

THỜI ĐIỂM TRUYỀN KHÁNG SINH AMINOGLYCOSID Ở BỆNH NHÂN LỌC MÁU NGẮT QUẢNG: TIẾP CẬN DƯỢC LÝ LÂM SÀNG

Nguồn: Eschenauer GA và cộng sự, Seminars in Dialysis (2016, Tập 29, Số 3, trang 204–213)

Người dịch: Sinh viên D5 Vương Mỹ Lượng

Hiệu đính: Ths. DS Đỗ Thị Hồng Gấm, TS. Vũ Đình Hòa, PGS. TS. Nguyễn Hoàng Anh
Khoa Dược, Bệnh viện Bạch Mai và Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc &
Theo dõi phản ứng có hại của thuốc, trường Đại học Dược Hà Nội

TÓM TẮT

Bệnh nhân có lọc máu ngắt quãng (IHD) thường được chỉ định liều aminoglycosid bằng một nửa liều thông thường và truyền vào cuối của phiên lọc máu. Một vài nghiên cứu đã chỉ ra rằng việc truyền liều cao hơn trước hoặc cùng với thời điểm bắt đầu lọc máu sẽ giúp tối ưu hóa các thông số dược lực học được tốt hơn. Tuy nhiên, việc lựa chọn một chiến lược liều tối ưu của aminoglycosid ở bệnh nhân IHD rất phức tạp và đòi hỏi phải cân nhắc nhiều yếu tố liên quan. Thông qua việc rà soát dược động học, dược lực học, nguy cơ độc tính và xuất hiện đề kháng, các lưu ý trong thực hành của aminoglycosid, các tác giả đã đề xuất chỉ định và khuyến cáo sử dụng thuốc trong các trường hợp cụ thể. Các tác giả nhận thấy rằng trong một số trường hợp như điều trị đích nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm ở bệnh nhân có các phiên lọc máu ngắt quãng có thể dự đoán được, việc đưa liều trước hoặc cùng với thời điểm bắt đầu lọc máu là tối ưu và khả thi. Trong trường hợp sử dụng phối hợp aminoglycosid với kháng sinh khác với mục đích hiệp đồng trên vi khuẩn Gram dương, hoặc ở những bệnh nhân mà quá trình lọc máu diễn ra không ổn định và không dự đoán được thì việc đưa liều sau lọc được xem là tốt hơn. Cuối cùng, do sự thiếu dữ liệu về dược lực học và hiệu quả lâm sàng ở bệnh nhân IHD có sử dụng phác đồ kháng sinh aminoglycosid, các tác giả đã đề xuất một số câu hỏi cần được làm sáng tỏ hơn trong các nghiên cứu tiếp theo.

Aminoglycosid thường được sử dụng để điều trị nhiều loại nhiễm khuẩn do cả vi khuẩn Gram dương hay Gram âm gây ra. Trong thời đại gia tăng các căn nguyên vi khuẩn đa kháng thuốc hiện nay, việc tối ưu hóa chế độ liều và giám sát điều trị đối với aminoglycosid đóng vai trò rất quan trọng. Điều này đặc biệt cần thiết trong bối cảnh nhiều vi khuẩn đề kháng hiện vẫn còn nhạy cảm với aminoglycosid. Bệnh nhân mắc bệnh thận

giai đoạn cuối (ESRD) và bệnh nhân có tổn thương thận cấp (AKI) cần lọc máu là những đối tượng có nguy cơ cao bị nhiễm trùng gây ra bởi các vi khuẩn đa kháng thuốc, hơn nữa những bệnh nhân này có thể có nguy cơ cao gặp độc tính của aminoglycosid (1,2).

Việc cho liều aminoglycosid trong lọc máu ngắt quãng (IHD) là một thử thách rất khó khăn. Phần lớn những điều chúng ta biết về dược lực học của aminoglycosid đến từ những nghiên cứu trên bệnh nhân có chức năng thận bình thường và có rất ít bằng chứng về dược lực học để hướng dẫn chọn liều aminoglycosid trong IHD. Thông thường, với bệnh nhân có IHD, liều aminoglycosid thường được kê bằng một nửa liều bình thường truyền vào cuối của phiên lọc máu (3,4). Chế độ liều này giúp tiệm cận nồng độ đích cần đạt của thuốc (tính theo nồng độ đỉnh) trong huyết thanh từ 6-8 mg/L (với tobramycin và gentamicin), 20-30 mg/L (với amikacin) và nồng độ đáy thấp nhất có thể, phù hợp với đích điều trị truyền thống. Cách tiếp cận này được dựa trên các nghiên cứu dược động học đã cũ, thường được thực hiện với các màng lọc HD có tính thấm kém hơn các màng lọc được sử dụng hiện nay; và đang được xem xét lại vì có thể không giúp tối ưu hóa các đặc tính dược lực học của aminoglycosid (5).

Một số nghiên cứu đã đề xuất rằng việc đưa liều trước hoặc cùng với thời điểm lọc máu (sau đây thống nhất được gọi là đưa liều trước lọc máu) có thể có lợi hơn so với việc đưa liều sau lọc máu (5-10). Cụ thể, những báo cáo này gợi ý rằng việc truyền liều cao hơn trước lọc sẽ dễ dàng tối ưu hóa các thông số dược lực học hơn so với việc truyền liều thấp hơn sau lọc (5-10). Tuy nhiên, mục tiêu đích dược lực học của aminoglycosid khác nhau giữa các căn nguyên vi sinh vật gây bệnh (Gram dương so với Gram âm), và việc ngoại suy các đích dược lực học được xác định ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường cho bệnh nhân có IHD có lẽ là không phù hợp. Ngoài ra, nguy cơ độc tính của việc truyền sau lọc còn chưa được đánh giá cẩn thận. Thêm vào đó, những hạn chế trên thực tế trong việc áp dụng các chiến lược về liều khác nhau trong thực hành lâm sàng chưa được bàn luận. Do đó, bài tổng quan này sẽ cố gắng gói gọn dựa trên các nghiên cứu gần đây xung quanh việc đưa liều aminoglycosid trong quá trình lọc máu, đưa ra quan điểm lâm sàng về việc sử dụng aminoglycosid hiện nay thông qua đánh giá sử dụng thuốc được thực hiện tại hai bệnh viện lớn và đưa ra khuyến cáo dựa trên rà soát y văn. Lưu ý, bài tổng quan này chỉ tập trung vào sử dụng aminoglycosid trong IHD "tiêu chuẩn". Các tài liệu khác đã bàn luận về chế độ liều tối ưu của aminoglycosid trong lọc màng bụng (11), siêu lọc thẩm tách máu hàng ngày kéo dài (12) và lọc máu liên tục (13).

SỬ DỤNG AMINOGLYCOSID TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN THẨM TÁCH MÁU

Tác giả của đa số các bài báo được công bố đã tiếp cận câu hỏi làm thế nào để tối ưu hóa liều aminoglycosid ở bệnh nhân dùng IHD từ góc độ lý thuyết, sử dụng mô hình hóa hoặc các nguyên tắc dược động học và dược lực học phổ biến để xây dựng kế hoạch dùng thuốc. Điều còn thiếu trong phần bàn luận là cân nhắc cách thức aminoglycosid được sử dụng trong thực hành lâm sàng hiện tại, đặc biệt là ở những bệnh nhân có IHD. Đáng chú ý, hai nghiên cứu dưới đây mô tả đặc điểm sử dụng aminoglycosid ở bệnh nhân nhập viện; tuy nhiên, còn thiếu dữ liệu mô tả việc sử dụng aminoglycosid ở bệnh nhân ngoại trú có IHD.

Heintz và cộng sự đã nghiên cứu việc sử dụng aminoglycosid ở bệnh nhân có IHD hoặc các loại điều trị thay thế thận khác tại bệnh viện của họ từ tháng 7 năm 2008 đến tháng 6 năm 2010 (4). 62% sử dụng aminoglycosid theo kinh nghiệm (thời gian điều trị trung bình, 3,0 ngày), 22% được khởi đầu theo kinh nghiệm và dùng tiếp sau đó cho điều trị theo căn nguyên, 8% chỉ được điều trị theo căn nguyên sau khi đã có kết quả nuôi cấy và kháng sinh đồ, 7% còn lại được sử dụng một liều duy nhất cho dự phòng phẫu thuật. Thật không may, đặc điểm sử dụng không được mô tả đầy đủ ở nhóm bệnh nhân có IHD. Ngoài ra, việc phân chia sử dụng tương đối dựa vào đặc điểm nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram dương và Gram âm cũng không được mô tả (4).

Để đưa ra câu trả lời cho những câu hỏi này cũng như để cập nhật dữ liệu, chúng tôi đã thực hiện đánh giá sử dụng thuốc tại bệnh viện của mình, bệnh viện Cleveland (Ohio) và bệnh viện Đại học Michigan. Chúng tôi đã rà soát bệnh án của tất cả các bệnh nhân nội trú đã được truyền một liều aminoglycosid trong khi đang được điều trị bằng IHD từ tháng 5 năm 2014 đến tháng 5 năm 2015. Trong số 132 bệnh nhân, 41% ESRD và được điều trị thường xuyên bằng IHD trong khi 59% điều trị bằng IHD do AKI. Chỉ định chính của việc sử dụng aminoglycosid (52%) là điều trị kinh nghiệm nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm tại khoa Hồi sức tích cực. Các chỉ định khác bao gồm hiệp đồng tác dụng trên vi khuẩn Gram dương (18%) cùng với một kháng sinh tác động lên vách tế bào (có thể là kinh nghiệm hoặc theo căn nguyên), điều trị theo căn nguyên nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm đa kháng (20%), điều trị dự phòng phẫu thuật (1%) và điều trị kinh nghiệm nhiễm trùng do vi khuẩn Gram âm tại một khoa lâm sàng thông thường (10%). Những phát hiện này nói chung là phù hợp với nghiên cứu của Heintz và sẽ hỗ trợ xây dựng các khuyến cáo về liều dùng trong lâm sàng được trình bày chi tiết dưới đây. Tuy nhiên, trước tiên, các đánh

giá về dược động học, dược lực học, độc tính và khả năng xuất hiện đề kháng trong quá trình sử dụng của aminoglycosid, tập trung vào các bệnh nhân có IHD, đã được trình bày.

TỔNG QUAN VỀ DƯỢC ĐỘNG HỌC CỦA AMINOGLYCOSID TRONG THẢM TÁCH MÁU THÔNG QUA CÁC CHẾ ĐỘ LIỀU

Aminoglycosid là các phân tử có trọng lượng phân tử trung bình (465-600 Dalton) với tỷ lệ liên kết protein huyết tương thấp và thể tích phân bố nhỏ. Do đó, aminoglycosid bị thải trừ nhiều bởi IHD, mặc dù mức độ thải trừ rất thay đổi giữa các nghiên cứu. Sự thay đổi này có thể là do nhiều yếu tố, bao gồm loại quả lọc, độ dài của các phiên lọc máu, tốc độ dòng và đặc điểm bệnh nhân như chức năng thận tồn dư (8). Những thay đổi về sinh lý xảy ra ở những bệnh nhân nhập viện, đặc biệt là những bệnh nhân nặng, rất thay đổi và không thể dự đoán được. Những thay đổi này làm thay đổi dược động học của aminoglycosid. Ví dụ, kết quả có sự khác biệt trong nghiên cứu về dược động học của aminoglycosid ở bệnh nhân IHD, thể tích phân bố trung bình là $0,21 \pm 0,06$ L/kg được ghi nhận trong một nghiên cứu (10), thấp hơn đáng kể so với nghiên cứu còn lại ($0,33 \pm 0,11$ L/kg) (3). Nghiên cứu của Dager và cộng sự cho thấy thời gian bán thải trong thời gian không IHD thấp hơn khoảng 30% ở bệnh nhân AKI so với bệnh nhân ESRD (3).

Hệ quả là, mặc dù độ thanh thải trong lọc máu trung bình của aminoglycosid trong hầu hết các nghiên cứu gần đây gần tương tự nhau (~80-100 mL/phút), nhưng khoảng giá trị thường khá khác biệt (~30-130 mL/phút) (3,8,10,14). Những thông tin trên cho thấy không thể áp dụng một cách khái quát hóa cho tất cả bệnh nhân. Tuy nhiên, độ thanh thải aminoglycosid trong lọc máu điển hình xấp xỉ chức năng thận bình thường (thời gian bán thải trong huyết thanh ~ 2,0-2,5 giờ), tương đương với ~ 10-15% lượng aminoglycosid bị thải trừ sau mỗi giờ IHD (độ thanh thải tổng trong lọc máu là ~20 L cho một phiên IHD tiêu chuẩn kéo dài 4 giờ) (9,14). Sự khái quát hóa này rất hữu ích trong thực hành lâm sàng vì giá trị nồng độ trước IHD thường được ngoại suy để xác định sự cần thiết phải thêm liều sau khi kết thúc một phiên IHD.

Bảng 1 tóm tắt dữ liệu so sánh các chiến lược về liều aminoglycosid khác nhau được công bố ở bệnh nhân có IHD. Một vài nhận xét có thể được rút ra khi phân tích những kết quả này. Thứ nhất, các liều tương tự nhau được sử dụng trước/cùng với thời điểm bắt đầu hoặc sau khi IHD cho các giá trị nồng độ đỉnh tương tự nhau nhưng các giá trị nồng độ đáy và diện tích dưới đường cong (AUC) khác nhau nhiều (Hình 1D-F). Điều này được chứng minh bằng thực nghiệm trong một nghiên cứu chéo đôi được thực hiện bởi Kamel Mohamed và cộng sự (15). Trong nghiên cứu mang tính thử nghiệm này, 5 bệnh nhân

người lớn mắc ESRD cần IHD thường xuyên được phân nhóm ngẫu nhiên dùng liều 1,5 mg/kg tobramycin trong 30 phút đầu hoặc 30 phút cuối của phiên IHD. Sau khoảng thời gian 1 tháng để thải trừ hết thuốc, bệnh nhân được chuyển sang chiến lược dùng thuốc còn lại. Phân tích kết quả cho thấy Cmax tương tự giữa việc dùng thuốc trong 30 phút đầu tiên và 30 phút cuối của IHD (trung bình: 5,63 mg/L $\pm$ 0,49 so với 5,83 mg/L $\pm$ 0,67, p = 0,243). Quan trọng hơn, nồng độ Cmin và AUC thấp hơn đáng kể ở nhóm dùng thuốc trong 30 phút đầu so với nhóm dùng thuốc trong 30 phút cuối của IHD: lần lượt là 0,16 $\pm$ 0,09 mg/L so với 2,44 $\pm$ 0,43 mg/L, và 21,06 $\pm$ 6,24 mg.giờ/L so với 179,23 $\pm$ 25,84 mg.giờ/L, p <0,001 ở cả 2 nhóm (15).

BẢNG 1. Dữ liệu dược động học của aminoglycosid ở bệnh nhân IHD

Chế độ liều	Cmax (mcg/mL, trung bình $\pm$ SD)	Cmin (mcg/mL, trung bình $\pm$ SD)	AUC (mcg.h/mL, trung bình $\pm$ SD)	Tác giả
Tobramycin 1,5 mg/kg x 1 lần truyền trong 30 phút đầu tiên của IHD	5,63 $\pm$ 0,49	0,16 $\pm$ 0,09	21,06 $\pm$ 6,24 ^a	Kamel Mohamed (15)
Tobramycin 1,5 mg/kg x 1 lần truyền trong 30 phút cuối của IHD	5,83 $\pm$ 0,67	2,44 $\pm$ 0,43	179,23 $\pm$ 25,84 ^a	Kamel Mohamed (15)
Gentamicin 6 mg/kg x 1 lần 1 giờ trước IHD	31,0 $\pm$ 10,9	N/A	190,8 $\pm$ 65 ^b	Veinstein (10)
Gentamicin 1,7 mg/kg x 1 lần vào cuối IHD	8,8 $\pm$ 3,1	N/A	135,0 $\pm$ 42,2 ^b	Veinstein (10)
Gentamicin 2 mg/kg liều nạp, sau đó là 1 mg/kg sau IHD	7,94 $\pm$ 1,21 ^c	4,12 $\pm$ 1,99 ^c	245 $\pm$ 74,5 ^d	Sowinski (8)
Gentamicin 3,5 mg/kg liều nạp, sau đó là 3,5 mg/kg 1 giờ trước IHD	25,3 $\pm$ 3,72 ^c	2,85 $\pm$ 1,57 ^c	220 $\pm$ 65,3 ^d	Sowinski (8)
Gentamicin 4 mg/kg liều nạp, sau đó là 3 mg/kg 1 giờ trước IHD	22,4 $\pm$ 3,30 ^c	2,57 $\pm$ 1,45 ^c	197 $\pm$ 61,6 ^d	Sowinski (8)

Gentamicin 3,1 mg/kg liều nạp, sau đó là 2,75 mg/kg 1 giờ trước IHD	20,1 ± 2,96 ^c	2,29 ± 1,27 ^c	176 ± 53,3 ^d	Sowinski (8)
Gentamicin 3 mg/kg liều nạp, sau đó là 3 mg/kg 1 giờ trước IHD	21,7 ± 3,19 ^c	2,45 ± 1,34 ^c	189 ± 56,0 ^d	Sowinski (8)

^aAUC_{0-∞}.

^bAUC_{0-24 h}.

^cSau liều thứ 2.

^dAUC_{0-48 h}.

Từ Bảng 1 cũng có thể thấy liều aminoglycosid cao hơn dùng trước IHD cho AUC tương đương nhưng nồng độ đỉnh cao hơn so với liều thấp hơn dùng sau IHD (Hình 1 D, C). Điều này đã được Sowinski và cộng sự phản ánh trong nghiên cứu, trong đó 8 bệnh nhân có IHD thường xuyên được truyền 1,5 mg/kg gentamicin trong vòng 1 giờ sau khi kết IHD (8). Các giá trị nồng độ được đo liên tiếp ở phiên lọc máu tiếp theo và mô hình dược động học được sử dụng để mô phỏng nồng độ thuốc trong huyết thanh và AUC của các chiến lược dùng thuốc khác nhau. Sử dụng các mô hình dược động học này, liều nạp 2 mg/kg theo sau bởi liều 1 mg/kg sau IHD cho giá trị nồng độ đỉnh và AUC tương ứng là 7,94 ± 1,21 mcg/mL và 245 ± 74,5 mcg.giờ/mL. Ngược lại, liều nạp 3,5 mg/kg theo sau bởi liều 3,5 mg/kg 1 giờ trước IHD cho giá trị nồng độ đỉnh và AUC tương ứng là 25,3 ± 3,72 mcg/mL và 220 ± 65,3 mcg.giờ/mL. Những mô tả về dược động học của aminoglycosid trong IHD vừa mang tính khái quát lại phụ thuộc vào chiến lược dùng thuốc, sẽ được đề cập lại trong các phần sau và là cơ sở cho các khuyến cáo về liều chúng tôi muốn đề xuất.

TỔNG QUAN VỀ DƯỢC LỰC HỌC CỦA AMINOGLYCOSID

Như đã được phản ánh trong đánh giá sử dụng thuốc ở phần trên, khoảng 20% số lần dùng aminoglycosid ở bệnh nhân IHD là với mục đích hiệp đồng tác dụng trên vi khuẩn Gram dương, phần còn lại nhắm tới vi khuẩn Gram âm. Đặc tính dược lực học của aminoglycosid khác nhau khi nhóm kháng sinh này được sử dụng để điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm so với vi khuẩn Gram dương. Do đó, mục tiêu điều trị khác nhau tùy thuộc vào vi khuẩn đang được điều trị hoặc đang muốn hướng tới. Đối với vi khuẩn Gram âm, aminoglycosid thể hiện tác dụng diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ, nghĩa là tốc độ và mức

độ diệt khuẩn tăng lên khi nồng độ kháng sinh tăng. Trong một phân tích trên 236 bệnh nhân được điều trị bằng aminoglycosid cho nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm trong các thử nghiệm lâm sàng, đã ghi nhận mối liên hệ giữa tỷ số của nồng độ đỉnh trong huyết thanh với nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) và đáp ứng, với sự cải thiện về đáp ứng lâm sàng được ghi nhận >90% ở những bệnh nhân có tỷ số nồng độ đỉnh/MIC ≥ 10 (16). Ở bệnh nhân viêm phổi bệnh viện do vi khuẩn Gram âm, việc đạt tỷ lệ nồng độ đỉnh/MIC ≥ 10 trong vòng 48 giờ đầu dùng thuốc có liên quan đến 90% khả năng cải thiện lâm sàng vào ngày thứ 7 (17). Bằng cách mô hình hóa dữ liệu từ nghiên cứu này, Drusano và cộng sự đã chứng minh rằng tỷ số AUC_{0-24h}/MIC ≥ 156 sẽ giúp đạt được xác suất thành công về mặt lâm sàng tương tự như tỷ số nồng độ đỉnh/MIC ≥ 10 (18).

Thật không may, những nghiên cứu này không bao gồm những bệnh nhân có IHD và chúng ta hầu như không biết về việc tổn thương thận và suy giảm chức năng thận ảnh hưởng như thế nào đến dược lực học aminoglycosid ở những bệnh nhân này, do đặc điểm dược động học khác nhau đáng kể giữa các quần thể bệnh nhân này. Điều này được minh họa bằng cách so sánh hình 1A (6 mg/kg ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường) với hình 1B-G. Ví dụ, khi so sánh hình 1A,E, một bệnh nhân có IHD dùng liều 6 mg/kg sau IHD có thể đạt được nồng độ đỉnh tương tự so với bệnh nhân có chức năng thận bình thường nhận được cùng một liều (cả hai đều đạt được tỷ lệ nồng độ đỉnh/MIC >10 với MIC ≤ 2 mg/L). Tuy nhiên, trong khi bệnh nhân có chức năng thận bình thường có một khoảng thời gian gần như "không có thuốc" khoảng 20-24 giờ sau khi dùng thuốc, bệnh nhân có IHD không bao giờ có khoảng thời gian nào như vậy, giá trị nồng độ luôn duy trì > 2 mg/L trong toàn bộ khoảng đưa liều. Nghiên cứu duy nhất làm sáng tỏ các đích dược lực học của aminoglycosid ở bệnh nhân IHD là đánh giá của Heintz đã được đề cập bên trên. Trong nghiên cứu này, trong số 33 bệnh nhân bị nhiễm khuẩn huyết do trực khuẩn Gram âm, tỷ lệ lúc đầu của nồng độ trước IHD/MIC < 6 (sử dụng liều sau IHD) liên quan độc lập với sự gia tăng tỷ lệ tử vong 30 ngày (56% so với 20% nếu tỷ lệ nồng độ trước IHD/MIC ≥ 6 , $p = 0,049$). Đáng tiếc là nghiên cứu không đo giá trị nồng độ đỉnh nên không thể so sánh trực tiếp với đích dược lực học là tỷ lệ nồng độ đỉnh/MIC ≥ 10 ở bệnh nhân không có IHD (4). Tuy nhiên, bằng cách phân tích trong hình 1C, có vẻ như hai đích trên sẽ tương tự nhau, vì nồng độ đỉnh cao hơn đáng kể so với nồng độ trước IHD. Như vậy, đối với nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm, việc đạt tỷ lệ nồng độ đỉnh/MIC ≥ 10 hoặc tỷ lệ nồng độ trước IHD/MIC ≥ 6 sẽ tối ưu hóa hiệu quả điều trị.

Aminoglycosid cũng được sử dụng trong điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram dương. Tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng và độ nhạy cảm của vi khuẩn, gentamicin hoặc streptomycin được khuyến cáo trong điều trị viêm nội tâm mạc do *Streptococcus*, *Enterococcus* hay *Staphylococcus* (19). Các hướng dẫn cũng khuyến cáo xem xét sử dụng gentamicin trong trường hợp nhiễm khuẩn huyết dai dẳng do MRSA (20). Trong một nghiên cứu trên mô hình viêm nội tâm mạc thực nghiệm ở thỏ, nhóm sử dụng liệu pháp đơn trị liệu với gentamicin đã cho thấy hiệu quả diệt khuẩn đáng kể đối với các chủng *S. aureus* nhạy cảm ($MIC \leq 4$ mcg/mL) so với nhóm chứng (21). Nhưng thật bất ngờ, trong một nghiên cứu *in vitro* về hiệu quả diệt khuẩn theo thời gian thực hiện bởi Tam và cộng sự, nồng độ gentamicin gấp từ 4 đến 8 lần MIC không làm tăng hiệu quả diệt khuẩn với *S. aureus*, trong khi đặc tính diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ rõ ràng đã được quan sát thấy trên *P. aeruginosa* (22). Thực tế, trong một mô hình nhiễm khuẩn thực nghiệm *in vitro* (hollow-fiber infection model), đã ghi nhận đáp ứng vượt trội với chế độ liều mỗi 8h so với chế độ liều mỗi 24h (cả hai chế độ có tổng liều hàng ngày như nhau) trên *S. aureus*, một lần nữa trái ngược với các kết quả trên *P. aeruginosa* (22). Do đó, gentamicin dường như có khả năng cao có đặc tính dược lực học phụ thuộc vào thời gian (mức độ diệt khuẩn tăng lên khi tăng tỷ lệ giữa thời gian nồng độ kháng sinh duy trì trên MIC của vi khuẩn so với khoảng đưa liều) đối với *S. aureus* hơn là phụ thuộc nồng độ, điều đã được làm sáng tỏ và thừa nhận trước đây với các vi khuẩn Gram âm.

Khi được sử dụng để điều trị nhiễm khuẩn do *Enterococcus*, không ghi nhận được tác dụng kìm khuẩn hoặc diệt khuẩn khi được sử dụng gentamicin đơn độc. Tuy nhiên, tác dụng diệt khuẩn (hiệp đồng) có thể đạt được khi phối hợp gentamicin và ampicillin, với điều kiện là vi khuẩn còn nhạy cảm với ampicillin và MIC với gentamicin không quá cao (≤ 500 mcg/mL) (23,24). Đáng chú ý, một nghiên cứu động học diệt khuẩn theo thời gian (time-kill curve) cho thấy việc tăng nồng độ gentamicin (được sử dụng kết hợp với ampicillin) từ 2 mcg/mL lên 4 mcg/mL không làm tăng hiệu quả diệt khuẩn (25). Ngoài ra, một mô hình dược lực học *in vitro* sử dụng chủng phân lập *E. faecalis* (nhạy cảm với penicillin, MIC với gentamicin là 4 mcg/mL, không tìm thấy sự khác biệt về tốc độ diệt khuẩn khi penicillin được sử dụng kết hợp với gentamicin dùng một lần một ngày (nồng độ đỉnh là 15 mcg/mL) so với chế độ liều dùng ba lần một ngày (nồng độ đỉnh là 5 mcg/mL) (26).

Việc không quan sát được sự phụ thuộc nồng độ của tác dụng diệt khuẩn trên *Enterococcus* với phác đồ phối hợp beta-lactam và aminoglycosid có thể được giải thích

bằng cơ chế của tương tác hiệp đồng này. Năm 1971, Moellering và Weinberg đã ghi nhận sự xâm nhập của streptomycin (đánh dấu đồng vị phóng xạ) qua màng bào tương của vi khuẩn *Enterococci* tăng lên đáng kể khi có mặt penicillin hoặc các kháng sinh tác động lên vách tế bào khác (27). Với cơ chế này, có vẻ như sự phơi nhiễm với một kháng sinh tác động lên thành tế bào và một aminoglycosid ở nồng độ thấp, liên tục tại vị trí nhiễm trùng tốt hơn việc đạt được nồng độ đỉnh aminoglycosid cao. Hệ quả là, hướng dẫn của Hội Tim mạch Hoa Kỳ năm 2005 trong điều trị viêm nội tâm mạc do *Enterococcus* khuyến cáo chiến lược liều gentamicin là 1 mg/kg ba lần một ngày cho bệnh nhân có chức năng thận bình thường (19). Chiến lược liều như vậy sẽ không tạo ra tỷ lệ nồng độ đỉnh/MIC cao nhưng giúp phơi nhiễm với gentamicin ở nồng độ thấp, liên tục khi có mặt của các kháng sinh khác. Do đó, khi sử dụng aminoglycosid với mục đích hiệp đồng tác dụng điều trị nhiễm khuẩn do *Enterococcus*, chế độ liều sau IHD có vẻ lý tưởng.

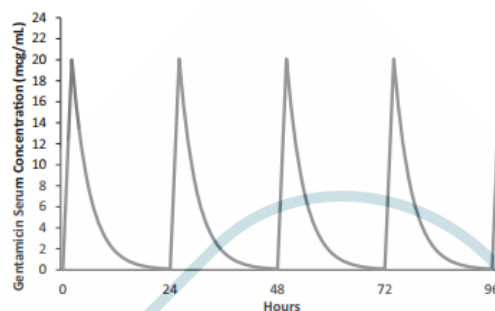
Tóm lại, các chiến lược liều tối đa hóa việc đạt đích phụ thuộc vào nồng độ ($AUC/MIC \geq 156$, tỷ lệ nồng độ trước IHD ban đầu/MIC ≥ 6 và nồng độ đỉnh/MIC ≥ 10) giúp đạt khả năng thành công tối ưu đối với nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm.

Ngược lại, đặc tính dược lực học của aminoglycosid dường như không phụ thuộc nồng độ trong các nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram dương, tuy các đích dược lực học đối với các nhiễm khuẩn này còn chưa rõ ràng trên lâm sàng thì các chiến lược liều giúp duy trì nồng độ aminoglycosid thấp trong suốt khoảng đưa liều sẽ có lợi về mặt lý thuyết. Tương tự hầu hết các bằng chứng được mô tả ở trên giả định rằng mục tiêu của chế độ liều aminoglycosid trong IHD là mô phỏng các mục tiêu dược động học và dược lực học của bệnh nhân có chức năng thận bình thường, cần nghiên cứu thêm về dược lực học của aminoglycosid ở bệnh nhân có IHD.

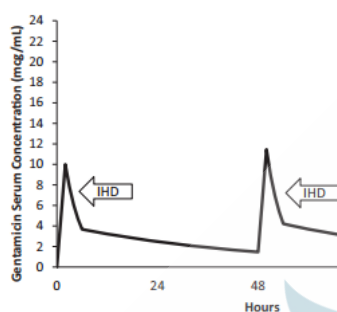
Giả thiết đối với tất cả các hình

- Cân nặng = 70 kg
- Thể tích phân bố = 0,3 L/kg
- Thời gian truyền = 1 giờ
- Thời gian lọc máu = 4 giờ
- Thanh thải trong lọc = 6 L/h
- Thanh thải giữa các lần lọc = 0,3 L/h

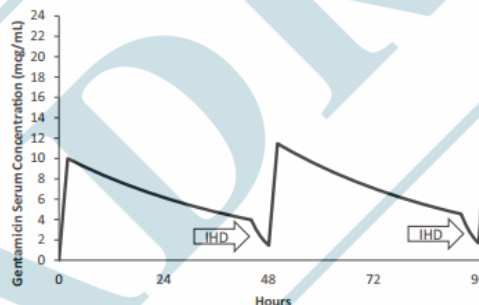
A Chức năng thận bình thường: 6 mg/kg



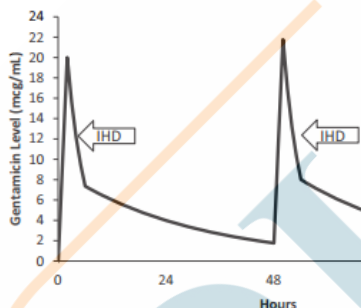
B Trước lọc: 3 mg/kg



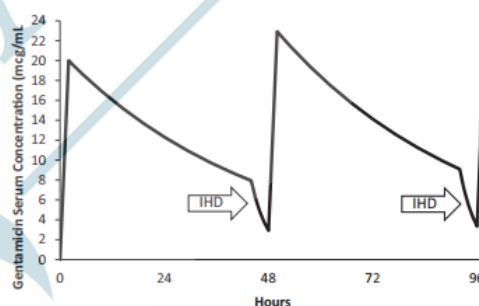
C Sau lọc: 3 mg/kg



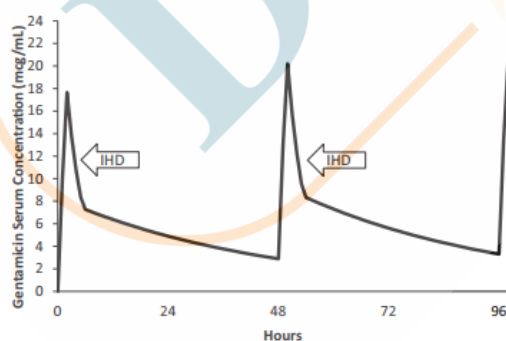
D Trước lọc: 6 mg/kg



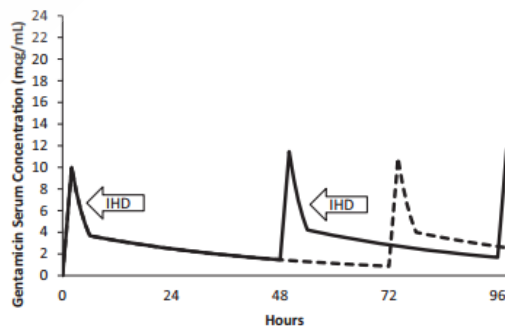
E Sau lọc: 6 mg/kg



F 6 mg/kg truyền lúc bắt đầu HD



G Trước lọc: 3 mg/kg: lọc máu mỗi 48h so với 72h



Hình 1. Mô phỏng nồng độ trong huyết thanh của aminoglycosid

Chế độ liều		C _{max} ¹ – liều thứ 3	C _{min} ¹ – liều thứ 3	AUC ² 0-24h	AUC ² 24-48h	AUC ² 48-72h	AUC ² 72-96h	AUC ² 24h trung bình
	Chức năng thận bình thường: 6 mg/kg	17,9	0,1	100,1	100,6	100,6	100,6	100,5
Lọc máu mỗi 48h	Trước lọc ³ : 3 mg/kg	12,1	1,3	90,1	46,2	104,7	52,9	73,5
	Sau lọc: 3 mg/kg	11,7	1,7	184,4	109,8	212,8	125,8	158,2
	Trước lọc ³ : 6 mg/kg	21,9	1,9	169,9	65,5	186,6	71,2	123,3
	Sau lọc: 6 mg/kg	23,3	3,3	368,8	219,6	425,6	251,7	316,4
Lọc máu mỗi 72h	Trước lọc ³ : 3 mg/kg	10,4	0,4	85,0	32,7	14,5	88,7	44,1
	Sau lọc: 3 mg/kg	10,9	0,9	184,4	114,9	64,5	201,2	121,4
	Trước lọc ³ : 6 mg/kg	20,8	0,8	169,9	65,5	29,0	177,3	88,1
	Sau lọc: 6 mg/kg	21,9	1,9	375,0	227,3	126,8	408,1	243,0

C_{max} = nồng độ tối đa; AUC = diện tích dưới đường cong

1. mcg/mL
2. mcg.h/mL
3. truyền trước lọc

TỔNG QUAN VỀ PHÁT SINH ĐỀ KHÁNG VỚI AMINOGLYCOSID VÀ TÁC DỤNG HẬU KHÁNG SINH

Vì khuẩn phơi nhiễm với aminoglycosid phát sinh cả đề kháng thích nghi và đề kháng thu được khi nghiên cứu *in vitro*. “Đề kháng thích nghi” là sự giảm tạm thời hoạt tính kháng khuẩn do sự điều hòa xuống có thể phục hồi của sự vận chuyển tích cực aminoglycosid vào nội bào, đã được ghi nhận gần như ngay sau khi tiếp xúc với kháng

sinh. Với aminoglycosid, đề kháng thích nghi được ghi nhận xảy ra trong vòng 1-2 giờ sau liều đầu tiên, với thời gian điều hòa xuống có liên quan trực tiếp đến độ thanh thải của thuốc. Cần có một khoảng thời gian không có thuốc để vi khuẩn có thể trở lại trạng thái hấp thu bình thường aminoglycosid (28). Đáng chú ý, đề kháng thích nghi chỉ được quan sát thấy ở vi khuẩn Gram âm, với hầu hết các nghiên cứu đánh giá trên *P. aeruginosa*. Đề kháng thu được xảy ra khi các quần thể đã đề kháng kháng sinh phát triển trở lại sau khi phơi nhiễm với aminoglycosid. Những quần thể này có thể đã phát triển đề kháng thông qua giảm tính thấm với aminoglycosid, thay đổi vị trí gắn trên ribosome hoặc sản xuất enzym phân hủy aminoglycosid. Một số nghiên cứu đã chứng minh rằng tỷ lệ nồng độ đỉnh/MIC cao hơn sẽ làm chậm sự xuất hiện đề kháng thu được với aminoglycosid (29,30). Trong một nghiên cứu dược động học *in vitro*, Blaser và cộng sự đã đánh giá hoạt tính kháng khuẩn khi sử dụng liều lặp lại netilmicin trên các chủng *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli* và *S. aureus* (30). Các tác giả đã ghi nhận sự phát triển trở lại của vi khuẩn xảy ra trên tất cả các chủng trong vòng 24 giờ nếu không đạt được tỷ lệ nồng độ đỉnh/MIC ≥ 8 (30). Trên vi khuẩn đã mọc trở lại, các liều netilmicin tiếp theo không làm sạch khuẩn được môi trường nuôi cấy phản ánh sự phát triển của đề kháng. Tóm lại, dường như chiến lược để đạt nồng độ đỉnh cao hơn tiếp theo là một khoảng thời gian không có aminoglycosid có thể làm giảm sự phát triển của cả kháng thuốc thích nghi và kháng thuốc thu được, đặc biệt với vi khuẩn Gram âm.

Tác dụng hậu kháng sinh (PAE) là một hiện tượng *in vitro* được định nghĩa là sự ức chế kéo dài sự phát triển của vi khuẩn ngay cả sau khi nồng độ thuốc đã giảm xuống dưới nồng độ ức chế tối thiểu. Tác dụng hậu kháng sinh của aminoglycosid đã được ghi nhận trên cả vi khuẩn Gram âm và *S. aureus* (31-33). Một số yếu tố ảnh hưởng đến độ dài và hiệu quả PAE của aminoglycosid bao gồm loại vi khuẩn và tình trạng miễn dịch của cơ thể (34). Nhìn chung, độ dài của PAE với aminoglycosid trong các mô hình thực nghiệm trên động vật có chức năng thận bình thường là 2-8 giờ (33). Khi so sánh ở các mức liều tương đương, PAE ở chuột có suy giảm chức năng thận được kéo dài hơn (12-15 giờ) so với chuột có chức năng thận bình thường, được cho là do gia tăng thời gian phơi nhiễm với nồng độ kháng sinh nằm dưới MIC (35).

Thật không may, trong khi các nghiên cứu *in vitro* và *in vivo* ủng hộ về mặt lý thuyết rằng tỷ lệ nồng độ đỉnh/MIC cao cùng với một khoảng thời gian không có thuốc sẽ làm giảm sự xuất hiện của đề kháng thích nghi và thu được, đặc điểm dược động học này có thể không khả thi trên bệnh nhân có IHD. Như đã được chứng minh trước đó, việc đạt được

một khoảng thời gian không có thuốc ở bệnh nhân IHD là không thể trừ khi dùng liều rất thấp theo kiểu trước IHD, cách này sẽ không tối đa hóa tỷ lệ nồng độ đỉnh/MIC. Do đó, đặc điểm dược động học của aminoglycosid ở những bệnh nhân có IHD không cho phép áp dụng các chiến lược liều giúp giảm thiểu nguy cơ phát triển kháng thuốc.

Mặt khác, việc kéo dài thời gian phơi nhiễm với nồng độ aminoglycosid nằm dưới MIC để kéo dài PAE có thể thực hiện được. Trong khi chế độ liều aminoglycosid thông thường, sau IHD không giúp kéo dài khoảng thời gian có nồng độ nằm dưới MIC, chế độ liều trước IHD, tùy thuộc vào MIC của vi khuẩn có thể đạt được nồng độ như vậy một cách tối ưu hơn. Tuy nhiên, hiện chưa biết liệu độ dài của PAE (đặc biệt liên quan đến nồng độ nằm dưới MIC) được ghi nhận trong các nghiên cứu trên có ý nghĩa ở những bệnh nhân có IHD khi họ chỉ dùng aminoglycosid mỗi 2-3 ngày một lần.

TỔNG QUAN VỀ ĐỘC TÍNH CỦA AMINOGLYCOSID

Nguy cơ tương đối về độc tính cũng nên được tính đến khi lựa chọn chiến lược liều aminoglycosid. Các độc tính thường gặp nhất liên quan đến thuốc bao gồm độc tính trên thận và độc tính trên thính giác. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, người ta nhận thấy có mối tương quan giữa việc gia tăng tổng lượng phơi nhiễm với aminoglycosid (AUC) và độc tính trên thận (36,37). Trong nghiên cứu của Rybak và cộng sự, nguy cơ độc tính trên thận vượt quá 20% với giá trị AUC aminoglycosid hàng ngày là 110-120 mg.giờ/L. Việc sử dụng đồng thời với vancomycin làm tăng đáng kể nguy cơ phát triển độc tính trên thận (37). Nghiên cứu này cùng với nghiên cứu của Murry và cộng sự đã chỉ ra rằng khoảng AUC gây độc thận cao hơn đáng kể khi dùng chế độ liều một lần một ngày so với hai lần một ngày với cùng một lượng liều (36). Điều này cho thấy rằng những bệnh nhân có chức năng thận bình thường sử dụng chế độ liều aminoglycosid một lần một ngày có thể dung nạp liều hàng ngày tích lũy cao hơn trước khi ghi nhận độc tính so với những bệnh nhân sử dụng cùng một lượng liều như vậy nhưng chia nhỏ thành nhiều lần trong ngày. Điều này có lẽ do sự bão hòa của hệ vận chuyển tích cực aminoglycosid, dẫn đến giảm sự tích lũy aminoglycosid ở ống lượn gần của thận ở bệnh nhân dùng liều một lần một ngày (34).

Không ngạc nhiên khi các thông số dược động học này được mô hình hóa để xác định các chiến lược liều nhằm tối ưu hóa hiệu quả trong khi giảm thiểu độc tính trên thận ở bệnh nhân không có tổn thương thận, trong đó chế độ liều "cao" (5-7 mg/kg), khoảng đưa liều kéo dài ($\geq$ Q24H) đã được sử dụng (18). Ngoại suy những phát hiện này cho bệnh nhân có IHD rất khó khăn. Thứ nhất, ở những bệnh nhân có lọc máu thường xuyên trong

ESRD, cân bằng lợi ích-nguy cơ có thể khác biệt đáng kể so với những bệnh nhân không mắc ESRD vì độc tính trên thận không phải là mối quan tâm chính, ít nhất ở bệnh nhân vô niệu. Tuy nhiên, trong đánh giá sử dụng thuốc của chúng tôi đã được trình bày trước đó, 59% bệnh nhân nhập viện lọc máu và sử dụng aminoglycosid có AKI. Những bệnh nhân này rất nhạy cảm với các tổn thương thêm trên thận do aminoglycosid tác động hiệp đồng với các yếu tố khác làm nặng thêm tổn thương, đặc biệt là ở những bệnh nhân có tổn thương thận do sepsis (38). Sử dụng chế độ liều giúp làm giảm AUC (dù nó chưa được kiểm chứng trong y văn) có thể giúp giảm thiểu nguy cơ.

Bệnh nhân có ESRD sử dụng aminoglycosid có nguy cơ gặp độc tính trên thính giác rất cao. Trong một nghiên cứu, 60% bệnh nhân ESRD dùng gentamicin sau IHD trong 14 ngày đã xuất hiện độc tính trên thính giác (39). Ngược với độc tính trên thận, có rất ít yếu tố nguy cơ được phát hiện có liên quan đến tăng nguy cơ phát sinh độc tính trên thính giác. Tổng quan hệ thống của Hội Thính học-Ngôn ngữ Hoa Kỳ thực hiện cho thấy không có mối tương quan giữa liều aminoglycosid và tỷ lệ mất thính lực khi sử dụng amikacin, gentamicin hay tobramycin (40-42). Yếu tố nguy cơ được mô tả rõ nhất đối với độc tính trên thính giác nghiêm trọng là di truyền (43). Tuy nhiên, điều này có thể không hoàn toàn giải thích được sự gia tăng độc tính trên thính giác ở bệnh nhân ESRD. Một giả thuyết cho rằng độc tính trên thính giác cũng có thể do stress oxy hóa gây ra bởi aminoglycosid. Bệnh nhân ESRD có biểu hiện tăng tạo thành các gốc oxy hóa phản ứng và giảm khả năng chống oxy hóa, do đó trở nên nhạy cảm hơn với stress tăng thêm gây ra bởi liệu pháp aminoglycosid (44). Chiến lược duy nhất đã được chứng minh giúp ngăn ngừa mất thính lực là sử dụng đồng thời các chất chống oxy hóa, đáng chú ý nhất là aspirin (45) và N-acetylcystein (39). Trong đó N-acetylcystein được nghiên cứu cụ thể ở bệnh nhân ESRD, đã làm giảm hơn một nửa nguy cơ độc tính trên thính giác so với nhóm chứng (39). Hiện chưa có dữ liệu nào công bố đánh giá tỷ lệ mắc độc tính trên thính giác so sánh chế độ liều aminoglycosid trước và sau IHD.

Tóm lại, mặc dù luôn cần cân nhắc đến các đặc điểm cụ thể của từng bệnh nhân, những lưu ý về độc tính không đóng vai trò quan trọng trong việc quyết định cách đưa liều tối ưu aminoglycosid đối với bệnh nhân ESRD. Với bệnh nhân có AKI cần IHD, chế độ liều giúp đạt AUC thấp hơn có thể làm giảm nguy cơ độc tính trên thận hơn so với chế độ liều giúp đạt AUC cao hơn.

KHUYẾN CÁO

Đánh giá của chúng tôi về việc sử dụng aminoglycosid ở bệnh nhân có IHD cho thấy kháng sinh này được sử dụng đa dạng trong nhiều tình huống lâm sàng. Bài tổng quan y văn sau đó cho thấy rằng một chế độ liều duy nhất không thể khuyến cáo phù hợp thích ứng trong tất cả các tình huống. Hơn nữa, lựa chọn chiến lược liều aminoglycosid tối ưu ở bệnh nhân có IHD tương đối phức tạp, cần xem xét nhiều yếu tố như vi khuẩn đích (hiệp đồng tác dụng trên vi khuẩn Gram dương so với Gram âm) và khả năng phục hồi chức năng thận. Ngoài ra, chúng tôi cũng giả định rằng đích dược lực học của bệnh nhân có chức năng thận bình thường có thể được áp dụng phù hợp cho bệnh nhân có IHD. Việc thiếu dữ liệu về hiệu quả lâm sàng so sánh các chế độ liều ở bệnh nhân có IHD khiến chúng tôi không thể đưa ra kết luận chắc chắn và do đó cần thêm các nghiên cứu về chủ đề này. Bảng 2 đưa ra các câu hỏi chính cần nghiên cứu thêm. Mặc dù các khuyến cáo (được tóm tắt trong Bảng 3) sẽ là cơ sở hợp lý cho các chế độ liều theo kinh nghiệm, các khuyến cáo này cũng nên chỉ được xem với tính chất gợi ý, cần được đặt vào bối cảnh thông tin lâm sàng cụ thể của bệnh nhân, và không thay thế cho chế độ liều dựa trên giám sát nồng độ thuốc trong máu. Cảnh báo này đặc biệt quan trọng do thay đổi về độ thanh thải aminoglycosid được quan sát trong các nghiên cứu dược động học, như đã được lưu ý bên trên

- Nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram dương: Mặc dù chưa được nghiên cứu rõ ràng, chế độ liều 1 mg/kg (gentamicin) truyền sau IHD có vẻ tối ưu, giúp đạt được phơi nhiễm với thuốc ở nồng độ thấp kéo dài trong suốt khoảng đưa liều.
- Nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm: Hai yếu tố có khả năng ảnh hưởng đến chế độ liều tối ưu cho bệnh nhân dùng aminoglycosid điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm: điều trị theo kinh nghiệm so với điều trị theo căn nguyên và nhiễm khuẩn tại khoa hồi sức tích cực (ICU) so với nhiễm trùng tại một khoa lâm sàng hệ Nội thông thường.

BẢNG 2. Các vấn đề cần được nghiên cứu thêm

Nghiên cứu cần thiết	Bàn luận
Đánh giá hiệu quả lâm sàng của chế độ liều trước IHD, tốt nhất là so sánh với liều sau IHD	Ngoài các báo cáo ca, hiện không có (hoặc thiếu) dữ liệu lâm sàng đánh giá hiệu quả của chế độ liều trước IHD.
Đánh giá các đích dược lực học tối ưu đối với chế độ liều trước IHD lâm sàng.	Hầu hết các kết luận cho đến nay đều dựa trên ngoại suy từ dữ liệu trên bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Khi nào nên dùng chế độ liều trước IHD để đạt được hiệu quả diệt khuẩn tối ưu?

Trong điều kiện *in vitro*, hiệu quả diệt khuẩn ~ 3 log đạt được sau 4 giờ với nồng độ 10 x MIC. Làm thế nào để ngoại suy điều này cho chế độ liều trước IHD dùng trên lâm sàng còn chưa rõ. Để đạt được gần đúng nhất giá trị độ thanh thải như ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường (Hình 1A), chúng tôi khuyến cáo liều trước IHD nên được truyền 1 giờ trước (để quá trình truyền thuốc diễn ra hoàn toàn) (Hình 1D) hoặc cùng với thời điểm lọc máu (Hình 1F). Như có thể thấy từ các hình, đặc điểm nồng độ theo thời gian của hai chế độ liều này rất giống nhau, cho thấy chúng có thể được sử dụng thay thế cho nhau.

Tỷ lệ AUC/MIC có thể được bỏ qua nếu đã đạt được tỷ lệ nồng độ đỉnh/MIC tối ưu không?

Ví dụ, khi hướng đến điều trị vi khuẩn Gram âm với MIC >2 mcg/mL, chế độ liều trước IHD dường như sẽ tối ưu trong việc đạt được mục tiêu nồng độ đỉnh/MIC, nhưng mục tiêu AUC/MIC có thể không đạt được. Ngoài ra, nếu tỷ lệ AUC/MIC là một yếu tố dự đoán quan trọng cho hiệu quả, thì có cần thiết phải đạt được mục tiêu đó trong khoảng thời gian giữa các lần lọc (vào những ngày không lọc máu) không? Câu hỏi này có vẻ đặc biệt thích hợp trong ngày thứ 3 của chế độ lọc máu 3 ngày một lần, khi đó AUC là tối thiểu (Hình 1G).

Khuyňh hướng xuất hiện đề kháng trong quá trình lọc máu

Về mặt lý thuyết, cả chiến lược liều trước và sau IHD đều là môi trường lý tưởng cho sự xuất hiện đề kháng thích nghi và đề kháng mắc phải. Giả thuyết này đòi hỏi phải được kiểm chứng, nếu đúng, cần tìm

Chiến lược liều nào tối đa hóa PAE?

ra các chiến lược liều thay thế để giảm xu hướng xuất hiện kháng thuốc (về mặt lý thuyết thì nguy cơ này đặc biệt cao trong khoảng thời gian 3 ngày giữa hai lần lọc máu).

Các nghiên cứu trong y văn cho thấy nồng độ nhỏ hơn MIC có thể làm tăng PAE, điều này về mặt lý thuyết có thể ủng hộ cho chế độ liều sau IHD.

BẢNG 3. Khuyến cáo các đích điều trị thích hợp đối với chế độ liều aminoglycosid trước và sau IHD

Chế độ liều trước IHD	Chế độ liều sau IHD
Điều trị kinh nghiệm nhiễm khuẩn nghi ngờ hoặc đã được xác định do vi khuẩn Gram âm (liều thứ 2 trở đi)	Hiệp đồng tác dụng trên vi khuẩn Gram dương (<i>Staphylococcus</i> , <i>Enterococcus</i>)
Điều trị theo căn nguyên nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm ở những bệnh nhân ổn định được lọc IHD theo kế hoạch, có thể dự đoán được.	Điều trị kinh nghiệm nhiễm khuẩn nghi ngờ hoặc đã được xác định do vi khuẩn Gram âm (liều đầu tiên)
	Bệnh nhân không ổn định hoặc bệnh nhân có đường vào mạch máu khó khăn/không dự đoán được

Tùy thuộc vào đặc điểm bệnh nhân trong từng khoa Hồi sức tích cực, chế độ liều trước IHD, mặc dù tối ưu về mặt lý thuyết, nhưng có thể không áp dụng được trong thực tế, vì việc lên lịch trình IHD và hoàn thành phiên IHD đầy đủ có thể không dự đoán được trong ICU. Bệnh nhân ban đầu có thể được cho chỉ định chạy IHD và rồi y lệnh không được thực hiện (do phẫu thuật cấp cứu, tình trạng bệnh xấu đi đột ngột, v.v.) hoặc thời gian lọc máu có thể kết thúc sớm hơn dự kiến (do hạ huyết áp, đường vào mạch máu khó khăn) xảy ra thường xuyên hơn so với bệnh nhân ESRD ổn định do họ đã được phẫu thuật thiết lập đường vào mạch máu. Thật vậy, các nghiên cứu đã chỉ ra rằng có tới 40% bệnh nhân ICU có IHD xuất hiện hạ huyết áp cần phải tăng liều thuốc vận mạch, điều này có thể dẫn

đến phiên lọc IHD phải kết thúc sớm (46). Nói cách khác, để có thể sử dụng chiến lược aminoglycosid liều cao, trước IHD đòi hỏi bác sĩ cần lên kế hoạch cụ thể về thời điểm thực hiện phiên IHD cho bệnh nhân đồng thời sự hoàn thành phiên IHD đầy đủ có thể dự đoán được để đảm bảo nồng độ thuốc giảm xuống mức chấp nhận được, và điều này thường không thể được đảm bảo ở bệnh nhân ICU. Trong những trường hợp như vậy cần phải dùng liều tiêu chuẩn (1,5-2 mg/kg) đối với gentamicin (tobramycin) sau lọc. Tuy nhiên, nếu một bệnh nhân ICU đang được IHD theo lịch cố định và bị nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm có MIC với aminoglycosid cao, có thể dùng chế độ liều cao, sử dụng trước IHD.

Với các bệnh nhân điều trị ở các khoa lâm sàng hệ Nội thông thường hoặc bệnh nhân ngoại trú có lịch trình IHD có thể đoán được, hướng tiếp cận chế độ liều nên phụ thuộc vào liệu pháp điều trị là theo kinh nghiệm hay theo căn nguyên. Trong trường hợp điều trị theo kinh nghiệm, nên ưu tiên sử dụng liệu pháp kháng sinh tối ưu càng nhanh càng tốt. Trong trường hợp đó, có thể không cần thiết phải truyền thuốc vào thời điểm tương đối chính xác khi sử dụng chiến lược liều trước IHD. Như đánh giá của chúng tôi đã chỉ ra, aminoglycosid hiếm khi được sử dụng để điều trị theo căn nguyên, mà chủ yếu được sử dụng để điều trị các nhiễm khuẩn nghi ngờ hoặc xác định do vi khuẩn đa kháng. Trong những trường hợp này, nên ưu tiên chiến lược liều giúp đạt được các đích dược lực học về mặt hiệu quả (nồng độ đỉnh/MIC >10, nồng độ trước IHD ban đầu/MIC >6). Để đạt được các đích này với những vi khuẩn có MIC >1 mg/L cần sử dụng chế độ liều trước IHD. Những bệnh nhân được điều trị theo căn nguyên có AKI có lẽ là trường hợp điều trị khó khăn nhất do chế độ liều vừa cần tối đa hóa việc đạt đích dược lực học song song với giảm thiểu độc tính thêm trên thận một cách tối ưu. Như đã đề cập ở trên, nguy cơ mắc độc tính trên thận vượt quá 20% với giá trị AUC aminoglycosid hàng ngày là 110-120 mg.giờ/L (37). Dữ liệu được trình bày trong Bảng 1 của Sowinski và cộng sự (đưa ra các giá trị AUC 48 giờ) cho thấy rằng chế độ liều trước IHD là chế độ liều duy nhất vừa có thể đạt được các thông số dược lực học vừa đạt được giá trị AUC hàng ngày <120 mg.giờ/L, nhưng chỉ với các chủng phân lập có MIC với aminoglycosid ≤2 mg/L (8). Với các chủng phân lập nhạy cảm có MIC là 4 mg/L, phải lựa chọn hoặc hiệu quả hoặc có độc tính.

Tài liệu tham khảo

1. Depuydt PO, Vandijck DM, Bekaert MA, Decruyenaere JM, Blot SI, Vogelaers DP, et al.: Determinants and impact of multidrug antibiotic resistance in pathogens causing ventilator-associated-pneumonia. *Crit Care* 12:R142, 2008
2. Murray EC, Marek A, Thomson PC, Coia JE: Gram-negative bacteraemia in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 30:1202–1208, 2015
3. Dager WE, King JH: Aminoglycosides in intermittent hemodialysis: pharmacokinetics with individual dosing. *Ann Pharmacother* 40:9–14, 2006
4. Heintz BH, Thompson GR 3rd, Dager WE: Clinical experience with aminoglycosides in dialysis-dependent patients: risk factors for mortality and reassessment of current dosing practices. *Ann Pharmacother* 45:1338–1345, 2011
5. O'Shea S, Duffull S, Johnson DW: Aminoglycosides in hemodialysis patients: is the current practice of post dialysis dosing appropriate? *Semin Dial* 22:225–230, 2009
6. Dang L, Duffull S: Development of a semimechanistic model to describe the pharmacokinetics of gentamicin in patients receiving hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 46:662–673, 2006
7. Hiraki Y, Hiraike M, Nagano M, Ozono Y, Manabe K, Misumi N, et al.: Pharmacokinetics and administration method of gentamicin in a patient on haemodialysis. *Scand J Infect Dis* 44:630–634, 2012
8. Sowinski KM, Magner SJ, Lucksiri A, Scott MK, Hamburger RJ, Mueller BA: Influence of hemodialysis on gentamicin pharmacokinetics, removal during hemodialysis, and recommended dosing. *Clin J Am Soc Nephrol* 3:355–361, 2008
9. Teigen MM, Duffull S, Dang L, Johnson DW: Dosing of gentamicin in patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 46:1259–1267, 2006
10. Veinstein A, Venisse N, Badin J, Pinsard M, Robert R, Dupuis A: Gentamicin in hemodialyzed critical care patients: early dialysis after administration of a high dose should be considered. *Antimicrob Agents Chemother* 57:977–982, 2012
11. Keller E, Reetze P, Schollmeyer P: Drug therapy in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. Clinical pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 18:104–117, 1990
12. Roberts JA, Field J, Visser A, Whitbread R, Tallot M, Lipman J, et al.: Using population pharmacokinetics to determine gentamicin dosing during extended daily diafiltration in critically ill patients with acute kidney injury. *Antimicrob Agents Chemother* 54:3635–3640, 2010
13. Churchwell MD, Mueller BA: Drug dosing during continuous renal replacement therapy. *Semin Dial* 22:185–188, 2009
14. Amin NB, Padhi ID, Touchette MA, Patel RV, Dunfee TP, Anandan JV: Characterization of gentamicin pharmacokinetics in patients hemodialyzed with high-flux polysulfone membranes. *Am J Kidney Dis* 34:222–227, 1999

15. Kamel Mohamed OH, Wahba IM, Watnick S, Earle SB, Bennett WM, Ayres JW, et al.: Administration of tobramycin in the beginning of the hemodialysis session: a novel intradialytic dosing regimen. *Clin J Am Soc Nephrol* 2:694–699, 2007
16. Moore RD, Lietman PS, Smith CR: Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 155:93–99, 1987
17. Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS Jr: Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gramnegative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 43:623–629, 1999
18. Drusano GL, Ambrose PG, Bhavnani SM, Bertino JS, Nafziger AN, Louie A: Back to the future: using aminoglycosides again and how to dose them optimally. *Clin Infect Dis* 45:753–760, 2007
19. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG Jr, Bolger AF, Levison ME, et al.: Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation* 111:e394–e434, 2005
20. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, et al.: Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 52:e18–e55, 2011
21. Asseray N, Caillon J, Roux N, Jacqueline C, Bismuth R, Kergueris MF, et al.: Different aminoglycoside-resistant phenotypes in a rabbit *Staphylococcus aureus* endocarditis infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 46:1591–1593, 2002
22. Tam VH, Kabbara S, Vo G, Schilling AN, Coyle EA: Comparative pharmacodynamics of gentamicin against *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 50:2626–2631, 2006
23. Clinical and Laboratory Standards Institute: Clinical and Laboratory Standards Institute: [document]. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2005:v
24. Watanakunakorn C, Bakie C: Synergism of vancomycin-gentamicin and vancomycin-streptomycin against enterococci. *Antimicrob Agents Chemother* 4:120–124, 1973
25. Dressel DC, Tornatore-Reuscher MA, Boschman CR, Stosor V, Zembower T, Postelnick MJ, et al.: Synergistic effect of gentamicin plus ampicillin on enterococci with differing sensitivity to gentamicin: a phenotypic assessment of NCCLS guidelines. *Diagn Microbiol Infect Dis* 35:219–225, 1999
26. Ross GH, Hovde LB, Ibrahim YH, Rotschafer JC: In vitro pharmacodynamic analysis of single daily dosing versus conventional dosing of gentamicin administered with penicillin against *Enterococcus faecalis*. *Pharmacotherapy* 21:1479–1485, 2001

27. Moellering RC Jr, Weinberg AN: Studies on antibiotic synerism against enterococci. II. Effect of various antibiotics on the uptake of 14 C-labeled streptomycin by enterococci. *J Clin Invest* 50:2580–2584, 1971
28. Barclay ML, Begg EJ: Aminoglycoside adaptive resistance: importance for effective dosage regimens. *Drugs* 61:713–721, 2001
29. Bastone EB, Li SC, Ioannides-Demos LL, Spicer WJ, McLean AJ: Kill kinetics and regrowth patterns of *Escherichia coli* exposed to gentamicin concentration-time profiles simulating in vivo bolus and infusion dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 37:914–917, 1993
30. Blaser J, Stone BB, Groner MC, Zinner SH: Comparative study with enoxacin and netilmicin in a pharmacodynamic model to determine importance of ratio of antibiotic peak concentration to MIC for bactericidal activity and emergence of resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 31:1054–1060, 1987
31. Craig WA: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 26:1–10; quiz 11–12, 1998
32. Kapusnik JE, Hackbarth CJ, Chambers HF, Carpenter T, Sande MA: Single, large, daily dosing versus intermittent dosing of tobramycin for treating experimental pseudomonas pneumonia. *J Infect Dis* 158:7–12, 1988
33. Vogelman B, Gudmundsson S, Turnidge J, Leggett J, Craig WA: In vivo postantibiotic effect in a thigh infection in neutropenic mice. *J Infect Dis* 157:287–298, 1988
34. Pagkalis S, Mantadakis E, Mavros MN, Ammari C, Falagas ME: Pharmacological considerations for the proper clinical use of aminoglycosides. *Drugs* 71:2277–2294, 2011
35. Craig WA, Redington J, Ebert SC: Pharmacodynamics of amikacin in vitro and in mouse thigh and lung infections. *J Antimicrob Chemother* 27(Suppl. C):29–40, 1991 212 Eschenauer et al.
36. Murry KR, McKinnon PS, Mitrzyk B, Rybak MJ: Pharmacodynamic characterization of nephrotoxicity associated with once-daily aminoglycoside. *Pharmacotherapy* 19:1252–1260, 1999
37. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, Ruffing MJ, Lerner SA, Drusano GL: Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 43:1549–1555, 1999
38. Boyer A, Gruson D, Bouchet S, Clouzeau B, Hoang-Nam B, Vargas F, et al.: Aminoglycosides in septic shock: an overview, with specific consideration given to their nephrotoxic risk. *Drug Saf* 36:217–230, 2013
39. Feldman L, Efrati S, Eviatar E, Abramsohn R, Yarovoy I, Gersch E, et al.: Gentamicin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by N-acetylcysteine. *Kidney Int* 72:359–363, 2007
40. Frymark T, Leech H, Mullen R, Schooling T, Venediktov R, Wang B: Evidence-Based Systematic Review: Drug-Induced Hearing Loss—Gentamicin. Rockville, MD: American Speech-Language-Hearing Association, 2010. Available at: www.asha.org/uploadedFiles/EBSRGENTAMICIN.pdf, accessed April 30, 2015.

41. Frymark T, Leech H, Mullen R, Schooling T, Venediktov R, Wang B: Evidence-Based Systematic Review: Drug-Induced Hearing Loss— Tobramycin. Rockville, MD: American Speech-Language-Hearing Association, 2010. Available at: www.asha.org/uploadedFiles/EBSRTOBRAMYCIN.pdf, accessed April 30, 2015.
42. Frymark T, Leech H, Mullen R, Schooling T, Venediktov R, Wang B: Evidence-Based Systematic Review: Drug-Induced Hearing Loss—Amikacin. Rockville, MD: American Speech-Language-Hearing Association, 2010. Available at: www.asha.org/uploadedFiles/EBSRAMIKACIN.pdf, accessed April 30, 2015.
43. Xie J, Talaska AE, Schacht J: New developments in aminoglycoside therapy and ototoxicity. *Hear Res* 281:28–37, 2011
44. Feldman L, Sherman RA, Weissgarten J: N-acetylcysteine use for amelioration of aminoglycoside-induced ototoxicity in dialysis patients. *Semin Dial* 25:491–494, 2012
45. Sha SH, Qiu JH, Schacht J: Aspirin to prevent gentamicin-induced hearing loss. *N Engl J Med* 354:1856–1857, 2006
46. Ronco C, Bellomo R: Dialysis in intensive care unit patients with acute kidney injury: continuous therapy is superior. *Clin J Am Soc Nephrol* 2:597–600, 2007