9 CFU/ml của hai chủng *A. baumannii* dị kháng polymyxin B [125]. Ngược lại với những kết quả này, tigecycline khi kết hợp với polymyxin B đã không cho thấy sự ức chế nhất quán sự xuất hiện đề kháng của *A. baumannii* ở nồng độ có thể đạt được về mặt lâm sàng trên nghiên cứu thực nghiệm [126].

Tóm lại, những kết quả này cho thấy nên sử dụng polymyxin B hoặc colistin kết hợp với carbapenem, ngay cả khi vi khuẩn được xác định có khả năng kháng carbapenem. Fosfomycin có thể ngăn chặn sự xuất hiện kháng thuốc đối với Enterobacteriaceae nhưng có thể không có lợi ích nhất quán đối với *P. aeruginosa*. Có rất ít bằng chứng liên quan đến liệu pháp phối hợp chống lại nhiễm trùng do vi khuẩn Gram dương liên quan đến việc ngăn chặn sự xuất hiện của tình trạng kháng thuốc. Có một số dữ liệu về sự kết hợp kháng sinh daptomycin và beta-lactam. Dữ liệu *in vitro* cho thấy rằng daptomycin và nồng độ ampicillin thấp có thể kéo dài thời gian xuất hiện tình trạng kháng daptomycin ở các chủng MRSA và VRE phân lập được [127].

Vai trò của TDM

TDM có thể đặc biệt hữu ích trong nhóm bệnh nhân nhiễm trùng nặng, HAP/VAP, do sự thay đổi nồng độ kháng sinh được tuân thủ theo chế độ dùng thuốc tiêu chuẩn. Beta-lactam thường được coi là dung nạp tốt, vì vậy TDM trước đây chỉ giới hạn ở aminoglycoside và glycopeptide để kiểm soát độc tính. Việc áp dụng TDM cho beta-lactam không phổ biến và không được áp dụng thường xuyên ở hầu hết các bệnh viện. Tuy nhiên, dựa trên hiểu biết hiện nay về sự thay đổi PK trong tình huống nhiễm trùng nặng, TDM có thể hữu ích để tối đa hóa khả năng đạt được PK/PD mục tiêu và cải thiện kết quả lâm sàng cả với beta-lactam [128].

Khuyến cáo thực hành theo dõi PK/PD

Việc áp dụng TDM cho phép các bác sĩ cá thể hóa liều lượng trong thực hành điều trị. Mặc dù TDM theo truyền thống được thiết kế như một quá trình nhằm giảm nguy cơ tác dụng phụ ở bệnh nhân dùng thuốc độc hại, nhưng hiện tại tầm quan trọng của nó đang được công nhận trong việc tối ưu hóa kết quả điều trị, về mặt chữa khỏi hoặc ức chế kháng thuốc [129,130]. Như đã nêu ở trên, việc sử dụng phép tính đơn giản của các phương pháp AUC_{0-24} [131-133] đã được áp dụng lâm sàng để thực hiện TDM đối với một số nhóm kháng sinh vì nó dựa trên một số lượng nhỏ mẫu. TDM có thể được khuyến khích đối với beta-lactam để tối ưu hóa nồng độ thuốc nhằm ngăn ngừa tình trạng kháng thuốc [134]. Như đã nói ở trên, các thông số PK của bệnh nhân nhiễm trùng nặng, HAP/VAP ở ICU có thể khác nhau rất nhiều, ảnh hưởng trực tiếp đến các thông số PD và làm giảm hiệu quả của kháng sinh. Điều này càng làm tăng thêm sự phức tạp ở những bệnh nhân nhiễm vi khuẩn có MIC cao, điều dễ nhận thấy trong môi trường ICU. Trên cơ sở này, nhiều bằng chứng chỉ ra rằng ở những bệnh nhân bị bệnh nặng nên tăng liều kháng sinh so với những bệnh nhân không bị bệnh nặng và lý tưởng nhất là đạt được mục tiêu PK/PD ngay từ liều đầu tiên [135]. Mục tiêu PK/PD này là để tiêu diệt ngay lập tức các quần thể vi khuẩn ít nhạy cảm nhân lên tại vị trí nhiễm trùng. Vì vậy, để giảm sự

phát triển đề kháng và tăng cơ hội điều trị thành công, nên điều chỉnh liều sau liều đầu tiên. Do những lý do khách quan và hiểu biết về PK/PD, chiến lược theo dõi thuốc tại giường TDM mới chỉ áp dụng tại một số trung tâm y tế lớn ở Việt Nam. Tài liệu của IDSA (Mỹ, năm 2016) khuyến cáo tối ưu hóa PK/PD điều trị kháng sinh trong HAP/VAP. Cụ thể tài liệu này lưu ý về liều lượng kháng sinh nên sử dụng dữ liệu PK/PD để xác định thay vì thông tin kê đơn của nhà sản xuất (khuyến cáo yếu, bằng chứng chất lượng rất thấp). Khuyến cáo này đặt giá trị cao vào việc cải thiện kết quả lâm sàng bằng cách tối ưu hóa liệu pháp điều trị, đặt giá trị thấp hơn cho gánh nặng và chi phí. Với lưu ý rằng liều lượng tối ưu hóa PK/PD cần xem xét nồng độ kháng sinh trong máu, phương pháp truyền kéo dài và liên tục cũng như liều lượng dựa trên cân nặng đối với một số loại kháng sinh [136].

3. KẾT LUẬN

Việc điều trị kháng sinh cho bệnh nhân nhiễm trùng nặng, HAP/VAP rất phức tạp và phải xem xét nhiều yếu tố để cung cấp dịch vụ chăm sóc tối ưu nhất. Bắt đầu kịp thời liệu pháp kháng sinh với liều lượng thích hợp là rất quan trọng trong quản lý bệnh nhân. Trong bối cảnh này, một thách thức lớn có liên quan đến những thay đổi sinh lý đáng kể diễn ra và có thể ảnh hưởng đến đặc tính dược động học của thuốc kháng sinh. Các chiến lược dùng liều tiêu chuẩn ở những bệnh nhân bị bệnh nặng khó có thể đạt được các thông số PK/PD mục tiêu một cách nhất quán về hiệu quả, đặc biệt là với beta-lactam. Điều này có thể dẫn đến tăng nguy cơ thất bại lâm sàng và phát triển tình trạng kháng kháng sinh. Việc thực hiện các chiến lược dùng liều khác nhau (ví dụ truyền kéo dài hoặc liên tục, liều tải) có thể giúp tối ưu hóa PK/PD của thuốc kháng sinh. Do có sự khác biệt đáng kể giữa các đối tượng về nồng độ kháng khuẩn, việc sử dụng phương pháp định lượng cho từng cá nhân, ngay cả với beta-lactam, TDM sẽ có lợi khi phương pháp này được phổ biến rộng rãi. Một TDM đơn giản – giá cả phải chăng tại giường bệnh – có thể được đề xuất để tối ưu hóa liệu pháp kháng sinh, với mục đích không chỉ là tránh độc tính mà còn tránh phơi nhiễm kháng sinh dưới mức làm tăng nguy cơ xuất hiện tình trạng kháng thuốc [137].

Tác giả bài viết không có mâu thuẫn lợi ích cần khai báo

Email tác giả liên hệ: drthanhbk@gmail.com

Tài liệu tham khảo

1.	Rajesh Chawla. Epidemiology, etiology, and diagnosis of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Asian countries. (Am J Infect Control 2008;36:S93-100
2.	Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:867-903.
3.	Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodriguez-Roisin R, AgustiVidal A. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. Chest 1988;93:318-24.
4.	Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jimenez P, Gonzalez J, Ferrer A, et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Am Rev Respir Dis 1990;142:523-8

5.	American Thoracic Society and Infectious Disease Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. <i>Am J Resp Crit Care Med</i> 2005;171:318-416.
6.	Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. <i>Lancet Infect Dis</i> 2014;14:498e509.
7.	Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient - concepts appraised by the example of antimicrobial agents. <i>Adv Drug Deliv Rev</i> 2014. http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2014.07.006
8.	Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. <i>Clin Pharmacokinet</i> 2011;50:99e
9.	Udy A, Roberts J, Lipman J. Clinical implications of antibiotic pharmacokinetic principles in the critically ill. <i>Intensive Care Med</i> 2013;39:2070e82.
10.	Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, Feldman C, Ortqvist A, Rello J, et al. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with Pneumococcal Bacteremia. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> 2014;170:440e4.
11.	Ikawa K, Morikawa N, Ikeda K, Suyama H. Pharmacokinetic modeling and dosage adaptation of biapenem in Japanese patients during continuous venovenous hemodiafiltration. <i>J Infect Chemother</i> 2008;14:35-9.
12.	Carlier M, Noe M, Roberts JA, Stove V, Verstraete AG, Lipman J, et al. Population pharmacokinetics and dosing simulations of cefuroxime in critically ill patients: non-standard dosing approaches are required to achieve therapeutic exposures. <i>J Antimicrob Chemother</i> 2014;69:2797e803
13.	Carlier M, Carrette S, Roberts JA, Stove V, Verstraete A, Hoste E, et al. Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used? <i>Crit Care</i> 2013;17:R84.
14.	Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Dalley AJ, Lipman J. First-dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis. <i>Int J Antimicrob Agents</i> 2010;35:156-63
15.	Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J, et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2011;55:3284e94
16.	Ikawa K, Morikawa N, Suyama H, Ikeda K, Yamanoue T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-daily arbekacin during continuous veno-venous hemodiafiltration in critically ill patients. <i>J Infect Chemother</i> 2009;15:420e3
17.	Blot S, Koulenti D, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study. <i>Crit Care</i> 2014;18:R99
18.	Canut A, Isla A, Betriu C, Gascon AR. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic evaluation of daptomycin, tigecycline and linezolid versus vancomycin for the treatment of MRSA infections in four Western European Countries. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis</i> 2012;31:2227-35.
19.	Salem AH, Zhanel GG, Ibrahim SA, Noreddin AM. Monte Carlo simulation analysis of ceftobiprole, dalbavancin, daptomycin, tigecycline, linezolid and vancomycin pharmacodynamics against intensive care unit-isolated methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> . <i>Clin Exp Pharmacol Physiol</i> 2014;41: 437e43
20.	Zhang L, Li L, Shi W, Liu S, Liang X, Ye Z, et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin in critically ill patients with impaired renal function undergoing pulse high-volume haemofiltration. <i>Int J Antimicrob Agents</i> 2013;42:244-9.
21.	Spooner AM, Deegan C, D'Arcy DM, Gowing CM, Donnelly MB, Corrigan OI. An evaluation of ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients undergoing continuous veno-venous haemodiafiltration. <i>BMC Clin Pharmacol</i> 2011;11:11. http://dx.doi.org/10.1186/14
22.	Chant C, Leung A, Friedrich JO. Optimal dosing of antibiotics in critically ill patients by using continuous/extended infusions: a systematic review and meta-analysis. <i>Crit Care</i> 2013;17:R279.
23.	Yusuf E, Spapen H, Pierard D. Prolonged vs intermittent infusion of piperacillin/tazobactam in critically ill patients: a narrative and systematic review. <i>J Crit Care</i> 2014;29:1089-95.
24.	Sakka SG, Glauner AK, Bulitta JB, Kinzig-Schippers M, Pfister W, Drusano GL, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous versus short-term infusion of imipenem-cilastatin in critically ill patients in a randomized, controlled trial. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 2007;51: 3304-10.

25.	Smyth A, Tan KH, Hyman-Taylor P, Mulheran M, Lewis S, Stableforth D, et al. Once versus three-times daily regimens of tobramycin treatment for pulmonary exacerbations of cystic fibrosis: the TOPIC study: a randomised controlled trial. <i>Lancet</i> 2005;365:573-8.
26.	Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> 1995;39:650-5.
27.	Deguchi T, Seike K, Yasuda M, Matsumoto T. Evaluation by Monte Carlo simulation of levofloxacin dosing for complicated urinary tract infections caused by <i>Escherichia coli</i> or <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>J Infect Chemother</i> 2011;17:726e30.
28.	MacVane SH, Kuti JL, Nicolau DP. Prolonging beta-lactam infusion: a review of the rationale and evidence, and guidance for implementation. <i>Int J Antimicrob Agents</i> 2014;43:105e1
29.	Roberts DM, Roberts JA, Roberts MS, Liu X, Nair P, Cole L, et al. Variability of antibiotic concentrations in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy: a multicentre pharmacokinetic study*. <i>Crit Care Med</i> 2012;40:1523-8
30.	Isla A, Rodriguez-Gascon A, Troconiz IF, Bueno L, Solinis MA, Maynar J, et al. Population pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. <i>Clin Pharmacokinet</i> 2008;47: 173-80.
31.	Asin-Prieto E, Rodriguez-Gascon A, Troconiz IF, Soraluze A, Maynar J, Sanchez-Izquierdo JA, et al. Population pharmacokinetics of piperacillin and tazobactam in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy: application to pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. <i>J Antimicrob Chemother</i> 2014;69:180e9.
32.	Ulldemolins M, Vaquer S, Llaurodo-Serra M, Pontes C, Calvo G, Soy D, et al. Beta-lactam dosing in critically ill patients with septic shock and continuous renal replacement therapy. <i>201406/23;18:1e16</i> .
33.	Liu P, Müller M, Derendorf H. Rational dosing of antibiotics: the use of plasma concentrations versus tissue concentrations. <i>Int J Antimicrob Agents</i> 2002;19:285-90.
34.	Brunner M, Derendorf H, Müller M. Microdialysis for in vivo pharmacokinetic/pharmacodynamic characterization of anti-infective drugs. <i>Curr Opin Pharmacol</i> 2005;5:495e9.
35.	Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. <i>N Engl J Med</i> 1996;335:179-88.
36.	Bennett, JE.; Dolin, R.; Blaser, MJ., editors. <i>Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases</i> . 8th ed.. Saunders; Philadelphia: 2015.
37.	Baldwin DR, Honeybourne D, Wise R. Pulmonary disposition of antimicrobial agents: in vivo observations and clinical relevance. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> . 1992; 36(6):1176–1180. [PubMed: 1416817]
38.	Rodvold KA, George JM, Yoo L. Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid. <i>Clin Pharmacokinet</i> . 2011; 50(10):637–664. [PubMed: 21895037]
39.	Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, et al. Plasma and lung concentrations of ceftazidime administered in continuous infusion to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. <i>Intensive Care Med</i> . 2004; 30(5):989–991. [PubMed: 14985960]
40.	Boselli E, Breilh D, Duflo F, et al. Steady-state and intrapulmonary concentrations of cefepime administered in continuous infusion in critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. <i>Crit Care Med</i> . 2003; 31(8):2102–2106. [PubMed: 12973166]
41.	Boselli E, Breilh D, Cannesson M, et al. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of piperacillin/tazobactam 4 g/0.5 g administered to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. <i>Intensive Care Med</i> . 2004; 30(5):976–979. [PubMed: 15057512]
42.	Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, et al. Alveolar concentrations of piperacillin/tazobactam administered in continuous infusion to patients with ventilator-associated pneumonia. <i>Crit Care Med</i> . 2008; 36(5):1500–1506. [PubMed: 18434883]
43.	Felton TW, McCalman K, Malagon I, et al. Pulmonary penetration of piperacillin and tazobactam in critically ill patients. <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 2014; 96:1–11.
44.	Valcke YJ, Rosseel MT, Pauwels RA, Bogaert MG, Van Der Straeten ME. Penetration of ampicillin and sulbactam in the lower airways during respiratory infections. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> . 1990; 34(6):958–962. [PubMed: 2393293]
45.	Riccobene, T.; Pushkin, R.; Jandourek, A. Penetration of Ceftaroline into Epithelial Lining Fluid. Abstract A-469; 55th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; San Diego, California. 2015;
46.	Chandorkar G, Huntington JA, Gotfried MH, Rodvold KA, Umeh O. Intrapulmonary penetration of ceftolozane/tazobactam and piperacillin/tazobactam in healthy adult subjects. <i>J Antimicrob Chemother</i> . 2012; 67(10):2463–2469. [PubMed: 22773741]

47.	Lodise TP, Sorgel F, Melnick D, Mason B, Kinzig M, Drusano GL. Penetration of meropenem into epithelial lining fluid of patients with ventilator-associated pneumonia. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2011; 55(4):1606–1610. [PubMed: 21300830]
48.	Frippiat F, Musuamba FT, Seidel L, et al. Modelled target attainment after meropenem infusion in patients with severe nosocomial pneumonia: The PROMESSE study. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2015; 70(1):207–216. [PubMed: 25216821]
49.	Wenzler E, Gotfried MH, Loutit JS, et al. Plasma, Epithelial Lining Fluid, and Alveolar Macrophage Concentrations of Meropenem-RPX7009 in Healthy Adult Subjects. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2015; 59(12):7232–7239. [PubMed: 26349830]
50.	Boselli E, Breilh D, Saux MC, Gordien JB, Allaouchiche B. Pharmacokinetics and lung concentrations of ertapenem in patients with ventilator-associated pneumonia. <i>Intensive Care Med.</i> 2006; 32(12):2059–2062. [PubMed: 17039351]
51.	Justo, J.; Gotfried, M.; Deyo, K.; Fischer, P.; Danziger, L.; Rodvold, K. Doripenem Intrapulmonary Pharmacokinetics in Healthy Adult Subjects; 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; Chicago, Illinois. 2011; Abstract A1-1748
52.	Van Hasselt, JGC.; Rizk, ML.; Lala, M., et al. Br J Clin Pharmacol. 2016. Pooled population pharmacokinetic model of imipenem in plasma and the lung epithelial lining fluid. In Press
53.	Drusano GL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials. <i>Clin Infect Dis.</i> 2007; 45(Suppl 1):S89–S95. [PubMed: 17582578]
54.	Ambrose PG, Bhavnani SM, Ellis-Grosse EJ, Drusano GL. Pharmacokinetic-pharmacodynamic considerations in the design of hospital-acquired or ventilator-associated bacterial pneumonia studies: look before you leap! <i>Clin Infect Dis.</i> 2010; 51(Suppl 1):103–110.
55.	Lamer C, De Beco V, Soler P, et al. Analysis of vancomycin entry into pulmonary lining fluid by bronchoalveolar lavage in critically ill patients. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 1993; 37(2):281–286. [PubMed: 8452359]
56.	Georges H, Leroy O, Alfandari S, et al. Pulmonary disposition of vancomycin in critically ill patients. <i>Eur J Clin Microbiol Infect Dis.</i> 1997; 16(5):385–388. [PubMed: 9228481]
57.	Lodise TP, Drusano GL, Butterfield JM, Scoville J, Gotfried M, Rodvold KA. Penetration of vancomycin into epithelial lining fluid in healthy volunteers. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2011; 55(12):5507–5511. [PubMed: 21911567]
58.	Gotfried MH, Danziger LH, Rodvold KA. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of levofloxacin and ciprofloxacin in healthy adult subjects. <i>Chest.</i> 2001; 119(4):1114–1122. [PubMed: 11296178]
59.	Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: an update. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2005; 55(5):601–607. [PubMed: 15772142]
60.	Drusano G, Preston S, Gotfried M, Danziger LH, Rodvold KA. Levofloxacin penetration into epithelial lining fluid as determined by population pharmacokinetic modeling and Monte Carlo simulation. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2002; 46(2):586–589. [PubMed: 11796385]
61.	Panidis D, Markantonis SL, Boutzouka E, Karatzas S, Baltopoulos G. Penetration of gentamicin into the alveolar lining fluid of critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. <i>Chest.</i> 2005; 128(2):545–552. [PubMed: 16100136]
62.	Carcas AJ, García-Satué JL, Zapater P, Frías-Iñiesta J. Tobramycin penetration into epithelial lining fluid of patients with pneumonia. <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 1999; 65(3):245–250. [PubMed: 10096256]
63.	Boselli E, Breilh D, Djabarouti S, et al. Reliability of mini-bronchoalveolar lavage for the measurement of epithelial lining fluid concentrations of tobramycin in critically ill patients. <i>Intensive Care Med.</i> 2007; 33(9):1519–1523. [PubMed: 17530217]
64.	Rodvold KA, George JM, Yoo L. Penetration of anti-infective agents into pulmonary epithelial lining fluid: focus on antibacterial agents. <i>ClinPharmacokinet.</i> 2011; 50(10):637–64.
65.	Kontou P, Chatzika K, Pitsiou G, Stanopoulos I, Argyropoulou-Pataka P, Kioumis I. Pharmacokinetics of ciprofloxacin and its penetration into bronchial secretions of mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2011; 55(9):4149–53. [PubMed: 21670178]
66.	Lu Q, Luo R, Bodin L, et al. Efficacy of high-dose nebulized colistin in ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Acinetobacter baumannii</i> . <i>Anesthesiology.</i> 2012; 117(6):1335–47. [PubMed: 23132092]
67.	Charles-Edouard Luyt and Jean Chastre. Inhaled antibiotics in critical care. In: <i>Anti-infectives and the Lung</i> . Edited by Stefano Aliberti, James D. Chalmers and Mathias W. Pletz Editor in Chief Robert Bals. Published by European Respiratory Society ©2017. Chapter 5, pp 80-96

68.	Ambrose PG, Bhavnani SM, Rubino CM, et al. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: it's not just for mice anymore. <i>Clin Infect Dis</i> 2007; 44:79–86
69.	Roberts JA, Webb S, Paterson D, Ho KM, Lipman J. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics. <i>Crit Care Med</i> 2009; 37:2071–8
70.	Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. <i>Clin Infect Dis</i> 2007; 44:357–63.
71.	Lorente L, Lorenzo L, Martín MM, Jiménez A, Mora ML. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. <i>Ann Pharmacother</i> 2006; 40:219–23
72.	Arnold HM, Hollands JM, Skrupky LP, et al. Prolonged infusion antibiotics for suspected gram-negative infections in the ICU: a before-after study. <i>Ann Pharmacother</i> 2013; 47:170–80
73.	Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, Samonis G, Falagas ME. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. <i>Lancet Infect Dis</i> 2018; 18:108–20.
74.	Lee YR, Miller PD, Alzghari SK, Blanco DD, Hager JD, Kuntz KS. Continuous Infusion versus intermittent bolus of beta-lactams in critically ill patients with respiratory infections: a systematic review and meta-analysis. <i>Eur J Drug Metab Pharmacokinet</i> 2018; 43:155–70.
75.	Rizk NA, Kanafani ZA, Tabaja HZ, Kanj SS. Extended infusion of beta-lactam antibiotics: optimizing therapy in critically-ill patients in the era of antimicrobial resistance. <i>Expert Rev Anti Infect Ther</i> 2017; 15:645–52.
76.	Lipman J, Brett SJ, De Waele JJ, et al. A protocol for a phase 3 multicentre randomised controlled trial of continuous versus intermittent β -lactam antibiotic infusion in critically ill patients with sepsis: BLING III. <i>Crit Care Resusc</i> 2019; 21:63–8
77.	Joel M. Dulhunty et al. A Multicenter Randomized Trial of Continuous versus Intermittent β -Lactam Infusion in Severe Sepsis. <i>Am J Respir Crit Care Med</i> Vol 192, Iss 11, pp 1298–1305, Dec 1, 2015
78.	De Waele JJ, Lipman J, Carlier M, Roberts JA. Subtleties in practical application of prolonged infusion of β -lactam antibiotics. <i>Int J Antimicrob Agents</i> 2015; 45:461–3.
79.	Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. <i>Clin Infect Dis</i> 2009; 49:325–7
80.	Turner RB, Kojiro K, Shephard EA, et al. Review and validation of bayesian dose-optimizing software and equations for calculation of the vancomycin area curve in critically ill patients. <i>Pharmacotherapy</i> 2018; 38:1174–83.
81.	USP, UNASYN (Ampicillin Sodium/Sulbactam Sodium). 2017. Available online: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/050608s044lbl.pdf
82.	Song, J.Y.; Cheong, H.J.; Choi, W.S.; Heo, J.Y.; Noh, J.Y.; Kim, W.J. Clinical and micro-biological characterization of carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> bloodstream infections. <i>J. Med. Microbiol.</i> 2011, 60, 605–611. [CrossRef]
83.	Gaynes, R.; Edwards, J.R. National Nosocomial Infections Surveillance System Overview of nosocomial infections caused by Gram-negative bacilli. <i>Clin. Infect. Dis.</i> 2005, 41, 848–854.
84.	Peleg, A.Y.; Seifert, H.; Paterson, D.L. <i>Acinetobacter baumannii</i> emergence of a successful pathogen. <i>Clin. Microbiol. Rev.</i> 2008, 21, 538–582. [CrossRef]
85.	Corbella, X.; Ariza, J.; Ardanuy, C.; Vuelta, M.; Tubau, F.; Sora, M.; Pujol, M.; Gudiol, F. Efficacy of sulbactam alone and in combination with ampicillin in nosocomial infections caused by multiresistant <i>Acinetobacter baumannii</i> . <i>J. Antimicrob. Chemother.</i> 1998, 42, 793–802. [CrossRef]
86.	Pfizer, Incorporated. Unasyn-S (Ampicillin Sodium/Sulbactam Sodium for Injection) Prescribing Information. Available online: https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/3/672212_6139504F1022_3_1F.pdf (accessed on 22 January 2023).
87.	Betrosian, A.P.; Frantzeskaki, F.; Xanthaki, A.; Georgiadis, G. High-dose ampicillin-sulbactam as an alternative treatment of late-onset VAP from multidrug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> . <i>Scand. J. Infect. Dis.</i> 2007, 39, 38–43. [CrossRef]
88.	Gilbert, D.N.; Chambers, H.F.; Saag, M.S.; Pavia, A.T.; Boucher, H.W. <i>The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy</i> 51th ed. Sanford Guide; Life Science Publishing: Tokyo, Japan, 2021; pp. 70–71
89.	Onita, T.; Ikawa, K.; Ishihara, N.; Tamaki, H.; Yano, T.; Naora, K.; Morikawa, N. Pulmonary Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of Ampicillin/Sulbactam Regimens for

	Pneumonia Caused by Various Bacteria, including <i>Acinetobacter baumannii</i> . <i>Antibiotics</i> 2023, 12, 303
90.	Grégoire, N.; Aranzana-Climent, V.; Magréault, S.; Marchand, S.; Couet, W. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Colistin. <i>Clin. Pharmacokinet.</i> 2017, 56, 1441–1460. [CrossRef] [PubMed]
91.	53. Pacheco, T.; Bustos, R.H.; González, D.; Garzón, V.; García, J.C.; Ramírez, D. An Approach to Measuring Colistin Plasma Levels Regarding the Treatment of Multidrug-Resistant Bacterial Infection. <i>Antibiotics</i> 2019, 8, 100
92.	Tsuji, B.T.; Pogue, J.M.; Zavascki, A.P.; Paul, M.; Daikos, G.L.; Forrest, A.; Giacobbe, D.R.; Viscoli, C.; Giamarellou, H.; Karaiskos, I.; et al. 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 Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). <i>Pharmacotherapy</i> 2019, 39, 10–39. [CrossRef] [PubMed]
93.	Athanassa, Z.E.; Markantonis, S.L.; Fousteri, M.Z.; Myrianthefs, P.M.; Boutzouka, E.G.; Tsakris, A.; Baltopoulos, G.J. Pharmacokinetics of inhaled colistimethate sodium (CMS) in mechanically ventilated critically ill patients. <i>Intensive Care Med.</i> 2012, 38, 1779–1786. [CrossRef] [PubMed]
94.	Dudhani, R.V.; Turnidge, J.D.; Nation, R.L.; Li, J. fAUC/MIC is the most predictive pharmacokinetic/pharmacodynamic index of colistin against <i>Acinetobacter baumannii</i> in murine thigh and lung infection models. <i>J. Antimicrob. Chemother.</i> 2010, 65, 1984–1990
95.	Plachouras, D.; Karvanen, M.; Friberg, L.E.; Papadomichelakis, E.; Antoniadou, A.; Tsangaris, I.; Karaiskos, P.G.; Kontopidou, F.; Armaganidis, A.; Cars, O.; et al. Population pharmacokinetic analysis of colistin methanesulfonate and colistin after intravenous administration in critically ill patients with infections caused by gram-negative bacteria. <i>Antimicrob. Agents Chemother.</i> 2009, 53, 3430–3436
96.	Rigatto, M.H.; Oliveira, M.S.; Perdigão-Neto, L.V.; Levin, A.S.; Carrilho, C.M.; Tanita, M.T.; Tuon, F.F.; Cardoso, D.E.; Lopes, N.T.; Falci, D.R.; et al. Multicenter Prospective Cohort Study of Renal Failure in Patients Treated with Colistin versus Polymyxin B. <i>Antimicrob. Agents Chemother.</i> 2016, 60, 2443–2449. [CrossRef]
97.	Cheah, S.E.; Li, J.; Tsuji, B.T.; Forrest, A.; Bulitta, J.B.; Nation, R.L. Colistin and Polymyxin B Dosage Regimens against <i>Acinetobacter baumannii</i> : Differences in Activity and the Emergence of Resistance. <i>Antimicrob. Agents Chemother.</i> 2016, 60, 3921–3933.
98.	Tsuji, B.T.; Landersdorfer, C.B.; Lenhard, J.R.; Cheah, S.E.; Thamlikitkul, V.; Rao, G.G.; Holden, P.N.; Forrest, A.; Bulitta, J.B.; Nation, R.L.; et al. Paradoxical Effect of Polymyxin B: High Drug Exposure Amplifies Resistance in <i>Acinetobacter baumannii</i> . <i>Antimicrob. Agents Chemother.</i> 2016, 60, 3913–3920
99.	Drusano, G.L.; Bonomo, R.A.; Bahniuk, N.; Bulitta, J.B.; Vanscoy, B.; Defiglio, H.; Fikes, S.; Brown, D.; Drawz, S.M.; Kulawy, R.; et al. Resistance emergence mechanism and mechanism of resistance suppression by tobramycin for cefepime for <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Antimicrob. Agents Chemother.</i> 2012, 56, 231–242.
100.	Tam, V.H.; Schilling, A.N.; Neshat, S.; Poole, K.; Melnick, D.A.; Coyle, E.A. Optimization of meropenem minimum concentration/MIC ratio to suppress in vitro resistance of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Antimicrob. Agents Chemother.</i> 2005, 49, 4920–4927
101.	172. Yadav R, Bulitta JB, Nation RL, Landersdorfer CB. Optimization of synergistic combination regimens against carbapenem and aminoglycoside-resistant clinical <i>Pseudomonas aeruginosa</i> isolates via mechanism-based pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2017. https:// doi.org/10.1128/AAC.01011-16 .
102.	173. Yadav R, Landersdorfer CB, Nation RL, Boyce JD, Bulitta JB. Novel Approach To Optimize Synergistic Carbapenem/Aminoglycoside Combinations against Carbapenem-Resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> . <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2015;59:2286–98.
103.	Drago L, De Vecchi E, Nicola L, Tocalli L, Gismondo MR. In vitro selection of resistance in <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Acinetobacter</i> spp. by levofloxacin and ciprofloxacin alone and in combination with beta-lactams and amikacin. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2005;56:353–9
104.	Drusano GL, Liu WG, Fregeau C, Kulawy R, Louie A. Differing effects of combination chemotherapy with meropenem and tobramycin on cell kill and suppression of resistance of wild-type <i>Pseudomonas aeruginosa</i> PAO1 and its isogenic MexAB efflux pump-overexpressed mutant. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2009;53:2266–73.
105.	Sime FB, Johnson A, Whalley S, Santoyo-Castelazo A, Montgomery AB, Walters KA, et al. Pharmacodynamics of aerosolized fosfomycin and amikacin against resistant clinical isolates of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i> in a hollow-fiber infection model:

	experimental basis for combination therapy. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2016. https://doi.org/10.1128/AAC.01763-16 .
106.	Burgess DS, Hastings RW. Activity of piperacillin/tazobactam in combination with amikacin, ciprofloxacin, and trovafloxacin against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> by time-kill. <i>Diagn Microbiol Infect Dis.</i> 2000;38:37–41
107.	Chandrasekar PH, Crane LR, Bailey EJ. Comparison of the activity of antibiotic combinations in vitro with clinical outcome and resistance emergence in serious infection by <i>Pseudomonas aeruginosa</i> in non-neutropenic patients. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 1987;19:321–9.
108.	Bliziotis IA, Samonis G, Vardakas KZ, Chrysanthopoulou S, Falagas ME. Effect of aminoglycoside and beta-lactam combination therapy versus beta-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. <i>Clin Infect Dis.</i> 2005;41:149–58
109.	Cafini F, Aguilar L, Sevillano D, Gimenez MJ, Alou L, Fenoll A, et al. Decrease in bacterial load versus resistance selection of pneumococcal subpopulations by beta-lactam physiological concentrations over time: an in vitro pharmacodynamic simulation. <i>Microb Drug Resist.</i> 2008;14:13–21
110.	Dawis MA, Isenberg HD, France KA, Jenkins SG. In vitro activity of gatifloxacin alone and in combination with cefepime, meropenem, piperacillin and gentamicin against multidrug-resistant organisms. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2003;51:1203–1.
111.	Burgess DS, Nathisuwan S. Cefepime, piperacillin/tazobactam, gentamicin, ciprofloxacin, and levofloxacin alone and in combination against <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Diagn Microbiol Infect Dis.</i> 2002;44:35–41.
112.	Kohanski MA, DePristo MA, Collins JJ. Sublethal Antibiotic Treatment Leads to Multidrug Resistance via Radical-Induced Mutagenesis. <i>Molecular Cell.</i> 2010;37:311–20.
113.	Wener KM, Schechner V, Gold HS, Wright SB, Carmeli Y. Treatment with fluoroquinolones or with beta-lactam-beta-lactamase inhibitor combinations is a risk factor for isolation of extended-spectrum-beta-lactamase-producing <i>Klebsiella</i> Species in hospitalized patients. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2010;54:2010–6.
114.	Cassier P, Lallechere S, Aho S, Astruc K, Neuwirth C, Piroth L, et al. Cephalosporin and fluoroquinolone combinations are highly associated with CTX-M beta-lactamase-producing <i>Escherichia coli</i> : a case–control study in a French teaching hospital. <i>Clin Microbiol Infect.</i> 2011;17:1746–51.
115.	Goldstein RC, Husk G, Jodlowski T, Mildvan D, Perlman DC, Ruhe JJ. Fluoroquinolone- and ceftriaxone-based therapy of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: The risk of subsequent isolation of multidrug-resistant organisms. <i>Am J Infect Control.</i> 2014;42:539–41.
116.	Karageorgopoulos DE, Wang R, Yu XH, Falagas ME. Fosfomycin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2012;67:255-68.
117.	Docobo-Perez F, Drusano GL, Johnson A, Goodwin J, Whalley S, Ramos-Martin V, et al. Pharmacodynamics of fosfomycin: insights into clinical use for antimicrobial resistance. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2015;59:56
118.	Li J, Rayner CR, Nation RL, Owen RJ, Spelman D, Tan KE, et al. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> . <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2006;50:2946–50.
119.	Lenhard JR, Gall JS, Bulitta JB, Thamlikittkul V, Landersdorfer CB, Forrest A, et al. Comparative pharmacodynamics of four different carbapenems in combination with polymyxin B against carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> . <i>Int J Antimicrob Agents.</i> 2016;48:719–24.
120.	Bergen PJ, Forrest A, Bulitta JB, Tsuji BT, Sidjabat HE, Paterson DL, et al. Clinically Relevant Plasma Concentrations of Colistin in Combination with Imipenem Enhance Pharmacodynamic Activity against Multidrug-Resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i> at Multiple Inocula. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2011;55:5134–42.
121.	Ly NS, Bulman ZP, Bulitta JB, Baron C, Rao GG, Holden PN, et al. Optimization of Polymyxin B in Combination with Doripenem To Combat Mutator <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2016;60:2870–80.
122.	Rigatto MH, Vieira FJ, Antochévis LC, Behle TF, Lopes NT, Zavascki AP. Polymyxin B in Combination with Antimicrobials Lacking In Vitro Activity versus Polymyxin B in Monotherapy in Critically Ill Patients with <i>Acinetobacter baumannii</i> or <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Infections. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2015;59:6575–80.
123.	Cai XJ, Yang Z, Dai JQ, Chen K, Zhang LD, Ni WT, et al. Pharmacodynamics of tigecycline alone and in combination with colistin against clinical isolates of multidrug-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i> in an in vitro pharmacodynamic model. <i>Int J Antimicrob Agents.</i> 2017;49:609–16.

124.	Diep JK, Sharma R, Ellis-Grosse EJ, Abboud CS, Rao GG. Polymyxin B and ZTI-01 (fosfomycin for injection) against KPC-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i> : evaluation of activity and emergence of resistance. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2017. https://doi.org/10.1128/AAC.01815-17 .
125.	Rao GG, Ly NS, Bulitta JB, Soon RL, San Roman MD, Holden PN, et al. Polymyxin B in combination with doripenem against heteroresistant <i>Acinetobacter baumannii</i> : pharmacodynamics of new dosing strategies. <i>J Antimicrob Chemother.</i> 2016;71:3148–56.
126.	Rao GG, Ly NS, Diep J, Forrest A, Bulitta JB, Holden PN, et al. Combinatorial pharmacodynamics of polymyxin B and tigecycline against heteroresistant <i>Acinetobacter baumannii</i> . <i>Int J Antimicrob Agents.</i> 2016;48:331–6
127.	Entenza JM, Giddey M, Vouillamoz J, Moreillon P. In vitro prevention of the emergence of daptomycin resistance in <i>Staphylococcus aureus</i> and enterococci following combination with amoxicillin/clavulanic acid or ampicillin. <i>Int J Antimicrob Agents.</i> 2010;35:451–6.
128.	Hayashi Y, Lipman J, Udy AA, et al. β -Lactam therapeutic drug monitoring in the critically ill: optimising drug exposure in patients with fluctuating renal function and hypoalbuminaemia. <i>Int J Antimicrob Agents</i> 2013; 41:162–6.
129.	Martinez, M.N.; Papich, M.G.; Drusano, G.L. Dosing regimen matters: The importance of early intervention and rapid attainment of the pharmacokinetic/pharmacodynamic target. <i>Antimicrob. Agents Chemother.</i> 2012, 56, 2795–2805.
130.	Wong, G.; Sime, F.B.; Lipman, J.; Roberts, J.A. How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients? <i>BMC Infect. Dis.</i> 2014, 14, 288.
131.	Begg, E.J.; Barclay, M.L.; Duffull, S.B. A suggested approach to once-daily aminoglycoside dosing. <i>Br. J. Clin. Pharmacol.</i> 1995, 39, 605–609.
132.	13. Pai, M.P.; Russo, A.; Novelli, A.; Venditti, M.; Falcone, M. Simplified equations using two concentrations to calculate area under the curve for antimicrobials with concentration-dependent pharmacodynamics: Daptomycin as a motivating example. <i>Antimicrob. Agents Chemother.</i> 2014, 58, 3162–3167.
133.	Suchartlikitwong, P.; Anugulruengkitt, S.; Wacharachaisurapol, N.; Jantarabenjakul, W.; Sophonphan, J.; Theerawit, T.; Chatsuwat, T.; Wattanavijitkul, T.; Puthanakit, T. Optimizing Vancomycin Use Through 2-Point AUC-Based Therapeutic Drug Monitoring in Pediatric Patients. <i>J. Clin. Pharmacol.</i> 2019, 12, 1597–1605.
134.	Mouton, J.W.; Punt, N.; Vinks, A.A. Concentration-effect relationship of ceftazidime explains why the time above the MIC is 40 percent for a static effect in vivo. <i>Antimicrob. Agents Chemother.</i> 2007, 51, 3449–3451.
135.	Roberts, J.A.; Uldemolins, M.; Roberts, M.S.; McWhinney, B.; Ungerer, J.; Paterson, D.L.; Lipman, J. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: Proof of concept. <i>Int. J. Antimicrob. Agents</i> 2010, 36, 332–339
136.	Andre C. Kali et al. 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 <i>Clinical Infectious Diseases</i> ® 2016;63(5):e61–111
137.	Chiara Adembriet al. Some Suggestions from PK/PD Principles to Contain Resistance in the Clinical Setting—Focus on ICU Patients and Gram-Negative Strains. <i>Antibiotics</i> 2020, 9, 676;