

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI



TRIỆU HOÀNG ANH

**PHÂN TÍCH KHẢ NĂNG ĐẠT ĐÍCH
CỦA CÁC CHẾ ĐỘ LIỀU KHÁNG SINH
CEFTAZIDIM/AVIBACTAM
THÔNG QUA MÔ PHỎNG
DƯỢC ĐỘNG HỌC/DƯỢC LỰC HỌC**

LUẬN VĂN THẠC SĨ

HÀ NỘI 2024

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI

TRIỆU HOÀNG ANH

PHÂN TÍCH KHẢ NĂNG ĐẠT ĐÍCH
CỦA CÁC CHẾ ĐỘ LIỀU KHÁNG SINH
CEFTAZIDIM/AVIBACTAM
THÔNG QUA MÔ PHỎNG
DƯỢC ĐỘNG HỌC/DƯỢC LỰC HỌC

LUẬN VĂN THẠC SĨ DƯỢC HỌC

CHUYÊN NGÀNH DƯỢC LÝ VÀ DƯỢC LÂM SÀNG

MÃ SỐ 8720205

Người hướng dẫn khoa học: **PSG.TS. Vũ Đình Hòa**

PGS.TS. Nguyễn Hoàng Anh

HÀ NỘI 2024

LỜI CẢM ƠN

Đầu tiên, tôi xin được bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc đến **PGS.TS. Vũ Đình Hòa**, Phó Giám đốc Trung tâm DI&ADR Quốc gia, người thầy đã trực tiếp hướng dẫn, chỉ bảo tận tình và động viên tôi trong suốt quá trình thực hiện và hoàn thành đề tài này.

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành đến **PGS.TS. Nguyễn Hoàng Anh**, Giám đốc Trung tâm DI&ADR Quốc gia, Phó Trưởng Khoa Dược, Bệnh viện Bạch Mai, người thầy đã tận tình chỉ bảo, định hướng tôi từ những ngày đầu làm nghiên cứu.

Tôi xin chân thành cảm ơn **DS. Nguyễn Thị Cúc** và **DS. Hoàng Hải Linh**, và các anh chị chuyên viên tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia đã tận tình giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện luận văn này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám Hiệu, các thầy cô Trường Đại học Dược Hà Nội luôn chỉ dạy, giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và tích lũy kiến thức.

Cuối cùng, tôi muốn gửi lời biết ơn chân thành tới bố mẹ và em trai, những người đã luôn ở bên tôi, là nguồn động lực cho tôi tiếp tục phấn đấu trong học tập và cuộc sống.

Tôi xin chân thành cảm ơn!

Hà Nội, ngày 31 tháng 03 năm 2024

Học viên

Triệu Hoàng Anh

MỤC LỤC

DANH MỤC KÝ HIỆU, CHỮ VIẾT TẮT

DANH MỤC CÁC BẢNG

DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ, ĐỒ THỊ

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN	3
1.1. Tổng quan về nhiễm trùng do vi khuẩn Gram âm đa kháng và các kháng sinh mới trong điều trị	3
1.1.1. Đặc điểm nhiễm trùng do vi khuẩn Gram âm đa kháng và ảnh hưởng của vi khuẩn giảm nhạy cảm.....	3
1.1.2. Sự ra đời và ứng dụng của nhóm kháng sinh β -lactam phối hợp chất ức chế β -lactamase mới (BL/BLI) trong điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn Gram âm đa kháng	5
1.2. Tổng quan về dược lý lâm sàng của kháng sinh ceftazidim/avibactam..	8
1.2.1. Đặc điểm dược động học	8
1.2.2. Đặc điểm dược lực học	9
1.2.3. Vị trí của ceftazidim/avibactam trong phác đồ điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm đa kháng	11
1.3. Ứng dụng dược động học/ dược lực học trong tối ưu hóa chế độ liều của ceftazidim/ avibactam	13
1.3.1. Phương pháp mô phỏng dược động học/dược lực học	13
1.3.2. Các nghiên cứu tối ưu hóa chế độ liều của ceftazidim/avibactam....	14
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	20
2.1. Mục tiêu 1: Tổng quan hệ thống các nghiên cứu dược động học quần thể của ceftazidim/avibactam trên đối tượng người trưởng thành	20
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu.....	20
2.1.2. Phương pháp nghiên cứu.....	20
2.1.3. Chỉ tiêu nghiên cứu	22

2.2. Mục tiêu 2: Đánh giá khả năng đạt đích của các chế độ liều ceftazidim/ avibactam trên bệnh nhân nặng tại Bệnh viện Bạch Mai thông qua mô phỏng dược động học/dược lực học (PK/PD).....	23
2.2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	23
2.2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	23
2.2.3. Chi tiêu nghiên cứu	25
2.2.4. Phân tích và xử lý dữ liệu.....	27
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	28
3.1. Tổng quan hệ thống các nghiên cứu dược động học quần thể của ceftazidim/avibactam trên đối tượng người trưởng thành	28
3.1.1. Quy trình lựa chọn, loại trừ của các nghiên cứu	28
3.1.2. Đặc điểm quần thể nghiên cứu.....	29
3.1.3. Đặc điểm phương pháp nghiên cứu	31
3.1.4. Đặc điểm kết quả xây dựng mô hình dược động học quần thể.....	38
3.2. Đánh giá khả năng đạt đích của các chế độ liều ceftazidim/ avibactam trên bệnh nhân nặng tại Bệnh viện Bạch Mai thông qua mô phỏng dược động học/ dược lực học (PK/PD)	45
3.2.1. Xu hướng về nồng độ thuốc giữa quần thể bệnh nhân châu Á và khác châu Á.....	46
3.2.2. Khả năng đạt đích PK/PD của các chế độ liều ceftazidim/avibactam trên quần thể bệnh nhân nặng tại Bệnh viện Bạch Mai	49
Chương 4. BÀN LUẬN	56
4.1. Tổng quan hệ thống các nghiên cứu dược động học quần thể của ceftazidim/avibactam trên đối tượng người trưởng thành	56
4.1.1. Đặc điểm quần thể nghiên cứu.....	56
4.1.2. Đặc điểm phương pháp nghiên cứu	56
4.1.3. Kết quả xây dựng mô hình dược động học quần thể	57

4.2. Đánh giá khả năng đạt đích của các chế độ liều ceftazidim/avibactam trên bệnh nhân nặng tại Bệnh viện Bạch Mai thông qua mô phỏng dược động học/dược lực học (PK/PD)	58
KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ	65
TÀI LIỆU THAM KHẢO	



DANH MỤC KÝ HIỆU, CHỮ VIẾT TẮT

AKI	Tổn thương thận cấp (Acute kidney injury)
APACHE II	Hệ thống bảng điểm đánh giá sinh lý bệnh cấp tính và sức khỏe mạn tính (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II)
ARC	Tăng thanh thải thận (Augmented renal clearance)
AVI	Avibactam
BMI	Chỉ số khối cơ thể (Body mass index) (kg/m ²)
BL	β -lactam
BLI	Chất ức chế β -lactamase (β -lactamase inhibitor)
CAZ	Ceftazidim
CI	Truyền liên tục (Continuous infusion)
CLCr	Thanh thải creatinin huyết thanh
CLSI	Viện chuẩn thức lâm sàng và xét nghiệm Hoa Kỳ (Clinical & Laboratory Standards Institute)
CRAB	<i>Acinetobacter baumannii</i> kháng carbapenem (Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter baumannii</i>)
CRE	<i>Enterobacterales</i> kháng carbapenem (Carbapenem-resistant <i>Enterobacterales</i>)
CRPA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> kháng carbapenem (Carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)
CRRT	Lọc máu liên tục (Continuous renal replacement therapy)
cIAI	Nhiễm trùng ổ bụng phức tạp (Complicated intra-abdominal infection)
cUTI	Nhiễm trùng đường tiết niệu phức tạp (Complicated urinary tract infection)
CV	Hệ số biến thiên (Coefficient of variation)
CWRES	Phần dư có trọng số có điều kiện (Conditional weighted residual)
CZA	Ceftazidim/avibactam

EI	Truyền kéo dài (Extended infusion)
ESCMID	Hiệp hội vi sinh lâm sàng và bệnh nhiễm trùng Châu Âu (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases)
EUCAST	Ủy ban đánh giá tính nhạy cảm với kháng sinh Châu Âu (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)
ELF	Dịch lót biểu mô phế nang (Epithelial lining fluid)
HAP	Viêm phổi bệnh viện (Hospital-acquired pneumonia)
ICU	Đơn vị Hồi sức tích cực (Intensive Care Units)
IDSA	Hiệp hội bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (Infectious Diseases Society of America)
IHD	Lọc máu ngắt quãng (Intermittent hemodialysis)
IIV	Biến thiên giữa các cá thể (Interindividual variability)
IOV	Biến thiên trong mỗi cá thể (Interoccasion variability)
IWRES	Sai số dự đoán bởi thông số cá thể có trọng số (Individual weighted residual error)
LC – MS/MS	Phương pháp sắc ký lỏng khối phổ 2 lần (Liquid Chromatography - Tandem Mass Spectrometry)
UPLC – MS/MS	Phương pháp sắc ký lỏng khối phổ 2 lần hiệu năng cao (Ultra performance Liquid Chromatography - Tandem Mass Spectrometry)
MBL	Beta-lactamase nhóm B (Metallo- β -Lactamase)
MDR	Vi khuẩn đa kháng thuốc (Multi drug resistant)
MIC	Nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum inhibitory concentration)
NP	Viêm phổi bệnh viện (Nosocomial pneumonia)
NPv	Viêm phổi bệnh viện có thở máy (Nosocomial pneumonia with ventilator)
PDR	Vi khuẩn toàn kháng (Pandrug resistant)
PK/PD	Dược động học/Dược lực học (Pharmacokinetics/Pharmacodynamics)

PTA	Khả năng đạt đích (Probability of target attainment)
SEIMC	Hội bệnh truyền nhiễm và vi sinh lâm sàng Tây Ban Nha (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica)
VAP	Viêm phổi thở máy (Ventilator-associated pneumonia)
XDR	Vi khuẩn kháng thuốc mở rộng (Extensively drug resistant bacteria)



DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Hoạt tính <i>in vitro</i> của kháng sinh BL/BLI mới và cefiderocol trên vi khuẩn Gram âm kháng carbapenem [25]	6
Bảng 1.2. Phổ tác dụng của các kháng sinh BL/BLI mới [28]	7
Bảng 1.3. Tóm tắt khuyến cáo của ESCMID, IDSA và SEIMC trong điều trị nhiễm trùng do <i>Enterobacterales</i> sinh carbapenemase [46].....	13
Bảng 1.4. Các nghiên cứu ứng dụng PK/PD trong tối ưu hóa liều ceftazidim/avibactam	16
Bảng 2.1. Bảng tổng hợp các từ khóa	21
Bảng 2.2. Chế độ liều được khuyến cáo tương ứng cho từng nhóm chức năng thận theo tờ thông tin sản phẩm [9]	26
Bảng 2.3. Chế độ liều đưa vào mô phỏng PK/PD.....	27
Bảng 3.1. Đặc điểm bệnh nhân trong các nghiên cứu.....	30
Bảng 3.2. Đặc điểm sử dụng thuốc và chiến lược lấy mẫu trong các nghiên cứu	32
Bảng 3.3. Đặc điểm phương pháp xây dựng mô hình dược động học quần thể. 35	
Bảng 3.4. Đặc điểm mô hình dược động học quần thể trong các nghiên cứu	39
Bảng 3.5. Giá trị các thông số của mô hình và phương trình biểu diễn các thông số của ceftazidim.....	41
Bảng 3.6. Giá trị các thông số của mô hình và phương trình biểu diễn các thông số của avibactam	43
Bảng 3.7. Nồng độ đỉnh (C _{max}) của ceftazidim và avibactam trên hai quần thể bệnh nhân khác nhau có viêm phổi thở máy.....	48
Bảng 3.8. Chế độ liều đề xuất với đích 50%fT > MIC và 50%fT > 1 mg/L	50
Bảng 3.9. Chế độ liều đề xuất với đích 100%fT > MIC và 100%fT > 1 mg/L. 52	
Bảng 3.10. Chế độ liều truyền liên tục đề xuất với đích 100%fT > 4xMIC và 100%fT > 4 mg/L.....	54

DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ, ĐỒ THỊ

Hình 1.1. Sự thay đổi trong khái niệm đạt được mục tiêu PK/PD mong muốn với β -lactam [38]	10
Hình 2.1. Sơ đồ tóm tắt phương pháp tổng quan hệ thống	21
Hình 2.2. Sơ đồ tóm tắt phương pháp mô phỏng	24
Hình 3.1. Sơ đồ tóm tắt quá trình lựa chọn và loại trừ nghiên cứu đưa vào tổng quan	29
Hình 3.2. Sơ đồ lựa chọn nghiên cứu đưa vào mô phỏng.....	45
Hình 3.3. Đồ thị nồng độ - thời gian ở trạng thái ổn định của ceftazidim và avibactam trên hai quần thể bệnh nhân khác nhau có viêm phổi thở máy	47
Hình 3.4. PTA kết hợp đối với đích $50\%fT > MIC$ và $50\%fT > 1 \text{ mg/L}$ của các chế độ liều khác nhau theo phương thức truyền 2 giờ trên từng nhóm chức năng thận	49
Hình 3.5. PTA kết hợp đối với đích $100\%fT > MIC$ và $100\%fT > 1 \text{ mg/L}$ của các chế độ liều khác nhau theo 3 phương thức truyền trên từng nhóm chức năng thận	51
Hình 3.6. PTA kết hợp đối với đích $100\%fT > 4xMIC$ và $100\%fT > 4 \text{ mg/L}$ của các chế độ liều khác nhau theo phương thức truyền liên tục trên từng nhóm chức năng thận	54

ĐẶT VẤN ĐỀ

Klebsiella pneumoniae (KP) là một trong số các chủng vi khuẩn ESKAPE, gần đây đã trở thành mối nguy cơ lớn đối với hệ thống chăm sóc sức khỏe toàn cầu trong kỷ nguyên kháng kháng sinh [1]. Trong những năm gần đây, tỷ lệ nhiễm khuẩn do KP đa kháng đã gia tăng đáng kể, ước tính khoảng 38% các chủng KP được phân lập vào năm 2020 tại châu Âu đã đề kháng lại ít nhất một trong số các nhóm kháng sinh bao gồm fluoroquinolon, cephalosporin thế hệ 3, aminoglycosid và carbapenem [2]. Tại Việt Nam, tỷ lệ KP đề kháng đã tăng từ 13% lên 23% từ năm 2013 đến 2016 [3]. Đáng chú ý, trong giai đoạn từ 2016 – 2018, tỷ lệ KP không còn nhạy cảm với carbapenem tại Trung tâm Hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai đã lên tới 72,7% [4].

Trong bối cảnh hạn chế các lựa chọn điều trị, gần đây có một vài kháng sinh “mới” được phê duyệt sử dụng thuộc nhóm phối hợp BL/BLI (β -lactam/ β -lactamase inhibitor), bao gồm cả ceftazidim/avibactam (CAZ-AVI). Mặc dù ceftazidim có hoạt phổ rộng đối với các vi khuẩn Gram âm, nhưng sau nhiều thập kỷ sử dụng, sự đề kháng CAZ đã gia tăng đáng kể [5], [6]. Tuy nhiên, với sự ra đời của avibactam, một chất ức chế β -lactamase mới, có thể giúp phục hồi hoạt tính kháng khuẩn của CAZ nhờ khả năng làm bất hoạt các β -lactamase do acyl hóa thuận nghịch đối với β -lactamase nhóm A, nhóm C (AmpC) và nhóm D (OXA-48), tuy nhiên không có tác dụng đối với β -lactamase nhóm B (MBL) [7]. Các nghiên cứu ghi nhận việc phối hợp này có khả năng giảm đáng kể nồng độ ức chế tối thiểu của ceftazidim đối với các chủng vi khuẩn [8]. Do vậy, CAZ-AVI hiện nay đã trở thành một liệu pháp cứu cánh trên lâm sàng và đã được cấp phép để điều trị các nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp, nhiễm trùng ổ bụng phức tạp, viêm phổi bệnh viện và viêm phổi thở máy gây ra bởi vi khuẩn Gram âm ở người lớn khi không có hoặc hạn chế các thuốc lựa chọn trong điều trị [9]. Tuy nhiên, khi *Enterobacterales* trở nên kháng carbapenem thì tỷ lệ kháng CAZ-AVI

cũng tăng mạnh [10]. Do đó, việc tối ưu hóa phác đồ điều trị dựa trên dữ liệu về mức độ nhạy cảm và kiểu gen kháng thuốc cũng như lựa chọn chế độ liều phù hợp thực sự rất cần thiết để bảo tồn kháng sinh quan trọng này.

Khía cạnh chế độ liều phù hợp là một trong những yếu tố quan trọng của liệu pháp sử dụng kháng sinh hợp lý và cần được tối ưu hóa sớm nhằm mục đích cải thiện đáp ứng trên lâm sàng cho bệnh nhân. Đồng thời với sự gia tăng đề kháng của vi khuẩn, những thay đổi sinh lý bệnh và các can thiệp điều trị có khả năng ảnh hưởng đến dược động học của thuốc trên bệnh nhân đã đặt ra thách thức rất lớn cho các nhà lâm sàng trong việc lựa chọn chế độ liều hợp lý [11]. Một trong những giải pháp được ưu tiên hiện nay là ứng dụng tối ưu hóa liều theo nguyên tắc dược động học/dược lực học (PK/PD). Thực hiện mô phỏng Monte Carlo thông qua áp dụng mô hình dược động học quần thể, mô phỏng với giá trị mục tiêu là thông số PK/PD với chỉ số MIC của vi khuẩn sẽ giúp dự đoán và đánh giá hiệu quả của CAZ-AVI trong các quần thể cụ thể và từ đó tối ưu chế độ liều tương ứng [12]. Bệnh viện Bạch Mai là nơi tập trung nhiều bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng, đặc biệt là các nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm đa kháng, trong đó có *Klebsiella pneumoniae* kháng carbapenem (CRKP). Tối ưu hóa việc sử dụng kháng sinh mới như CAZ-AVI nhằm đảm bảo hiệu quả điều trị cũng như giảm thiểu nguy cơ xuất hiện đề kháng là một yêu cầu cấp thiết tại Bệnh viện. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành thực hiện nghiên cứu ***“Phân tích khả năng đạt đích của các chế độ liều kháng sinh ceftazidim/avibactam thông qua mô phỏng dược động học/dược lực học”*** với 2 mục tiêu:

Mục tiêu 1: Tổng quan hệ thống các nghiên cứu dược động học quần thể của ceftazidim/avibactam trên đối tượng người trưởng thành.

Mục tiêu 2: Đánh giá khả năng đạt đích của các chế độ liều ceftazidim/avibactam trên bệnh nhân nặng tại Bệnh viện Bạch Mai thông qua mô phỏng dược động học/dược lực học (PK/PD).

Chương 1. TỔNG QUAN

1.1. Tổng quan về nhiễm trùng do vi khuẩn Gram âm đa kháng và các kháng sinh mới trong điều trị

1.1.1. Đặc điểm nhiễm trùng do vi khuẩn Gram âm đa kháng và ảnh hưởng của vi khuẩn giảm nhạy cảm

Nhiễm trùng do vi khuẩn Gram âm đa kháng, bao gồm nhiễm trùng hô hấp (viêm phổi bệnh viện/viêm phổi thở máy), nhiễm trùng đường tiết niệu phức tạp, nhiễm trùng ổ bụng phức tạp và nhiễm trùng huyết hiện đang là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây bệnh tật, tử vong và gia tăng chi phí điều trị trên bệnh nhân nặng tại các đơn vị hồi sức tích cực (ICU) [13], [14]. Báo cáo của WHO giai đoạn 2016-2017 đã đề cập đến ba loại vi khuẩn kháng thuốc gây nhiễm trùng nghiêm trọng trên bệnh nhân đều là các vi khuẩn Gram âm và thuộc nhóm ESKAPE, bao gồm *Enterobacteriales*, *Pseudomonas aeruginosa* và *Acinetobacter baumannii* [15].

Kể từ khi xuất hiện lần đầu vào năm 1980, tần suất xuất hiện các chủng vi khuẩn *Enterobacteriales* sinh ESBL (β -lactamase phổ mở rộng) được ghi nhận ngày càng tăng lên nhanh chóng và trở thành một trong những vi khuẩn khó điều trị, gây ảnh hưởng lớn đến hệ thống chăm sóc sức khỏe toàn cầu [16]. Theo Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa bệnh tật (CDC) Hoa Kỳ, năm 2019 ước tính số bệnh nhân điều trị nội trú nhiễm *Enterobacteriaceae* sinh β -lactamase phổ rộng (ESBL-E) đã tăng từ 131.900 (năm 2012) lên 197.000 (năm 2017) [17]. Trong đó *Escherichia coli* và *Klebsiella pneumoniae* là hai vi khuẩn sinh ESBL chiếm tỷ lệ cao nhất. Carbapenem được coi là kháng sinh hàng dự trữ, lựa chọn cuối cùng để điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn nặng do tác nhân này. Tuy nhiên sau nhiều thập kỷ, việc sử dụng rộng rãi carbapenem đã dẫn đến một vấn đề nghiêm trọng là phát sinh các chủng *Enterobacteriales* đề kháng lại carbapenem (CRE). Khảo sát của châu Âu năm 2017 đã ghi nhận có tới 37% (850/2301) các chủng

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

KẾT LUẬN:

Từ kết quả của nghiên cứu “**Phân tích khả năng đạt đích của các chế độ liều kháng sinh ceftazidim/avibactam thông qua mô phỏng dược động học/dược lực học**”, chúng tôi đưa ra một số kết luận như sau:

1. *Tổng quan hệ thống các nghiên cứu dược động học quần thể của ceftazidim/avibactam trên đối tượng người trưởng thành.*

- Nghiên cứu đã ghi nhận 7 mô hình dược động học quần thể được đưa vào tổng quan hệ thống. Cỡ mẫu giữa các nghiên cứu có sự biến thiên đáng kể, đa phần các nghiên cứu đều phân tích trên cỡ mẫu nhỏ (từ 10 cho đến < 50 bệnh nhân), ngoại trừ nghiên cứu của tác giả Li và cộng sự trên dữ liệu lớn, đa trung tâm từ các thử nghiệm lâm sàng.
- Các nghiên cứu đều áp dụng chương trình lấy mẫu dày đặc, với phương pháp định lượng là các phương pháp sắc ký lỏng khối phổ.
- Trong đa phần các nghiên cứu, dược động học của ceftazidim và avibactam trong máu đều được mô tả bằng mô hình 1 và 2 ngăn.
- Trong số các yếu tố dự đoán được đưa vào phân tích, đa số các nghiên cứu ghi nhận độ thanh thải creatinin (CLCr) và cân nặng là các yếu tố ảnh hưởng có ý nghĩa đến sự biến thiên thanh thải qua thận (CL) và thể tích phân bố (Vd) của ceftazidim và avibactam. Nghiên cứu của Li và cộng sự có ghi nhận yếu tố chủng tộc/khu vực địa lý, tình trạng bệnh lý nhiễm trùng, và điểm đánh giá mức độ nặng của bệnh nhân APACHEII có ảnh hưởng đến dược động học của thuốc.

2. *Đánh giá khả năng đạt đích của các chế độ liều ceftazidim/avibactam trên bệnh nhân nặng tại Bệnh viện Bạch Mai thông qua mô phỏng dược động học/dược lực học (PK/PD).*

- Xu hướng nồng độ ceftazidim trên quần thể bệnh nhân châu Á cao hơn rõ rệt so với quần thể khác châu Á (khoảng 10 mg/L). Tuy nhiên sự chênh

- lệch về nồng độ avibactam giữa hai nhóm quần thể này là không đáng kể (khoảng 1 mg/L).
- Trên đối tượng bệnh nhân nặng, cần tối ưu hóa chế độ liều thông qua đích PK/PD kết hợp là $100\%fT > MIC$ đối với ceftazidim và $100\%fT > 1 \text{ mg/L}$ đối với avibactam.
 - + Với phương thức truyền 2 giờ, ở nhóm bệnh nhân có chức năng thận $> 80 \text{ mL/phút}$, cần thiết phải sử dụng các chiến lược tăng liều (2,5g q6h) để bao phủ trên các chủng vi khuẩn còn nhạy cảm ($MIC = 8 \text{ mg/L}$).
 - + Phương thức truyền liên tục mang lại ưu điểm rõ rệt về khả năng đạt đích và không cần thiết phải sử dụng chiến lược tăng liều trên các chủng vi khuẩn còn nhạy cảm.
 - Với đích kết hợp chuyên sâu $100\%fT > 4xMIC$ với ceftazidim và $100\%fT > 4 \text{ mg/L}$ với avibactam, cần thiết chiến lược tăng liều kết hợp với truyền liên tục để cải thiện hiệu quả điều trị.

KIẾN NGHỊ:

1. Cân nhắc áp dụng các kết quả đề xuất chế độ liều, bao gồm liều tăng cường và cách truyền kéo dài 4 giờ/truyền liên tục, từ đó định hướng sử dụng ceftazidim/avibactam phù hợp cho thực hành lâm sàng.
2. Thực hiện giám sát độ nhạy cảm vi sinh tại Khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai nhằm điều chỉnh chế độ liều phù hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Boucher H. W., Talbot G. H., et al. (2009), "Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America", *Clin Infect Dis*, 48(1), pp. 1-12.
2. World Health Organization (2022), "Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022–2020 data", pp.
3. Vu Tien Viet Dung, Choisy Marc, et al. (2021), "Antimicrobial susceptibility testing results from 13 hospitals in Viet Nam: VINARES 2016–2017", *Antimicrobial Resistance Infection Control*, 10, pp. 1-11.
4. Tran T. N., Vu D. H., et al. (2022), "Predicting mortality in intensive care unit patients infected with *Klebsiella pneumoniae*: A retrospective cohort study", *J Infect Chemother*, 28(1), pp. 10-18.
5. Yuan X. Y., Yu D. Y., et al. (2016), "Increased resistance rate to ceftazidime among blood culture isolates of ESBL-producing *Escherichia coli* in a university-affiliated hospital of China", *J Antibiot (Tokyo)*, 69(3), pp. 169-72.
6. Ng J. Y. S., Ramadani R. V., et al. (2019), "National Health Insurance Databases in Indonesia, Vietnam and the Philippines", *Pharmacoecoon Open*, 3(4), pp. 517-526.
7. Sharma Roopali, Park Tae Eun, et al. (2016), "Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination for the treatment of resistant Gram-negative organisms", *J Clinical therapeutics*, 38(3), pp. 431-444.
8. Zhanel George G, Lawson Christopher D, et al. (2013), "Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination", *Drugs*, 73, pp. 159-177.
9. EMC (2024), "Zavicefta 2 g/0.5g powder for concentrate for solution for infusion", Retrieved 2024, from <https://www.medicines.org.uk/emc/product/2465>.
10. Campogiani L., Vitale P., et al. (2023), "Resistance to Ceftazidime/Avibactam in *Klebsiella pneumoniae* KPC-Producing Isolates: A Real-Life Observational Study", *Antibiotics (Basel)*, 12(5), pp.
11. Pea Federico, Viale Pierluigi, et al. (2005), "Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability", *Clinical pharmacokinetics*, 44, pp. 1009-1034.
12. Kidd J. M., Stein G. E., et al. (2020), "Monte Carlo Simulation Methodologies for beta-Lactam/beta-Lactamase Inhibitor Combinations: Effect on Probability of Target Attainment Assessments", *J Clin Pharmacol*, 60(2), pp. 172-180.
13. Saha M., Sarkar A. (2021), "Review on Multiple Facets of Drug Resistance: A Rising Challenge in the 21st Century", *J Xenobiot*, 11(4), pp. 197-214.

14. Breijyeh Z., Jubeh B., et al. (2020), "Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It", *Molecules*, 25(6), pp.
15. Geneva: World Health Organization (2017), "Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report: early implementation 2016-2017", pp.
16. Doi Yohei, Iovleva Alina, et al. (2017), "The ecology of extended-spectrum β -lactamases (ESBLs) in the developed world", *Journal of Travel Medicine*, 24(suppl_1), pp. S44-S51.
17. US Centers for Disease Control and Prevention (2019), "Antibiotic Resistance Threats in the United States", pp.
18. Grundmann Hajo, Glasner Corinna, et al. (2017), "Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae* (EuSCAPE): a prospective, multinational study", *The Lancet Infectious Diseases*, 17(2), pp. 153-163.
19. Shortridge D., Gales A. C., et al. (2019), "Geographic and Temporal Patterns of Antimicrobial Resistance in *Pseudomonas aeruginosa* Over 20 Years From the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-2016", *Open Forum Infect Dis*, 6(Suppl 1), pp. S63-S68.
20. Weiner L. M., Webb A. K., et al. (2016), "Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated With Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014", *Infect Control Hosp Epidemiol*, 37(11), pp. 1288-1301.
21. Bassetti Matteo, Peghin Maddalena, et al. (2019), "Treatment of Infections Due to MDR Gram-Negative Bacteria", 6, pp.
22. Maraolo Alberto E, Corcione Silvia, et al. (2021), "The impact of carbapenem resistance on mortality in patients with *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: an individual patient data meta-analysis of 1952 patients", *Infectious diseases therapy*, 10(1), pp. 541-558.
23. Trearichi E. M., Pagano L., et al. (2016), "Bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* in onco-hematological patients: clinical impact of carbapenem resistance in a multicentre prospective survey", *Am J Hematol*, 91(11), pp. 1076-1081.
24. Wei J., Zhu Q. L., et al. (2020), "[The impact of carbapenem-resistance *Pseudomonas aeruginosa* infections on mortality of patients with hematological disorders]", *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*, 59(5), pp. 353-359.
25. Barbier F., Hraiech S., et al. (2023), "Rationale and evidence for the use of new beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations and cefiderocol in critically ill patients", *Ann Intensive Care*, 13(1), pp. 65.

26. Chen J., Liang Q., et al. (2022), "Ceftazidime/Avibactam versus Polymyxin B in the Challenge of Carbapenem-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infection", *Infect Drug Resist*, 15, pp. 655-667.
27. Pogue J. M., Kaye K. S., et al. (2020), "Ceftolozane/Tazobactam vs Polymyxin or Aminoglycoside-based Regimens for the Treatment of Drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*", *Clin Infect Dis*, 71(2), pp. 304-310.
28. Dequin P. F., Aubron C., et al. (2023), "The place of new antibiotics for Gram-negative bacterial infections in intensive care: report of a consensus conference", *Ann Intensive Care*, 13(1), pp. 59.
29. Karlowsky J. A., Kazmierczak K. M., et al. (2018), "In Vitro Activity of Ceftazidime-Avibactam against Clinical Isolates of *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* Collected in Asia-Pacific Countries: Results from the INFORM Global Surveillance Program, 2012 to 2015", *Antimicrob Agents Chemother*, 62(7), pp.
30. de Jonge Boudewijn LM, Karlowsky James A, et al. (2016), "In vitro susceptibility to ceftazidime-avibactam of carbapenem-nonsusceptible *Enterobacteriaceae* isolates collected during the INFORM global surveillance study (2012 to 2014)", *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 60(5), pp. 3163-3169.
31. Castanheira M., Doyle T. B., et al. (2019), "Comparative Activities of Ceftazidime-Avibactam and Ceftolozane-Tazobactam against *Enterobacteriaceae* Isolates Producing Extended-Spectrum beta-Lactamases from U.S. Hospitals", *Antimicrob Agents Chemother*, 63(7), pp.
32. Yin Dandan, Wu Shi, et al. (2019), "Results from the China Antimicrobial Surveillance Network (CHINET) in 2017 of the in vitro activities of ceftazidime-avibactam and ceftolozane-tazobactam against clinical isolates of *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa*", *J Antimicrobial agents chemotherapy*, 63(4), pp. 10.1128/aac. 02431-18.
33. Flamm R. K., Nichols W. W., et al. (2016), "In vitro activity of ceftazidime/avibactam against Gram-negative pathogens isolated from pneumonia in hospitalised patients, including ventilated patients", *Int J Antimicrob Agents*, 47(3), pp. 235-42.
34. Wilson W. R., Kline E. G., et al. (2019), "Effects of KPC Variant and Porin Genotype on the In Vitro Activity of Meropenem-Vaborbactam against Carbapenem-Resistant *Enterobacteriaceae*", *Antimicrob Agents Chemother*, 63(3), pp.
35. Berglund B., Hoang N. T. B., et al. (2021), "Clonal spread of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* among patients at admission and discharge at a Vietnamese neonatal intensive care unit", *Antimicrob Resist Infect Control*, 10(1), pp. 162.
36. Bộ Y Tế (2018), *Dược thư Quốc gia Việt Nam*, pp. 368-371.

37. Berkhout J., Melchers M. J., et al. (2016), "Pharmacodynamics of Ceftazidime and Avibactam in Neutropenic Mice with Thigh or Lung Infection", *Antimicrob Agents Chemother*, 60(1), pp. 368-75.
38. Gatti M., Pea F. (2023), "Jumping into the future: overcoming pharmacokinetic/pharmacodynamic hurdles to optimize the treatment of severe difficult to treat-Gram-negative infections with novel beta-lactams", *Expert Rev Anti Infect Ther*, 21(2), pp. 149-166.
39. Xu Y., Tang J., et al. (2024), "A descriptive pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis of ceftazidime-avibactam in a case series of critically ill patients with augmented renal clearance", *Pharmacol Res Perspect*, 12(1), pp. e01163.
40. Zhen S., Wang H., et al. (2022), "Update of clinical application in ceftazidime-avibactam for multidrug-resistant Gram-negative bacteria infections", *Infection*, 50(6), pp. 1409-1423.
41. Torres A., Zhong N., et al. (2018), "Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): a randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial", *Lancet Infect Dis*, 18(3), pp. 285-295.
42. Fiore M., Alfieri A., et al. (2020), "Ceftazidime-Avibactam Combination Therapy Compared to Ceftazidime-Avibactam Monotherapy for the Treatment of Severe Infections Due to Carbapenem-Resistant Pathogens: A Systematic Review and Network Meta-Analysis", *Antibiotics (Basel)*, 9(7), pp.
43. Hội Hô hấp Việt Nam; Hội Hồi sức cấp cứu và Chống độc Việt Nam, *Khuyến cáo Chẩn đoán và điều trị viêm phổi bệnh viện và viêm phổi liên quan đến thở máy*. 2023.
44. Tamma P. D., Aitken S. L., et al. (2023), "Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections", *Clin Infect Dis*, pp.
45. Falcone M., Daikos G. L., et al. (2021), "Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo-beta-lactamase-Producing *Enterobacterales*", *Clin Infect Dis*, 72(11), pp. 1871-1878.
46. Canton R., Ruiz-Garbajosa P. (2023), "Treatment guidelines for multidrug-resistant Gram-negative microorganisms", *Rev Esp Quimioter*, 36 Suppl 1(Suppl 1), pp. 46-51.
47. Roberts J. A., Kirkpatrick C. M., et al. (2011), "Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients", *J Antimicrob Chemother*, 66(2), pp. 227-31.
48. Dai Yuanyuan, Chang Wenjiao, et al. (2021), "Evaluation of Ceftazidime/Avibactam Administration in *Enterobacteriaceae* and

- Pseudomonas aeruginosa* Bloodstream Infections by Monte Carlo Simulation", *Drug Design Development Therapy*, pp. 2899-2905.
49. Valero A., Rodriguez-Gascon A., et al. (2021), "Pseudomonas aeruginosa Susceptibility in Spain: Antimicrobial Activity and Resistance Suppression Evaluation by PK/PD Analysis", *Pharmaceutics*, 13(11), pp.
 50. Zou D., Yao G., et al. (2021), "The Monte Carlo Simulation of Three Antimicrobials for Empiric Treatment of Adult Bloodstream Infections With Carbapenem-Resistant *Enterobacterales* in China", *Front Microbiol*, 12, pp. 738812.
 51. Sy S. K. B., Zhuang L., et al. (2019), "Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Ceftazidime-Avibactam Combination: A Model-Informed Strategy for its Clinical Development", *Clin Pharmacokinet*, 58(5), pp. 545-564.
 52. Li J., Lovern M., et al. (2019), "Ceftazidime-Avibactam Population Pharmacokinetic Modeling and Pharmacodynamic Target Attainment Across Adult Indications and Patient Subgroups", *Clin Transl Sci*, 12(2), pp. 151-163.
 53. Dheyriat L., Bourguignon L., et al. (2022), "Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Simulations of Cost-Effective Dosage Regimens of Ceftolozane-Tazobactam and Ceftazidime-Avibactam in Patients with Renal Impairment", *Antimicrob Agents Chemother*, 66(3), pp. e0210421.
 54. Stein G. E., Smith C. L., et al. (2019), "Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Ceftazidime/Avibactam in Critically Ill Patients", *Surg Infect (Larchmt)*, 20(1), pp. 55-61.
 55. Nasomsong W., Nulsopapon P., et al. (2021), "The Potential Use of Ceftazidime-Avibactam Against Carbapenem Resistant *Klebsiella pneumoniae* Clinical Isolates Harboring Different Carbapenemase Types in a Thai University Hospital", *Drug Des Devel Ther*, 15, pp. 3095-3104.
 56. Han X., Shi Q., et al. (2021), "Emergence of Ceftazidime/Avibactam and Tigecycline Resistance in Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Due to In-Host Microevolution", *Front Cell Infect Microbiol*, 11, pp. 757470.
 57. Kang Y., Zhou Q., et al. (2021), "Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling to evaluate the efficacy of various dosing regimens of ceftazidime/avibactam in patients with pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing *K. pneumoniae*: a multicentre study in northern China", *J Glob Antimicrob Resist*, 27, pp. 67-71.
 58. Yu Wei, Chen Yunbo, et al. (2021), "Antibacterial activity and optimal treatment of ceftazidime-avibactam and aztreonam-avibactam against

- bloodstream infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*", *J Frontiers in Pharmacology*, 12, pp. 771910.
59. Falcone M., Menichetti F., et al. (2021), "Pragmatic options for dose optimization of ceftazidime/avibactam with aztreonam in complex patients", *J Antimicrob Chemother*, 76(4), pp. 1025-1031.
 60. Al Jalali V., Matzneller P., et al. (2023), "Plasma and intraperitoneal pharmacokinetics of ceftazidime/avibactam in peritoneal dialysis patients", *Clin Microbiol Infect*, 29(9), pp. 1196 e1-1196 e7.
 61. Loeuille Guillaume, D'Huart Elise, et al. (2022), "Stability studies of 16 antibiotics for continuous infusion in intensive care units and for performing outpatient parenteral antimicrobial therapy", *Antibiotics*, 11(4), pp. 458.
 62. Phạm Hồng Nhung Nguyễn Thị Tuyền, Nguyễn Thu Minh, Đỗ Thị Hồng Gấm, Cầm Tuyết Nga, Nguyễn Hoàng Anh, Nguyễn Gia Bình, Đào Xuân Cơ, Ngô Quý Châu, (2018), "Phân tích tình hình đề kháng kháng sinh của *Klebsiella Pneumoniae*, *Pseudomonas Aeruginosa* và *Acinetobacter Baumannii* phân lập tại Khoa Hồi sức tích cực và Trung tâm Hô hấp Bệnh viện Bạch Mai giai đoạn 2012-2016 ", *Y học lâm sàng*, 101, pp. 43 - 51.
 63. Knaus W. A., Draper E. A., et al. (1985), "APACHE II: a severity of disease classification system", *Crit Care Med*, 13(10), pp. 818-29.
 64. Das S., Li J., et al. (2019), "Dose Selection and Validation for Ceftazidime-Avibactam in Adults with Complicated Intra-abdominal Infections, Complicated Urinary Tract Infections, and Nosocomial Pneumonia", *Antimicrob Agents Chemother*, 63(4), pp.
 65. Gatti M., Rinaldi M., et al. (2023), "Could an optimized joint pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment of continuous infusion ceftazidime-avibactam be a way to avoid the need for combo therapy in the targeted treatment of deep-seated DTR Gram-negative infections?", *Antimicrob Agents Chemother*, 67(11), pp. e0096923.
 66. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (2024), "Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 14.0", pp.
 67. CLSI (2024), "Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing", 34th ed. *CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute*, pp.
 68. Bensman T. J., Wang J., et al. (2017), "Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Target Attainment Analyses To Determine Optimal Dosing of Ceftazidime-Avibactam for the Treatment of Acute Pulmonary Exacerbations in Patients with Cystic Fibrosis", *Antimicrob Agents Chemother*, 61(10), pp.
 69. Dimelow R., Wright J. G., et al. (2018), "Population Pharmacokinetic Modelling of Ceftazidime and Avibactam in the Plasma and Epithelial Lining Fluid of Healthy Volunteers", *Drugs R D*, 18(3), pp. 221-230.

70. Lodise T. P., O'Donnell J. N., et al. (2022), "Pharmacokinetics of Ceftazidime-Avibactam in Combination with Aztreonam (COMBINE) in a Phase 1, Open-Label Study of Healthy Adults", *Antimicrob Agents Chemother*, 66(12), pp. e0093622.

