

Cập nhật về PK/PD kháng sinh áp dụng cho bệnh nhân nặng: tập trung vào kháng sinh β -lactams và vancomycin

Paul M. Tulkens, MD, PhD

Đơn vị Dược lý phân tử và Tế bào

Trung tâm Dược lâm sàng

Viện Nghiên cứu Dược Louvain

Đại học Công giáo Louvain,

Brussels, vương quốc Bỉ

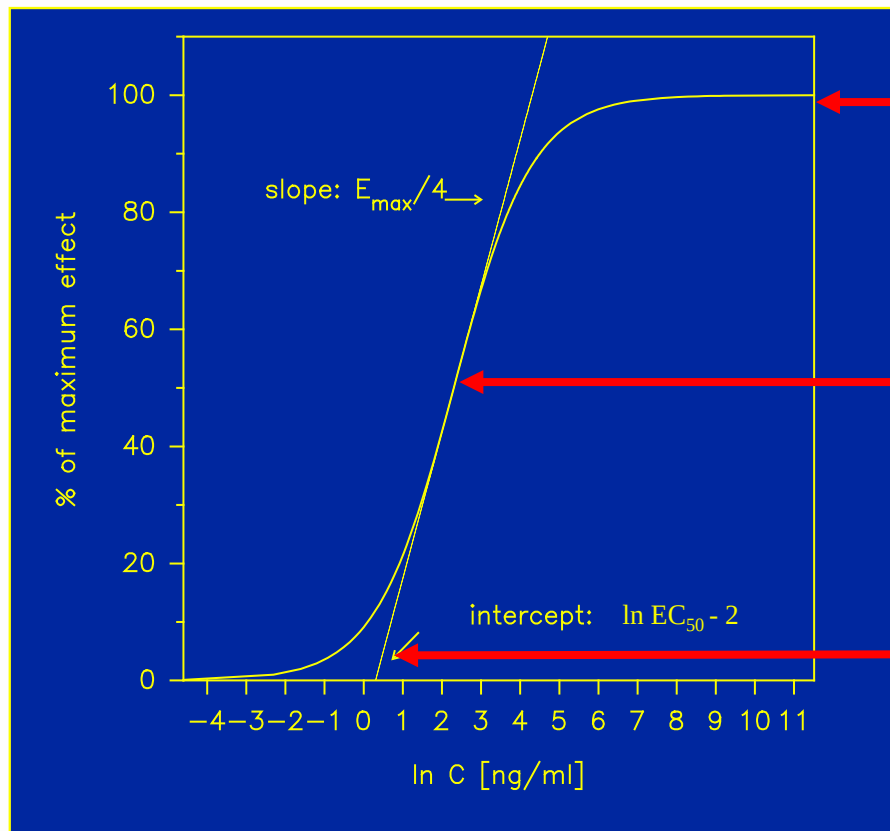
Hội nghị khoa học thường niên năm 2018 chuyên ngành Hồi sức Cấp cứu và
Chống độc

12-13/04/2018

Đà Lạt, Lâm Đồng, Việt Nam

Slide trình bày có thể tải được sau Hội thảo tại địa chỉ <http://www.facm.ucl.ac.be> → Mục Lectures

Ôn lại nhanh về dược lực học của thuốc...



Nồng độ

$E_{\max}$

Tác dụng tối đa

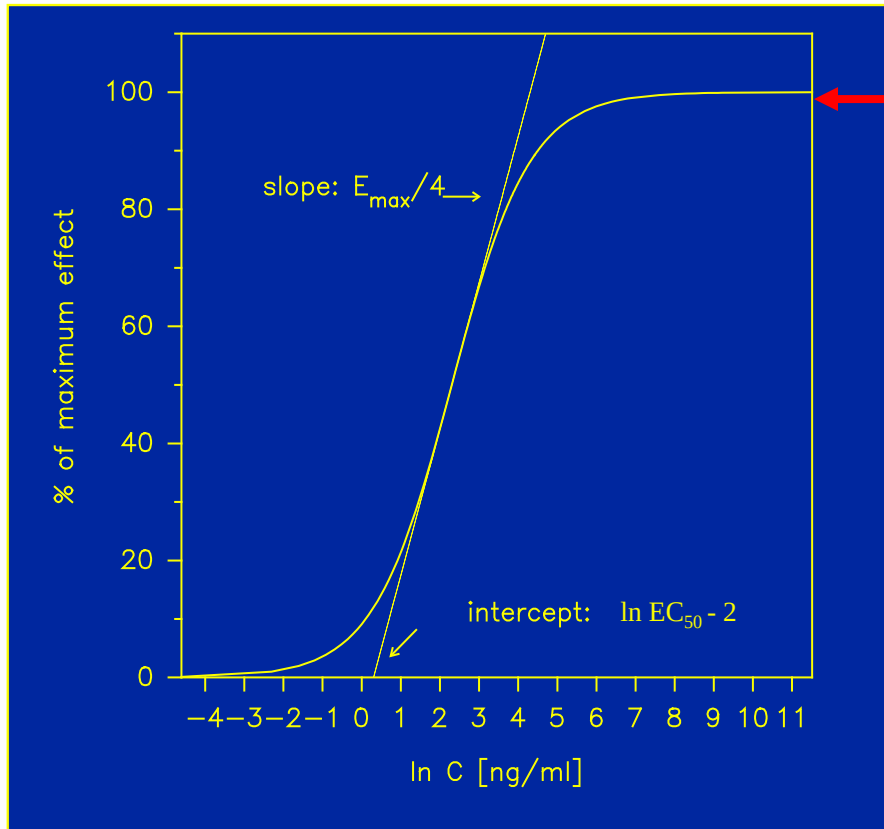
$E_{50\%}$

Tác dụng trung gian

$E_{\min}$

Tác dụng tối thiểu

Với kháng sinh, mục tiêu là đạt hiệu quả diệt khuẩn tối đa!



Nồng độ

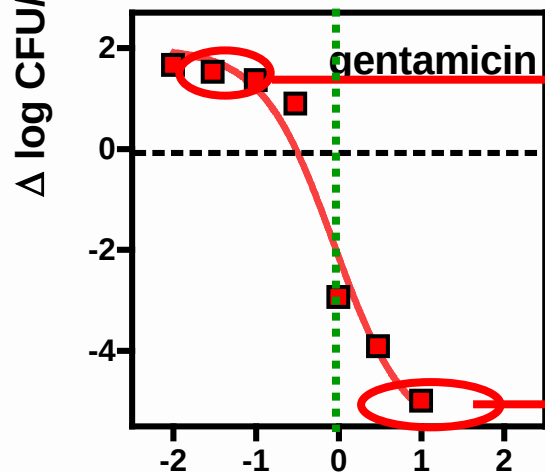
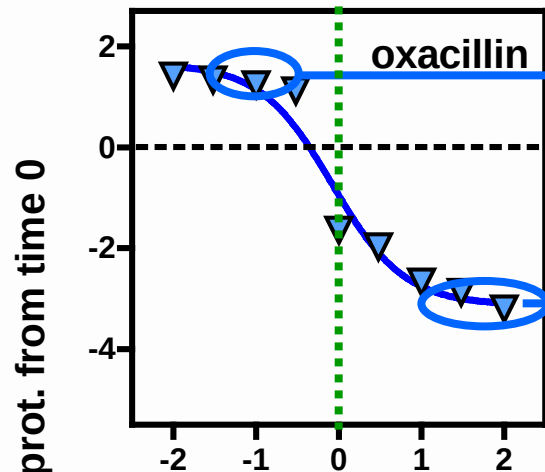
$E_{\max}$

Tác dụng tối đa

Đây là mục đích
bạn hướng tới
trong điều trị
kháng sinh

Dược lực học kháng sinh...

S. aureus



log extracellular
concentration (X MIC)

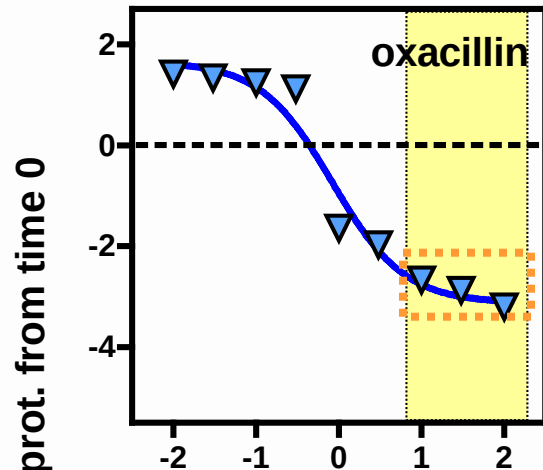


Dường như tất
cả các kháng
sinh đều phụ
thuộc nồng độ...

Data from Barcia-Macay *et al.* Antimicrob. Agents Chemother. (2006) 50:841-851

Nhưng đây là dược động học...

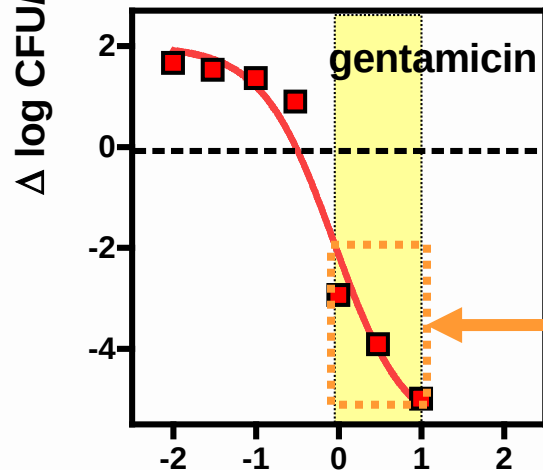
S. aureus



Ít phụ thuộc vào nồng độ
(tác dụng diệt khuẩn tối đa)
trong khoảng $C_{\min}$ – $C_{\max}$

→ THỜI GIAN là yếu tố
chính quyết định hiệu quả
kháng sinh

$C_{\min}$ – $C_{\max}$



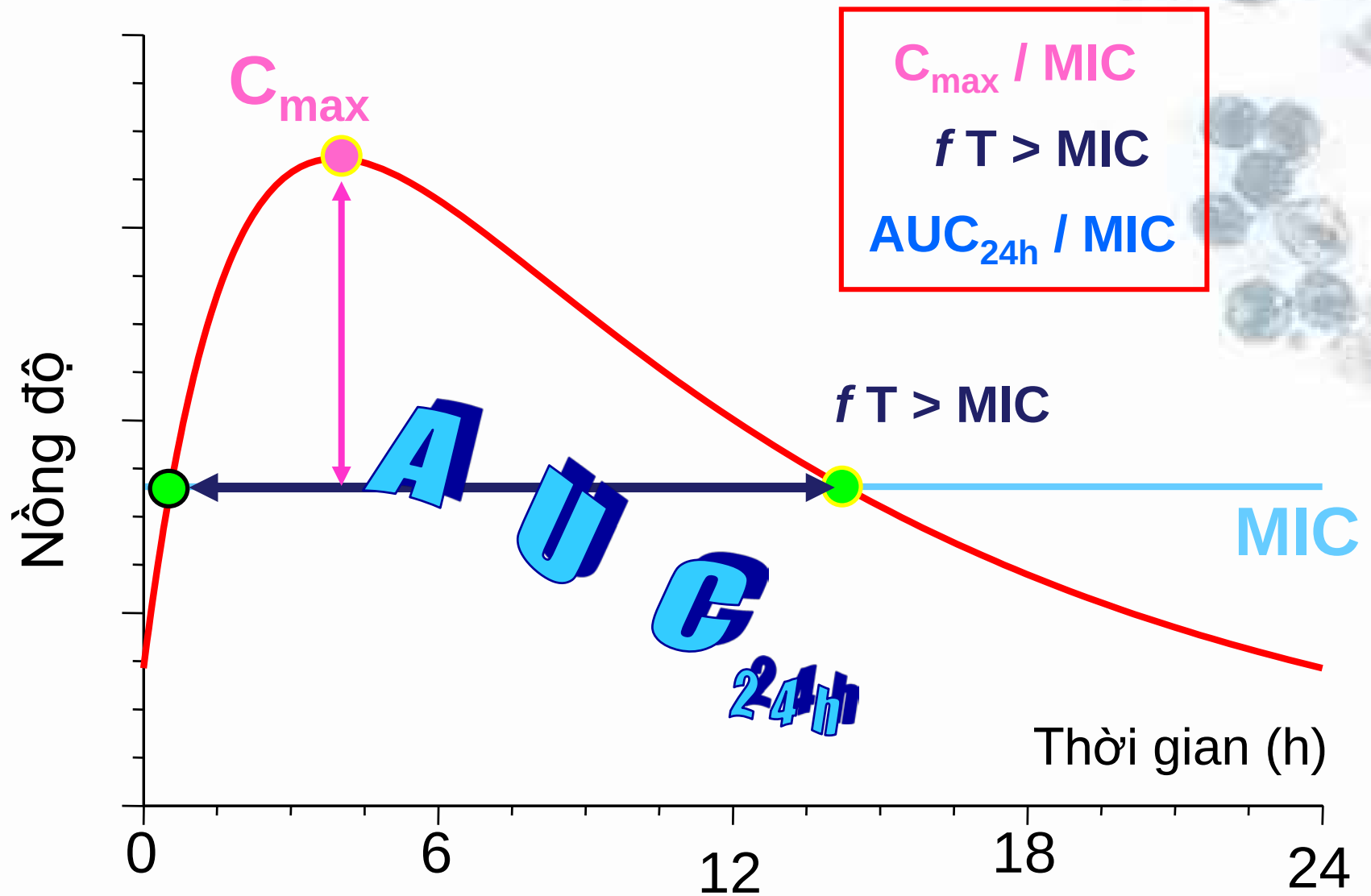
Rất phụ thuộc nồng độ
trong khoảng $C_{\min}$ – $C_{\max}$
→ thời gian ít quan trọng
hơn so với nồng độ kháng
sinh

log extracellular
concentration (X MIC)

- data from Barcia-Macay *et al.* Antimicrob. Agents Chemother. (2006) 50:841-851
- $C_{\min}$ – $C_{\max}$: Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th Ed. Mandell *et al.* eds., Elsevier



Thông số dược động học (PK) quyết định hiệu quả của kháng sinh



Ba nhóm kháng sinh chính

Nhóm	Thông số PK/PD	Ký hiệu	Cần làm gì
β -lactams	Thời gian nồng độ thuốc ở dạng tự do* vượt trên MIC	$fT_{>MIC}$	- Đưa nhiều liều - Truyền dài hoặc truyền liên tục
aminoglycosid và fluoroquinolon	- Nồng độ thuốc tự do* > MIC → tốc độ diệt khuẩn - Tỷ số AUC dạng tự do/MIC → mức độ diệt khuẩn chung	fC_{max}/MIC $fAUC_{24h}/MIC$	- Cần tạo ra peak cao ! - Tổng liều trong ngày
Đa số các kháng sinh khác	Tỷ số AUC dạng tự do/MIC	$fAUC_{24h}/MIC$	- Tổng liều trong ngày - Liệu trình phụ thuộc $t_{1/2}$ của thuốc - Truyền liên tục

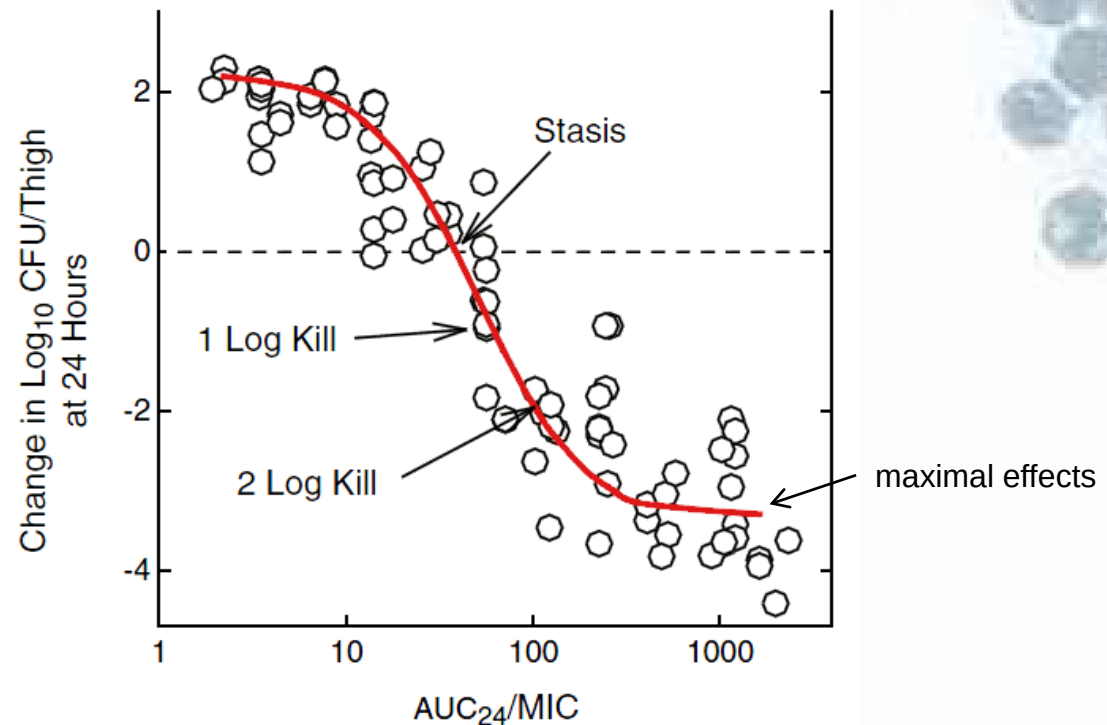
* Với đa số kháng sinh, chỉ dạng tự do mới là dạng có hoạt tính

Mô hình động vật: có thể đo lường được gì?...

2 In Vitro and Animal PK/PD Models

33

Fig. 2.6 Change in $\log_{10}$ CFUs/thigh over 24 h for various Enterobacteriaceae following treatment with multiple fluoroquinolones in neutropenic mice. Redrawn from data in Andes and Craig (2002)



Andes & Craig WA Int J Antimicrob Agents 2002;19:261–268

β -lactams ...một vài từ quan trọng...

- Tất cả các kháng sinh đều phụ thuộc nồng độ (nguyên tắc dược lý cơ bản) ...
- **Tuy nhiên**, với β -lactams, hoạt tính sẽ đạt tối ưu nếu nồng độ vượt quá 3-4 xMIC, điều này sẽ dễ đạt được bằng phác đồ truyền cổ điển của thuốc... và với vi khuẩn có MIC thấp
- **Đồng thời**, do không có tác dụng hậu kháng sinh, nồng độ β -lactams cần luôn được duy trì trên giá trị MIC (ưu tiên 1 thậm chí 4 lần giá trị MIC...) trong khoảng thời gian càng dài càng tốt...



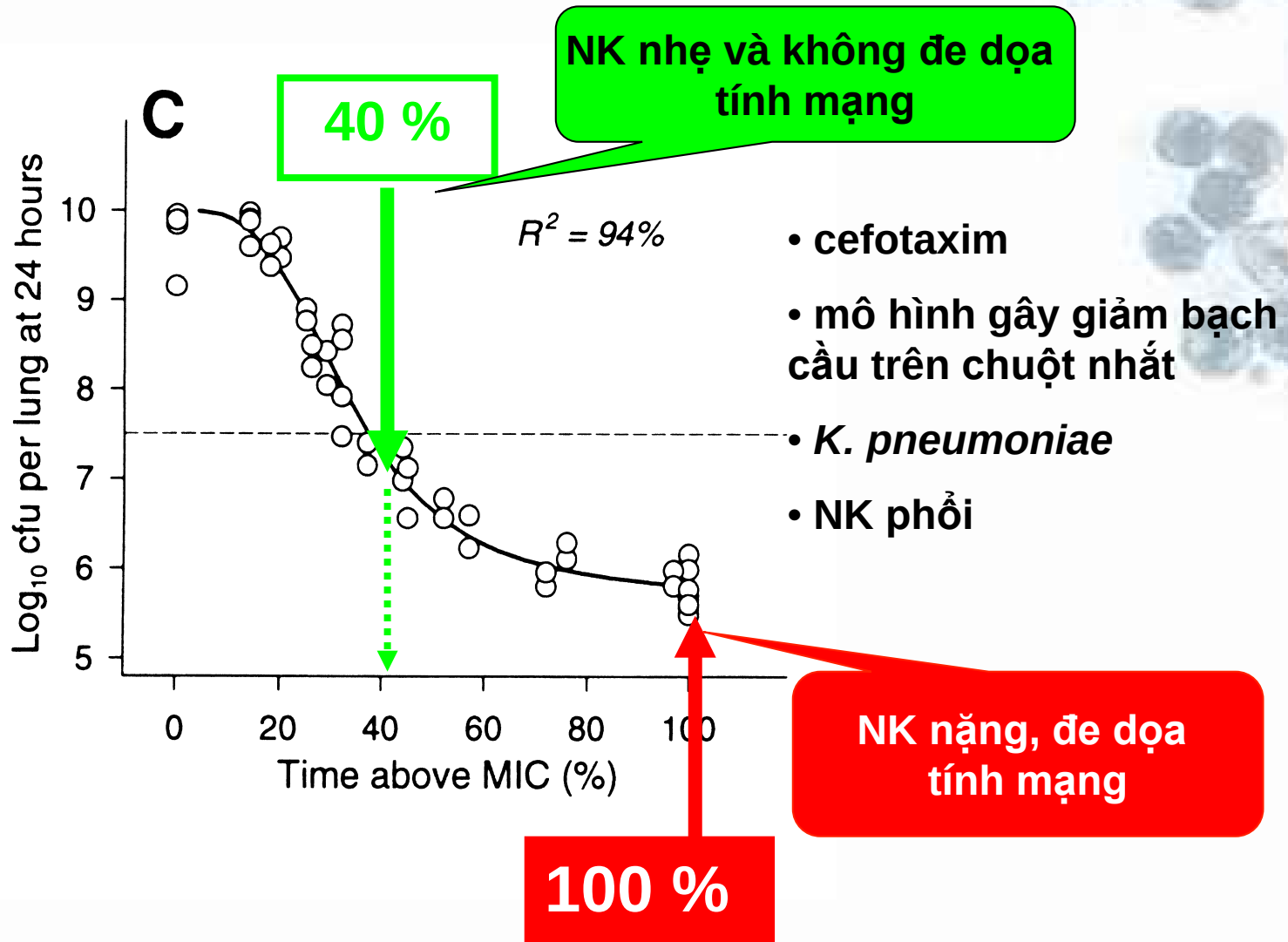
Tranh luận Y khoa
by H. Daumier (1808-1879)

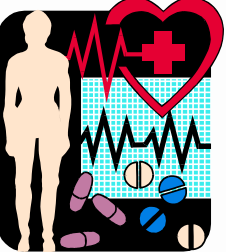
Câu hỏi PK/PD liên quan đến β -lactam: Khía cạnh PK/PD

- Trên MIC trong bao lâu?
- Cần trên MIC có nhiều không?



Cần duy trì nồng độ > MIC bao lâu với 1 kháng sinh β -lactam kinh điển?





Dược động học điển hình khi tiêm tĩnh mạch β -lactam

Thời gian (h)	nồng độ trong huyết thanh		
	0.5 g	1 g	2 g
2	25	50	100
4	12.5	25	50
6	6	12	25
8	3	6	12
10	1.5	3	6
12	0.75	1.5	3

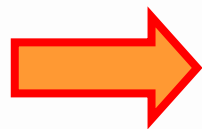
* Dùng liều đơn; thời gian bán thải 2h ; $V_d = 0.2 \text{ l/kg}$



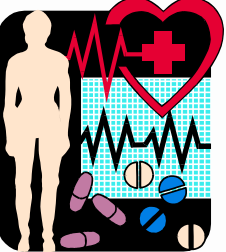
Cách đơn giản để tối ưu hóa tiêm TM β -lactams cho các VK «khó» "difficult"

- 2 g mỗi 12 h  T > MIC = 100 %
nếu MIC $\leq$ 3 mg/L !
- 2 g mỗi 8 h  T > MIC = 100 %
nếu MIC $\leq$ 12 mg/L

Tăng số lần dung thuốc là cách tốt nhất để tăng hoạt tính của β -lactams trong NK khó điều trị ...



Điểm gãy PK / PD breakpoint cho kháng sinh β -lactams tiêm TM: MIC $\sim$ 8 μ g/ml



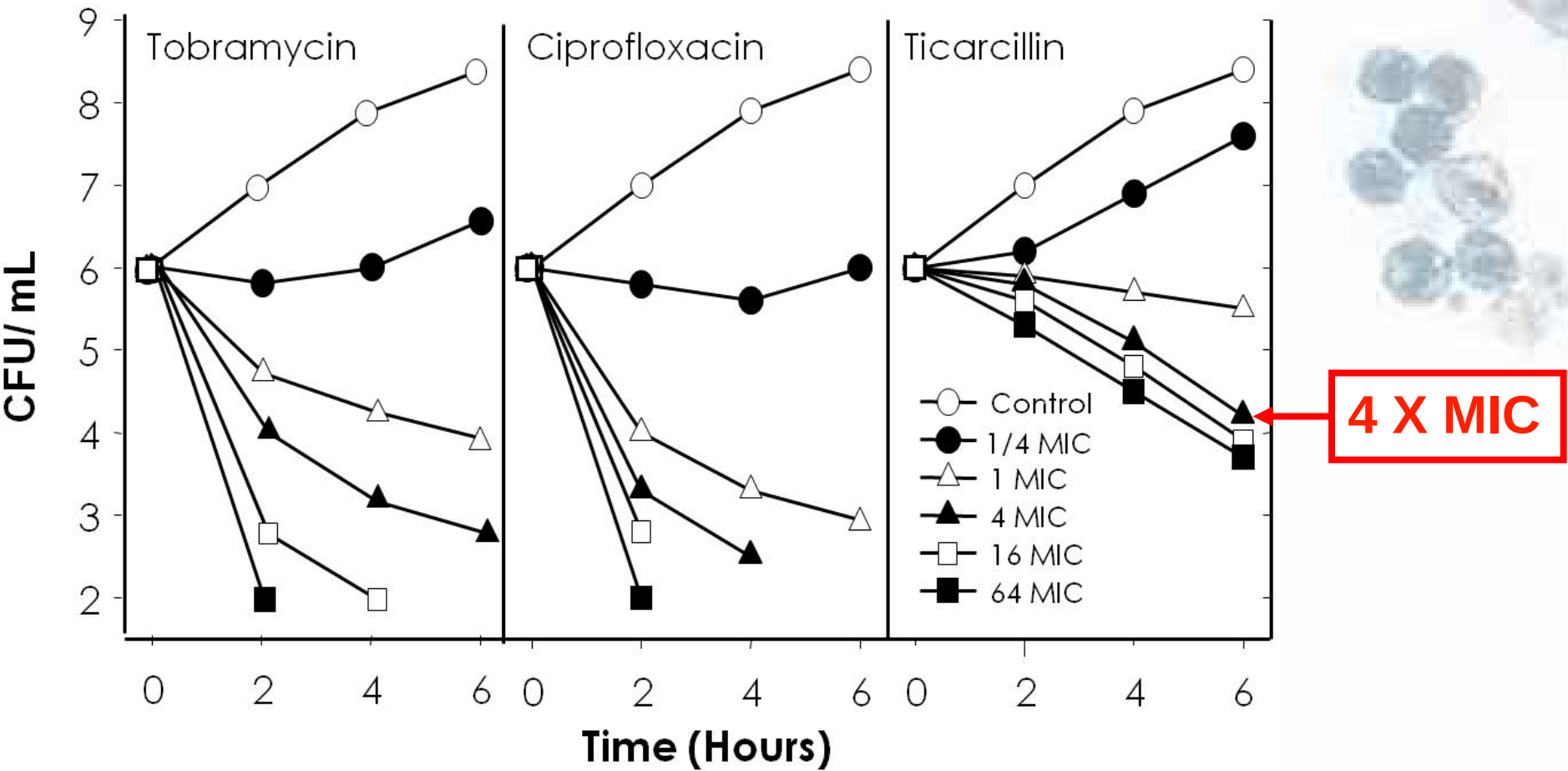
Bạn muốn ở chỗ nào?

Thời gian (h)	nồng độ trong huyết thanh		
	0.5 g	1 g	2 g
2	25	50	100
4	12.5	25	50
6	6	12	25
8	3	6	12
10	1.5	3	6
12	0.75	1.5	3

Đây là
cái bạn
cần...

* Dùng liều đơn; thời gian bán thải 2h ; $V_d = 0.2 \text{ l/kg}$

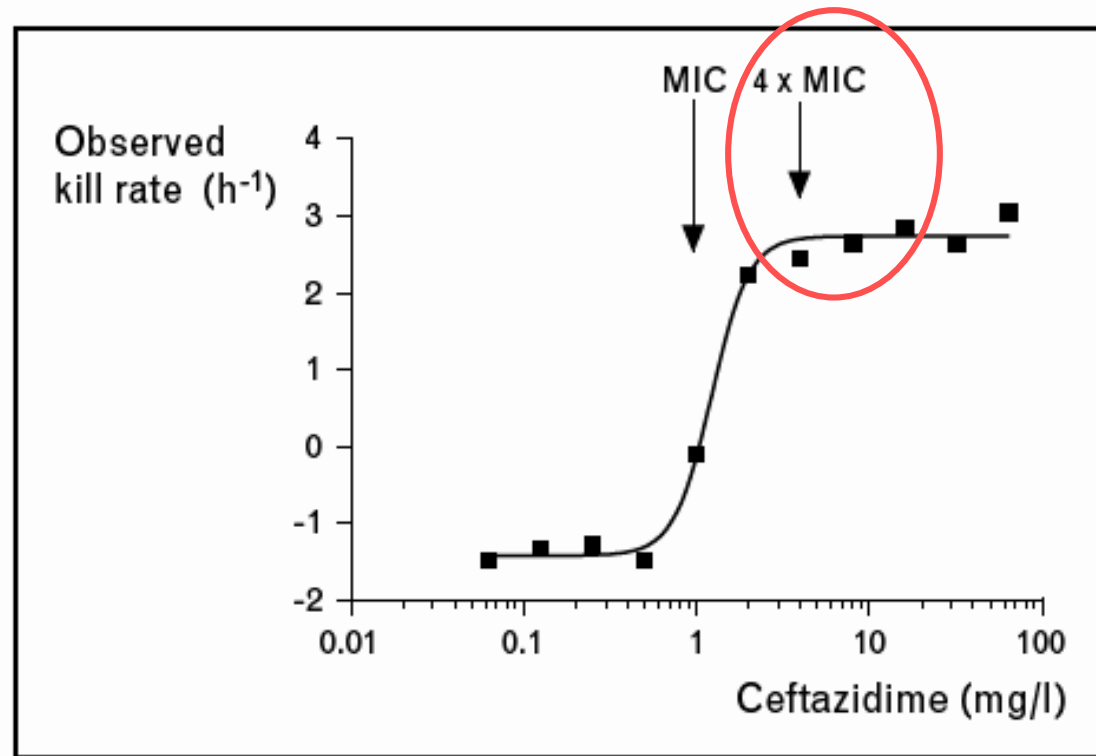
Quay lại, chúng ta cần trên bao nhiêu lần MIC?



Craig WA, Ebert SC.. Scand J Infect Dis Suppl 1990; 74:63-70.

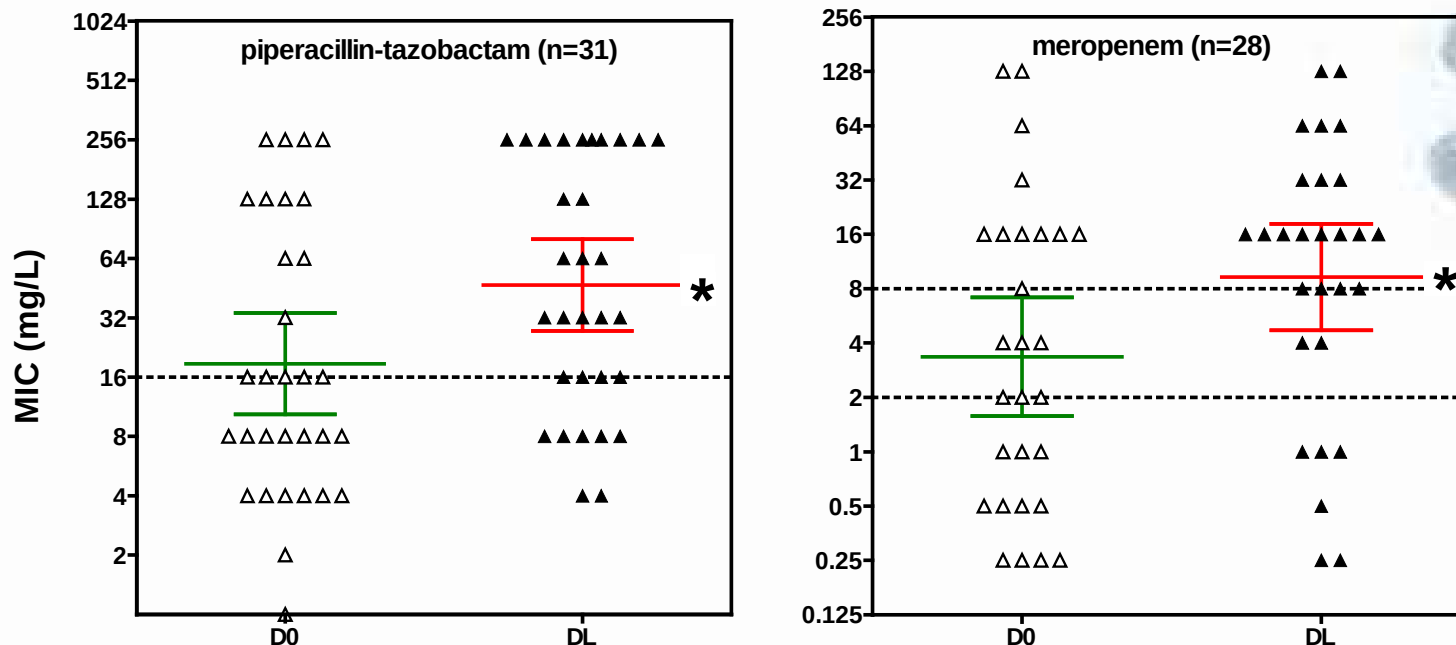
Bao nhiêu?

Figure 2 Relationship between concentration of ceftazidime and kill rate



The relationship follows a Hill-type model with a relatively steep curve; the difference between no effect (growth, here displayed as a negative kill rate) and maximum effect is within two to threefold dilutions. The maximum kill rate is attained at around four times the minimum inhibitory concentration (MIC). Modified with permission from [16].

Nhưng đừng quên MIC có thể thay đổi trong thời gian điều trị (kháng thuốc ở mức độ thấp)!



Change in MIC of antibiotics used in empiric antipseudomonal therapy (nosocomial pneumonia; intensive care units) towards the isolate identified before onset of therapy (D0) vs. the last isolate (DL) collected from the same patient and with clonal similarity with the first isolate. Differences were analyzed using both raw and $\log_2$ transformed data and found significant by both non-parametric (Wilcoxon matched pair test) and parametric (two-tailed paired t-test) analysis.

Cần tối ưu hơn để ngăn ngừa đột biến kháng thuốc

J Antimicrob Chemother 2017; **72**: 1421–1428
doi:10.1093/jac/dkx001 Advance Access publication 31 January 2017

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

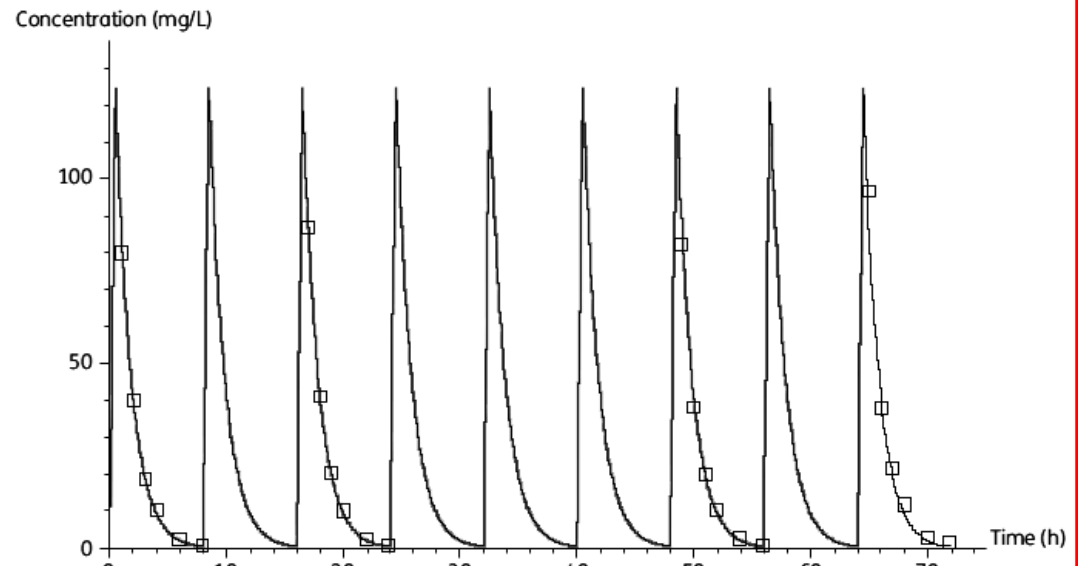
Determining β -lactam exposure threshold to suppress resistance development in Gram-negative bacteria

Vincent H. Tam^{1*}, Kai-Tai Chang¹, Jian Zhou¹, Kimberly R. Ledesma¹, Kady Phe¹, Song Gao¹,
Françoise Van Bambeke², Ana María Sánchez-Díaz³, Laura Zamorano⁴, Antonio Oliver⁴ and Rafael Cantón³

¹University of Houston, Houston, TX, USA; ²Pharmacologie Cellulaire et Moléculaire & Louvain Drug Research Institute, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium; ³Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal and Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, Spain; ⁴University Hospital Son Espases, Instituto de Investigación Sanitaria de Palma, Palma de Mallorca, Spain

Tam *et al.* *J Antimicrob Chemother* 2017;72:1421-1428 - PMID: [28158470](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28158470/)

Mô phỏng nồng độ trong huyết thanh (Mô hình hollow fiber)



Cần tốt hơn để ngăn ngừa đột biến kháng thuốc

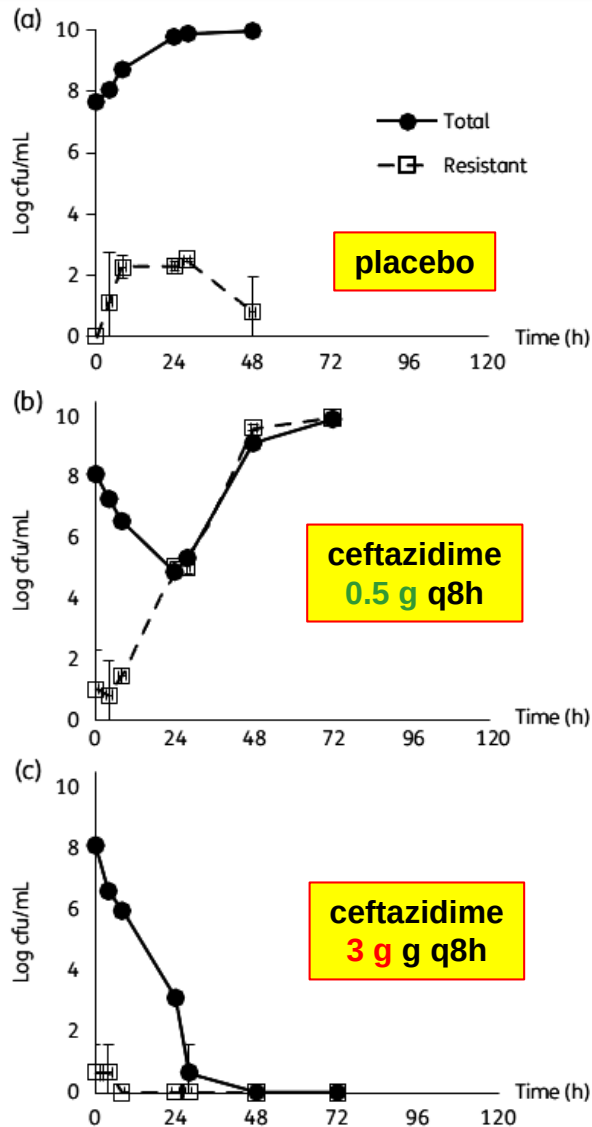


Figure 2. Typical bacterial profiles for WT *P. aeruginosa*. Placebo control (a). Ceftazidime at 500 mg every 8 h ($C_{min}/MIC = 2.9$) (b). Ceftazidime at 3000 mg every 8 h ($C_{min}/MIC = 7.7$) (c). Data are shown as mean $\pm$ SD.

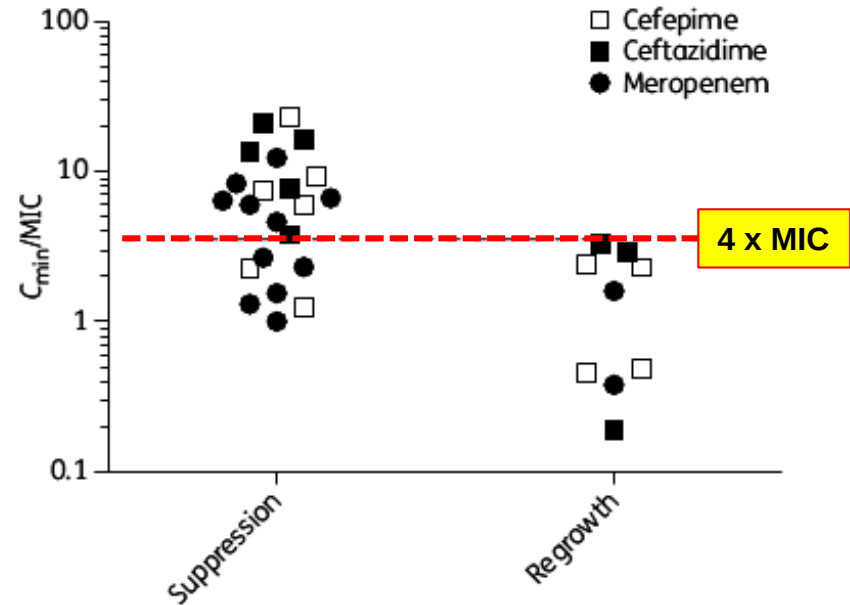


Figure 3. Drug exposures (C_{min}/MIC) stratified by outcomes. Each data point represents a hollow-fibre infection model experiment. The most significant threshold ($C_{min}/MIC \geq 3.8$) is depicted by the horizontal broken line.

Để dự phòng phát sinh đột biến, C_{min} của β -lactams cần ở mức $> 4 \times MIC$, đòi hỏi phải sử dụng liều cao...

Một số bàn luận

- **$fT > MIC$** là thông số quan trọng, nhưng mục tiêu cần đạt thay đổi từ **40 đến 100 %** phụ thuộc vào mức độ nặng của NK...
 - ➔ Bao phủ 100% $T > MIC$ cần thiết cho NK nặng (ICU, ...) hoặc với beta-lactam, hoạt tính đã tối ưu khi nồng độ vượt qua 3-4 x MIC, điều này dễ dàng đạt được với các cách truyền kinh điển... khi vi khuẩn có MIC thấp
- **4 x MIC** tạo ra hiệu quả tối đa và dự phòng đột biến...
 - ➔ Đây là điều bạn hướng tới trong NK nặng, đe dọa tính mạng, tuy nhiên mức thấp hơn đôi khi cũng hiệu quả (tuy nhiên không được thấp hơn 1 x MIC,...)



OK !

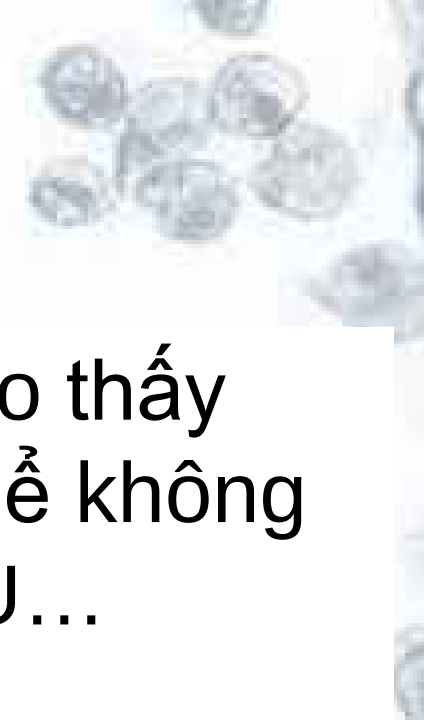


May be...



Oh no !

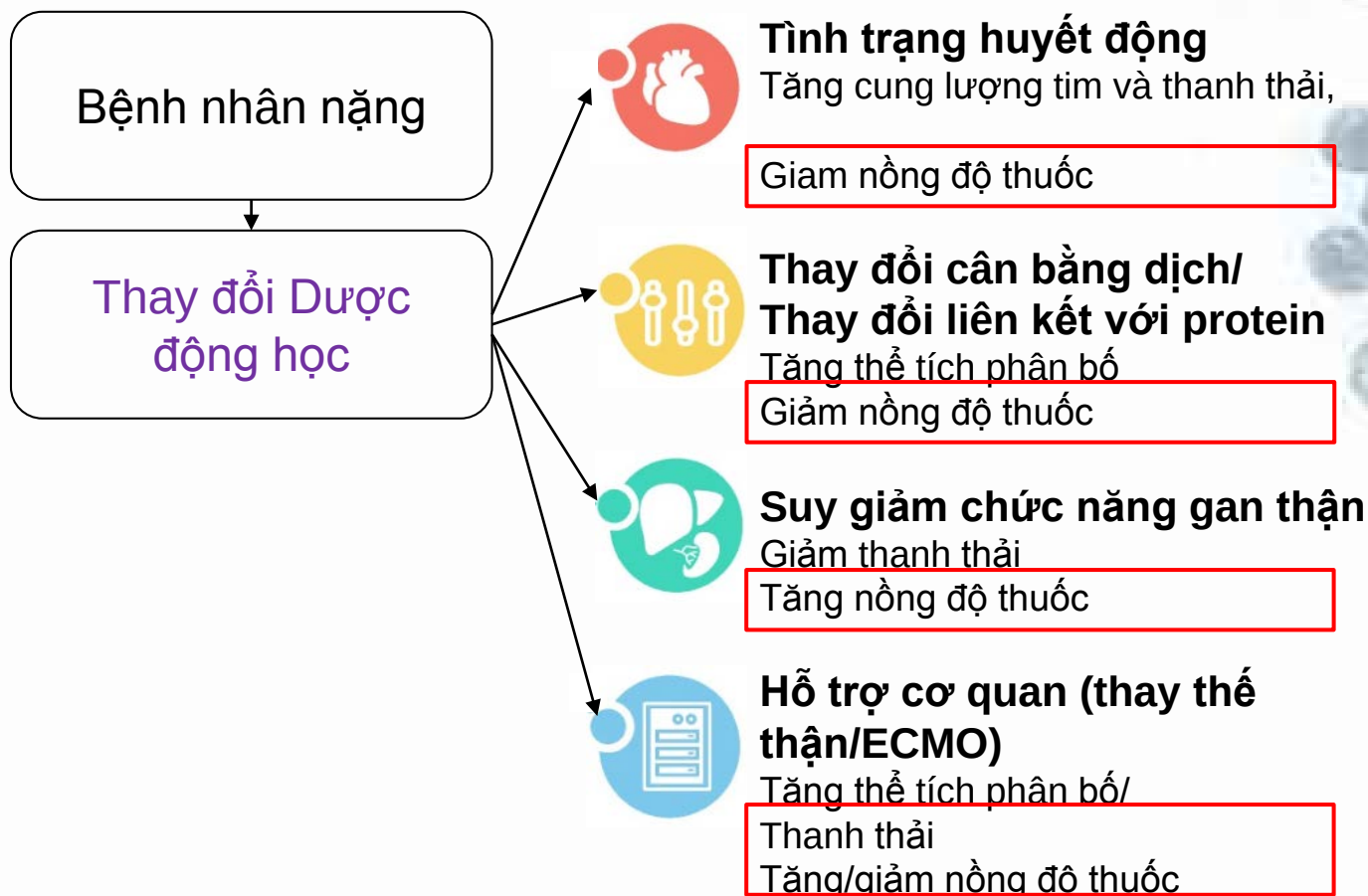


- 
- ❑ Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy chế độ liều kháng sinh hiện tại có thể không tạo ra nồng độ phù hợp trên BN ICU...

J.W. Mouton et al: Int J Antimicrob Agents. 2002 Apr;19(4):323-31.

Roberts *et al*, Br J Clin Pharmacol. 2012;73:27-36.

Bệnh nhân nặng



Roberts JA, Lipman J. Clin Pharmacokinetic 2006; 45 (8): 755-73

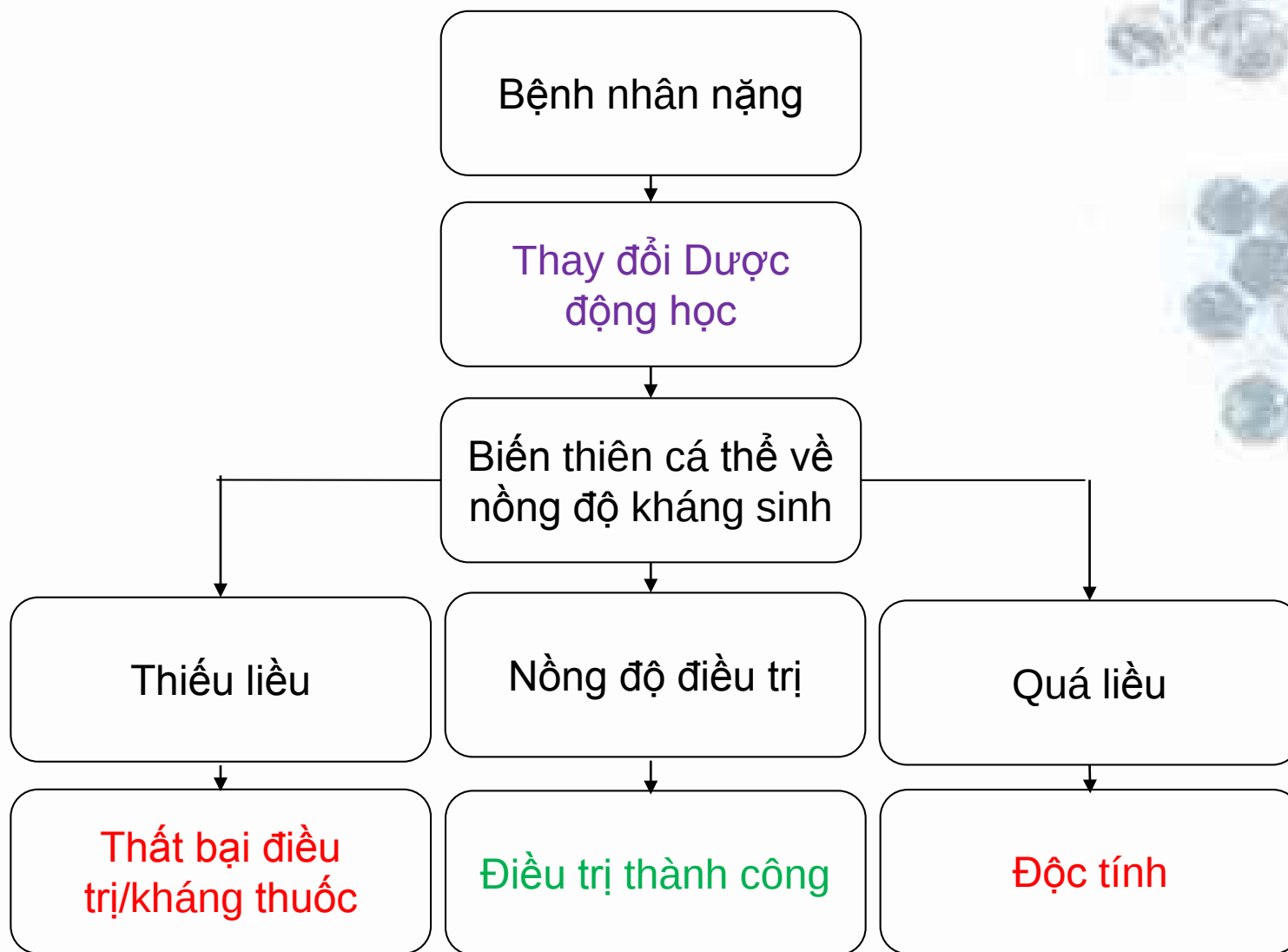
Hosthoff et al, Swiss Med Wkly. 2016;146:w14368

A. Abdulla et al: University Medical Center Rotterdam; eposter 069; ECCMID 2017

RRT: renal replacement therapy

ECMO: extra corporeal membrane oxygenation

Hậu quả của thay đổi dược động học



Roberts JA, Lipman J. Clin Pharmacokinetic 2006; 45 (8): 755-73

Hosthoff et al, Swiss Med Wkly. 2016;146:w14368

A. Abdulla et al: University Medical Center Rotterdam; eposter 069; ECCMID 2017

Truyền TM liên tục...



Infusion will push music to its limits

- Truyền sẽ đẩy hiệu quả của β -lactam đến tối ưu...
- Bằng cách luôn tạo ra nồng độ > MIC...

- **Chúng ta cần gì về khía cạnh PK/PD?**
- What is the clinical evidence ?
- What are the problems ?
- How you do this in practice ?
- Do you need to monitor blood levels ?

Trước khi chúng ta đi xa hơn.....

kháng sinh

phụ thuộc

hậu quả
lâm sàng

liều

ảnh hưởng
của thời gian

Yes

- β -lactam
- glycopeptid (*)



Yếu Quan trọng



- Phơi nhiễm thuốc là yếu tố quyết định
- Nồng độ cao qus không cần thiết

* Phụ thuộc AUC_{24h}/MIC nhưng có tác dụng hầu kháng sinh yếu

No !

- aminoglycosid
- fluoroquinolon (**)



quan trọng Hạn chế



- Nồng độ quan trọng
- Thời gian phơi nhiễm ít quan trọng hơn

** C_{max} cũng quan trọng để ngăn ngừa kháng thuốc

Truyền TM liên tục...



Infusion will push music to its limits

- Truyền sẽ đẩy hiệu quả của β -lactam đến tối ưu...
- Bằng cách luôn tạo ra nồng độ > MIC...

- What do we need to do in terms of PK/PD ?
- **Bằng chứng lâm sàng?**
- What are the problems ?
- How you do this in practice ?
- Do you need to monitor blood levels ?

Truyền liên tục β -lactams trong thực hành

PubMed
[Create RSS](#) [Create alert](#) [Advanced](#)

Format: Summary ▾ Sort by: Most Recent ▾ Per page: 20 ▾

Send to ▾ Filter your results:

Search results

Items: 1 to 20 of 110

<< First < Prev Page 1 of 6 Next > Last >>

[All \(577\)](#)

[Clinical Trial \(110\)](#)

[Free Full Text \(145\)](#)

- ☐ [Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Efficacies of **Continuous** versus Intermittent Administration of Meropenem in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock: A Prospective Randomized Pilot Study.](#)

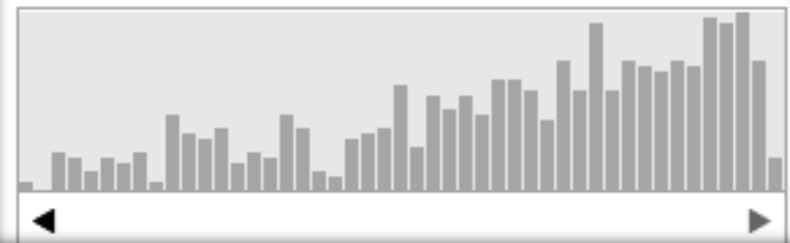
Zhao HY, Gu J, Lyu J, Liu D, Wang YT, Liu F, Zhu FX, An YZ.

Chin Med J (Engl). 2017 May 20;130(10):1139-1145. doi: 10.4103/0366-6999.205859.

PMID: 28485312 [Free PMC Article](#)

[Similar articles](#)

Results by year



Truyền tĩnh mạch liên tục β -lactams: tổng quan...

International Journal of Antimicrobial Agents 30 (2007) 11–18

Review

Continuous infusion of β -lactam antibiotics in severe infections: a review of its role

Jason A. Roberts^{a,b}, Jennifer Paratz^{a,b}, Elizabeth Paratz^a,
Wolfgang A. Krueger^c, Jeffrey Lipman^{a,b,*}

^a Burns Trauma and Critical Care Research Centre, University of Queensland, Brisbane, Australia

^b Department of Intensive Care Medicine, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia

^c Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Tübingen University Hospital, Tübingen, Germany

Received 16 January 2007; accepted 23 January 2007

Truyền tĩnh mạch liên tục β -lactams: tổng quan...

- Vai trò của truyền tĩnh mạch liên tục β -lactam antibiotics trong điều trị NK nặng còn chưa được rõ...
- Tuy nhiên, càng ngày càng có nhiều bằng chứng về lợi ích
 - Đạt được đích PK/PD tốt hơn với kháng sinh
 - Các thông số dược động học tin cậy hơn ở BN nặng
 - Khi MIC của VK ≥ 4 mg/L (điều trị kinh nghiệm khi không có thông tin về độ nhạy cảm của VK)
- Dữ liệu lâm sàng ủng hộ cho truyền liên tục còn chưa đủ thuyết phục, nhưng
 - Một số nghiên cứu đã chỉ ra cải thiện các thông số lâm sàng
 - Không nghiên cứu nào chỉ ra gia tăng các biến cố bất lợi.
 - Ưu điểm rõ rệt về lâm sàng và vi sinh ở các bệnh nhân nặng cần điều trị ít nhất 4 ngày kháng sinh.
- **Bệnh nhân nặng có NK nặng đòi hỏi chỉ định kháng sinh (≥ 4 days) có thể là quần thể được hưởng lợi ích nhiều nhất với phác đồ truyền liên tục**

Roberts et al., Intern. J. Antimicrob. Agents 30 (2007):11-18

Truyền TM liên tục...

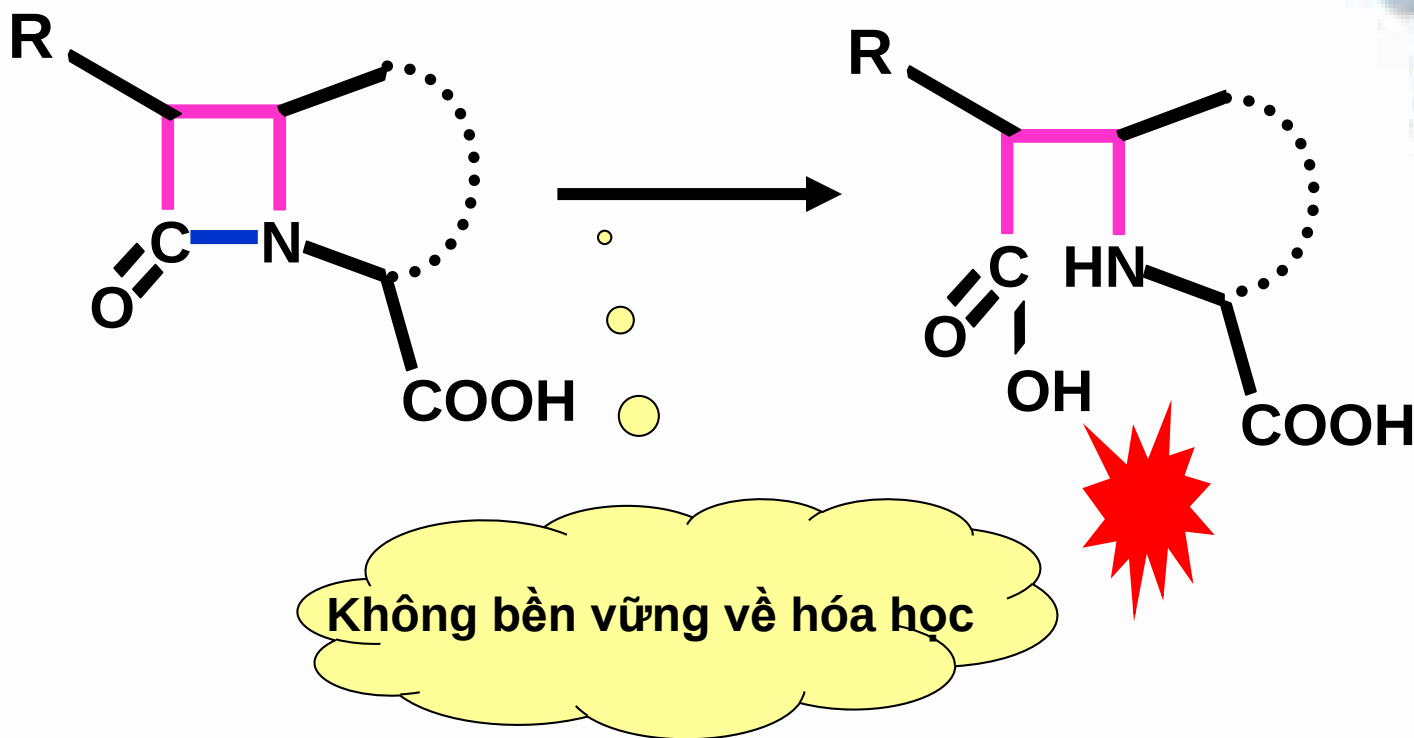


Infusion will push music to its limits

- Truyền sẽ đẩy hiệu quả của β -lactam đến tối ưu...
- Bằng cách luôn tạo ra nồng độ > MIC...

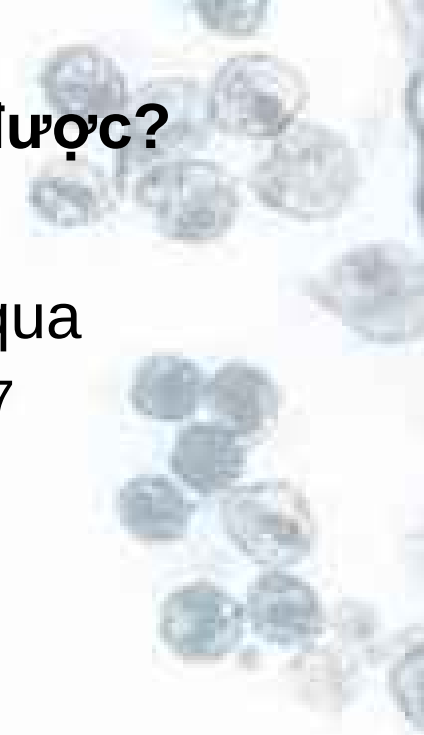
- But what do we need to do in terms of PK/PD ?
- What is the clinical evidence ?
- **Có vấn đề gì phát sinh không?**
- How you do this in practice ?
- Do you need to monitor blood levels ?

Vấn đề 1: Kháng sinh β -lactams là các phân tử không bền vững



Liệu tính không ổn định có thể thay đổi được?

- **Có** với kháng sinh penam và cephem, thông qua
 - Nhóm thế công kênh và định hướng thay thế C6/C7
 - tương tác với các nhóm thế xung quang
 - Sự có mặt của nhóm C6 methoxy (temocillin)
 - tiếp cận với phân tử nước
 - Thay đổi chuỗi gắn vào C3 (cephems)
 - hoạt tính ái điện tử
- **Khó** thực hiện cho carbapenem (imipenem, meropenem...)
 - Sức căng bề mặt của vòng β -lactam lớn do ảnh hưởng của vòng 5 cạnh;
 - Hoạt tính ái điện tử cao của chuỗi gắn vào C3



Vài nét về độ ổn định của β -lactam...

- Định nghĩa: > 90% hoạt chất (theo Dược điển)
- Điều kiện thử: mô phỏng liều trong ngày (chế phẩm thương mại thuốc) trong 48 ml (đưa qua syrin điện) trong nước, điều kiện nhiệt độ được hằng định trong thời gian thử (*)

• Từ khóa: **37°C** **25°C** **4°C**

Thuốc	Thời gian (h)			
	≤ 6 h	12 h	24 h	> 24 h
penicillin G				
ampicillin				
oxacillin				
✓ piperacillin				
✓ temocillin				
✓ cefazolin				
cefotaxime				
ceftriaxone				
✓ ceftazidime				
cefepime				
✗ imipenem				
✗ meropenem				

* Servais & Tulkens, AAC 2001;45:2643-7 – Viaene et al. AAC 2002;46:2327-32 - Baririan et al. JAC 2003;51:651
other references for indvual drugs in in Berthoin et al. (in preparation).

Ví dụ làm thế nào để khắc phục tính không ổn định của meropenem

Original Article

Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Efficacies of Continuous versus Intermittent Administration of Meropenem in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock: A Prospective Randomized Pilot Study

Hui-Ying Zhao¹, Jian Gu², Jie Lyu¹, Dan Liu¹, Yi-Tong Wang², Fang Liu¹, Feng-Xue Zhu¹, You-Zhong An¹

¹Department of Critical Care Medicine, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

²Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Zhao et al. Chin Med J (Engl). 2017;130:1139-1145 - PMID: [28485312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28485312/)



Ví dụ làm thế nào để khắc phục tính không ổn định của meropenem

Original Article

Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Efficacy of Continuous versus Intermittent Administration of Meropenem in Patients with Severe Sepsis and Septic Shock: A Prospective Randomized Pilot Study

Hui-Ying Zhao¹, Jian Gu², Jie Lyu¹, Dan Liu¹, Yi-Tong Wang², Fang Liu¹, Feng-Xue Zhu¹, You-Zhong An¹

¹Department of Critical Care Medicine, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

²Department of Pharmacy, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

Zhao et al. Chin Med J (Engl). 2017;130:1139-1145 - PMID: [28485312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28485312/)

Bệnh nhân ở nhóm truyền liên tục:

- 0.5 g liều loading
- 3 g meropenem trong vòng 24 h

[Để chắc chắn] độ ổn định của meropenem, 0.5 g được truyền trong vòng 4 h ...
(như vậy 6 lần thay thuốc trong vòng 24h)

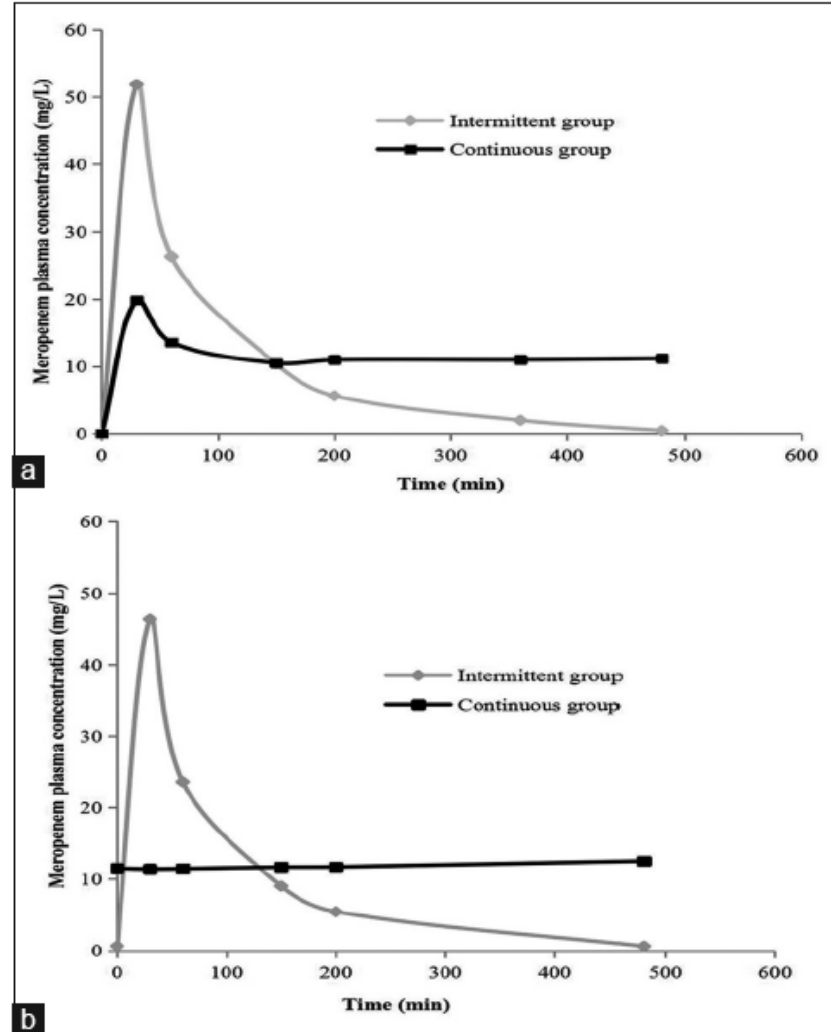
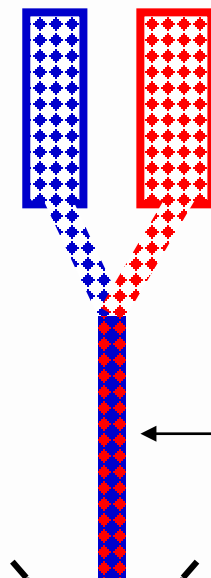


Figure 1: Plasma concentrations of meropenem administered to patients with severe sepsis or septic shock by intermittent infusion and continuous infusion for (a) the first dosing period and (b) third dosing period.

Vấn đề thứ 2: β -lactams có thể tương kỵ với các thuốc khác khi cùng đường truyền

β -lactam
(nồng độ thường
là 8 g %)

Thuốc X



Lần gập đầu tiên ở nồng độ
cao (10 phút)

Lần gập thứ hai ở 37°C
với nồng độ thấp (1h)

Quan sát cảm quan,
Định lượng bằng HPLC hoặc
các phép định lượng sinh học khác

Nghiên cứu về tương kỵ: ví dụ ceftazidim

Tương hợp:

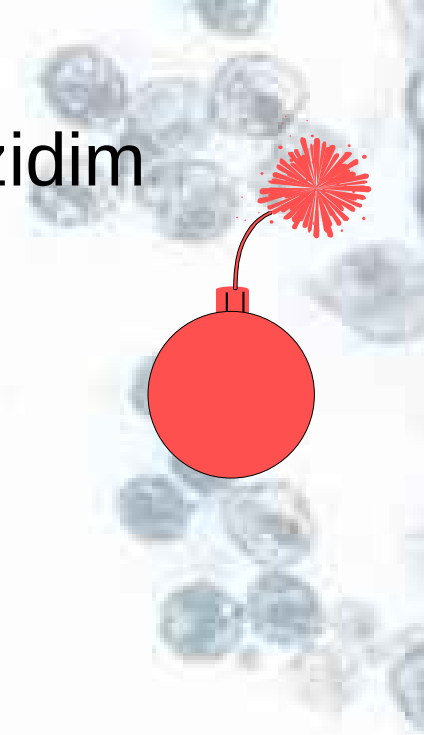
- **Kháng sinh**
 - aminoglycosid, macrolid (dung dịch pha loãng), fluconazol
- **An thần/chống co giật**
 - ketamin, valproic acid, sufentanil, remifentanil, morphin
- **Hạ áp/lợi tiểu**
 - urapidil, furosemid
- **Khác**
 - Dung dịch acid amin (VAMIN)
 - Insulin, methylprednisolon
 - isosorbid dinitrat
 - dopamin, adrenalin

Servais & Tulkens, AAC, 2001 Sep; 45(9):2643-7.
Baririan et al., JAC, 2003 Mar; 51:651-8.

Nghiên cứu về tương kỵ: ví dụ ceftazidim

Tương kỵ

- **Kháng sinh**
 - **vancomycin** (tủa); **macrolid** (dạng đậm đặc)
- **An thần**
 - **propofol** (bị tóm bắt trong nhũ tương); **midazolam** (tủa)
 - **piritramide** (tủa), **phenytoin** (tủa)
- **Hạ áp**
 - **nicardipin** (precipitation)
- **Khác**
 - **N-acetylcystein** (bất hoạt hóa học)
 - **dobutamin** (nếu ở dạng đậm đặc)
 - **euphyllin** (bất hoạt hóa học)



Servais & Tulkens, AAC, 2001 Sep; 45(9):2643-7.
Baririan et al., JAC, 2003 Mar; 51:651-8.

Truyền TM liên tục...



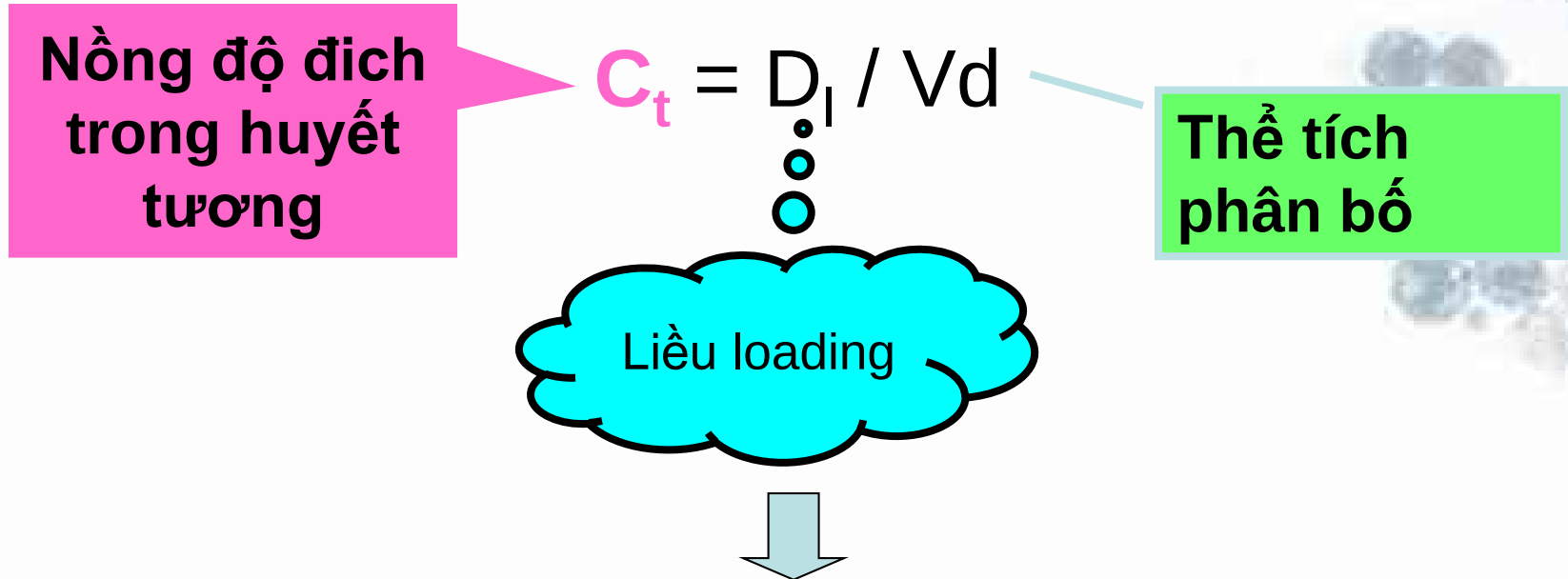
Infusion will push music to its limits

- Truyền sẽ đẩy hiệu quả của β -lactam đến tối ưu...
- Bằng cách luôn tạo ra nồng độ > MIC...

- What do we need to do in terms of PK/PD ?
- What is the clinical evidence ?
- What are the problems ?
- **Thực hiện như thế nào trong thực hành?**
- Do you need to monitor blood levels ?

Truyền liên tục trong thực hành

1. liều loading: the correct scheme *



$$\text{Liều loading (in mg)} = C_t \text{ (mg/L)} \times V_d \text{ (L)}$$

Liều loading chỉ phụ thuộc vào thể tích ohaan bố và trực tiếp bị ảnh hưởng bởi cân nặng của bệnh nhân và tình trạng lâm sàng của họ

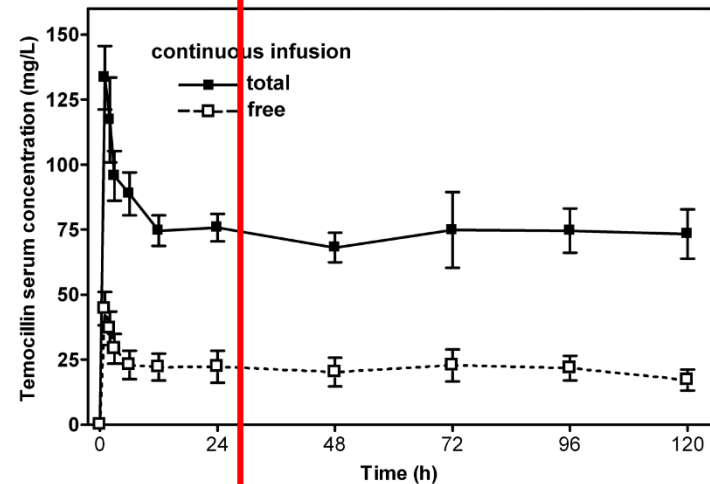
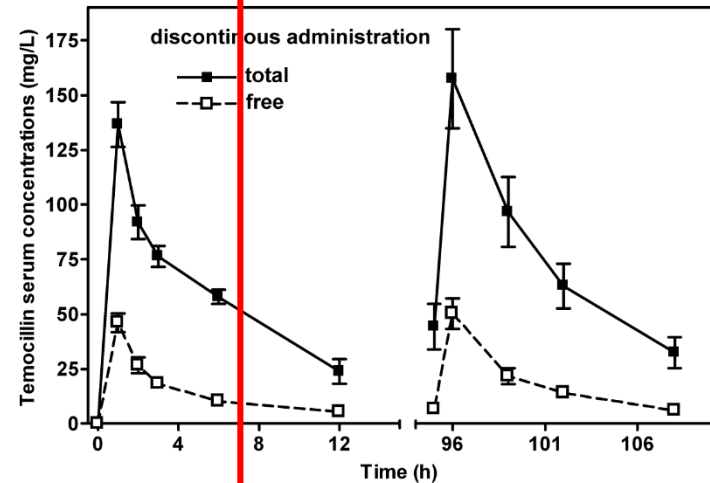
Thể tích phân bố điển hình của β -lactam dao động khoảng 0.2 L/kg (người tình nguyện khỏe mạnh) và 0.4-0.5 L/kg (BN ICU và BN bỏng)

* giả thuyết dược động học tuyến tính (gần như đúng với tất cả các β -lactams)

Truyền liên tục trong thực hành

1. liều loading: the correct scheme *

- Do độc tính của β -lactams tương đối thấp, việc tăng nồng độ thoáng qua không là vấn đề lớn...
- Đưa thuốc kinh điển (gián đoạn) thông qua tiêm bolus hoặc truyền ngắn...
- Tại sao không đưa liều loading bằng cách tiêm bolus hoặc truyền ngắn 1 liều kinh điển của kháng sinh (1-2 g) ?



Truyền liên tục trong thực hành

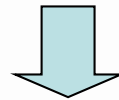
2: truyền *

Nồng độ đích
trong huyết
tương

$$C_{ss} = K_0 / Cl$$

Thanh thải *

Tốc độ truyền



$$\text{Liều hàng ngày (in mg)} = 24 \times \text{clearance (L/h)} \times C_{ss}$$

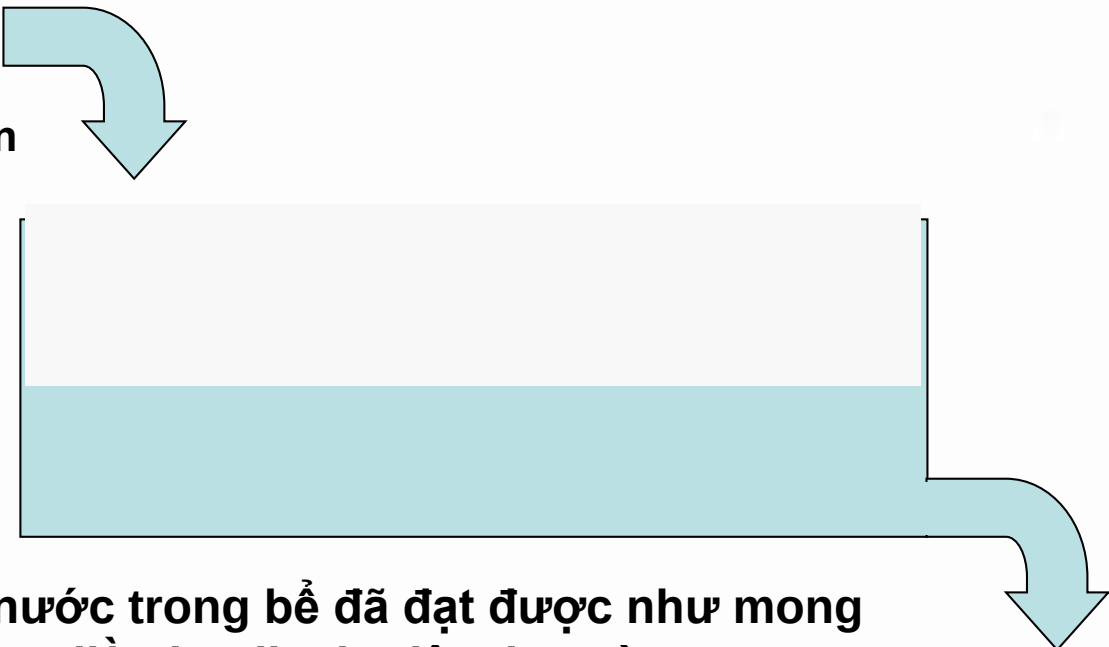
*** Trong khi truyền, liều cần thiết (trong 24h hoặc trong 1 phút) chỉ phụ thuộc thanh thải mà không phụ thuộc vào cân nặng của bệnh nhân**

* giả thuyết dược động học tuyến tính (gần như đúng với tất cả các β -lactams)

Truyền liên tục trong thực hành

2: truyền *

Vào
=
Truyền



Một khi mức nước trong bể đã đạt được như mong muốn (ví dụ sau liều loading), việc duy trì mức nước này không còn phụ thuộc và dung tích bể mà phụ thuộc vào chênh lệch giữa lượng vào và ra (cân bằng nếu: $in = out...$)

Ra
=
Thanh thải

*** Trong khi truyền, liều cần thiết (trong 24h hoặc trong 1 phút) chỉ phụ thuộc thanh thải mà không phụ thuộc vào cân nặng của bệnh nhân**

Truyền TM liên tục...



Infusion will push music to its limits

- Truyền sẽ đẩy hiệu quả của β -lactam đến tối ưu...
- Bằng cách luôn tạo ra nồng độ > MIC...

- What do we need to do in terms of PK/PD ?
- What is the clinical evidence ?
- What are the problems ?
- How you do this in practice ?
- **Có cần giám sát nồng độ thuốc trong máu?**

Yes!

Hệ quả là, việc giám sát nồng độ đã được đề xuất với β -lactams...

International Journal of Antimicrobial Agents 36 (2010) 332–339



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>



Therapeutic drug monitoring of β -lactams in critically ill patients: proof of concept

Jason A. Roberts^{a,b,c,*}, Marta Ulldemolins^{a,d}, Michael S. Roberts^{e,f}, Brett McWhinney^g, Jacobus Ungerer^g, David L. Paterson^{h,i}, Jeffrey Lipman^{a,c}

^a Burns, Trauma and Critical Care Research Centre, The University of Queensland, Brisbane, Australia

^b Pharmacy Department, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia

^c Department of Intensive Care, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia

^d Critical Care Department, Vall d'Hebron University Hospital; Institut de Recerca Vall d'Hebron-Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)-CIBER Enfermedades Respiratorias, Barcelona, Spain

^e Therapeutics Research Unit, The University of Queensland, Brisbane, Australia

^f School of Pharmacy, University of South Australia, Adelaide, Australia

^g Department of Chemical Pathology, Pathology Queensland, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia

^h Department of Infectious Diseases, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia

ⁱ University of Queensland Centre for Clinical Research, The University of Queensland, Brisbane, Australia

Tuy nhiên các phương pháp định lượng thuốc hiện tại cho kết quả chậm, phức tạp và không cho phép đo nồng độ thuốc ở dạng tự do...

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 90 (2014) 192–197

Contents lists available at ScienceDirect



ELSEVIER

Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jpba



Short communication

Development and validation of a high performance liquid chromatography assay for the determination of temocillin in serum of haemodialysis patients

Ana C. Miranda Bastos^{a,b,c}, Stefaan J. Vandecasteele^d, Paul M. Tulkens^{a,c}, Anne Spinewine^{b,c}, Françoise Van Bambeke^{a,c,*}

^a Pharmacologie cellulaire et moléculaire, Louvain Drug Research Institute, Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium

^b Clinical Pharmacy Research Group, Louvain Drug Research Institute, Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium

^c Center for Clinical Pharmacy, Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium

^d Department Nephrology and Infectious Diseases, AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV.



Journal of Chromatography B, 879 (2011) 1038–1042

Contents lists available at ScienceDirect



ELSEVIER

Journal of Chromatography B

journal homepage: www.elsevier.com/locate/chromb



Simultaneous determination of eight β -lactam antibiotics in human serum by liquid chromatography–tandem mass spectrometry

Tomofumi Ohmori^{a,*}, Akio Suzuki^a, Takashi Niwa^a, Hiroaki Ushikoshi^b, Kunihiro Shirai^b, Shozo Yoshida^b, Shinji Ogura^b, Yoshinori Itoh^a

^a Department of Pharmacy, Gifu University Hospital, 1-1 Yanagido, Gifu 501-1194, Japan

^b Department of Emergency and Disaster Medicine, Gifu University Graduate School of Medicine, 1-1 Yanagido, Gifu 501-1194, Japan

Truyền tĩnh mạch liên tục với vancomycin ?

PubMed

Create RSS Create alert Advanced

Format: Summary ▾ Sort by: Most Recent ▾ Per page: 20 ▾ Send to ▾ Filter your results:

Search results

Items: 1 to 20 of 224 << First < Prev Page 1 of 12 Next > Last >>

All (224)

[Clinical Trial \(22\)](#)

[Free Full Text \(66\)](#)

☐ [Target-Controlled **Continuous Infusion** for Antibiotic Dosing: Proof-of-Principle in an In-silico](#)

1. [Vancomycin Trial in Intensive Care Unit Patients.](#)

Colin PJ, Jonckheere S, Struys MMRF.
Clin Pharmacokinet. 2018 Mar 6. doi: 10.1007/s40262-018-0643-8. [Epub ahead of print]
PMID: 29512049
[Similar articles](#)

Sort by:
[Best match](#)

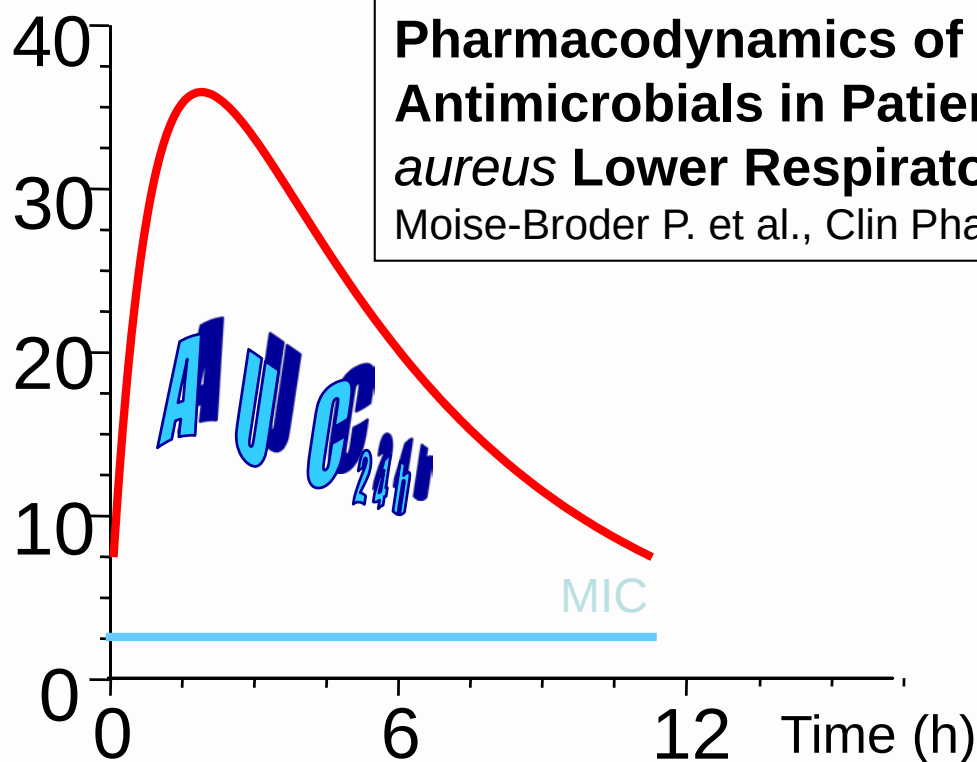
Results by year



Tối ưu điều trị vancomycin: cách kinh điển

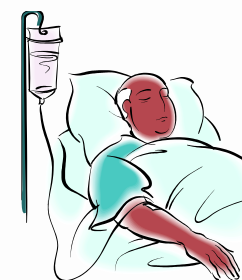


Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of β -lactams, glycopeptides, and linezolid. Craig W. et al., Infect Dis Clin N Am 17 (2003)

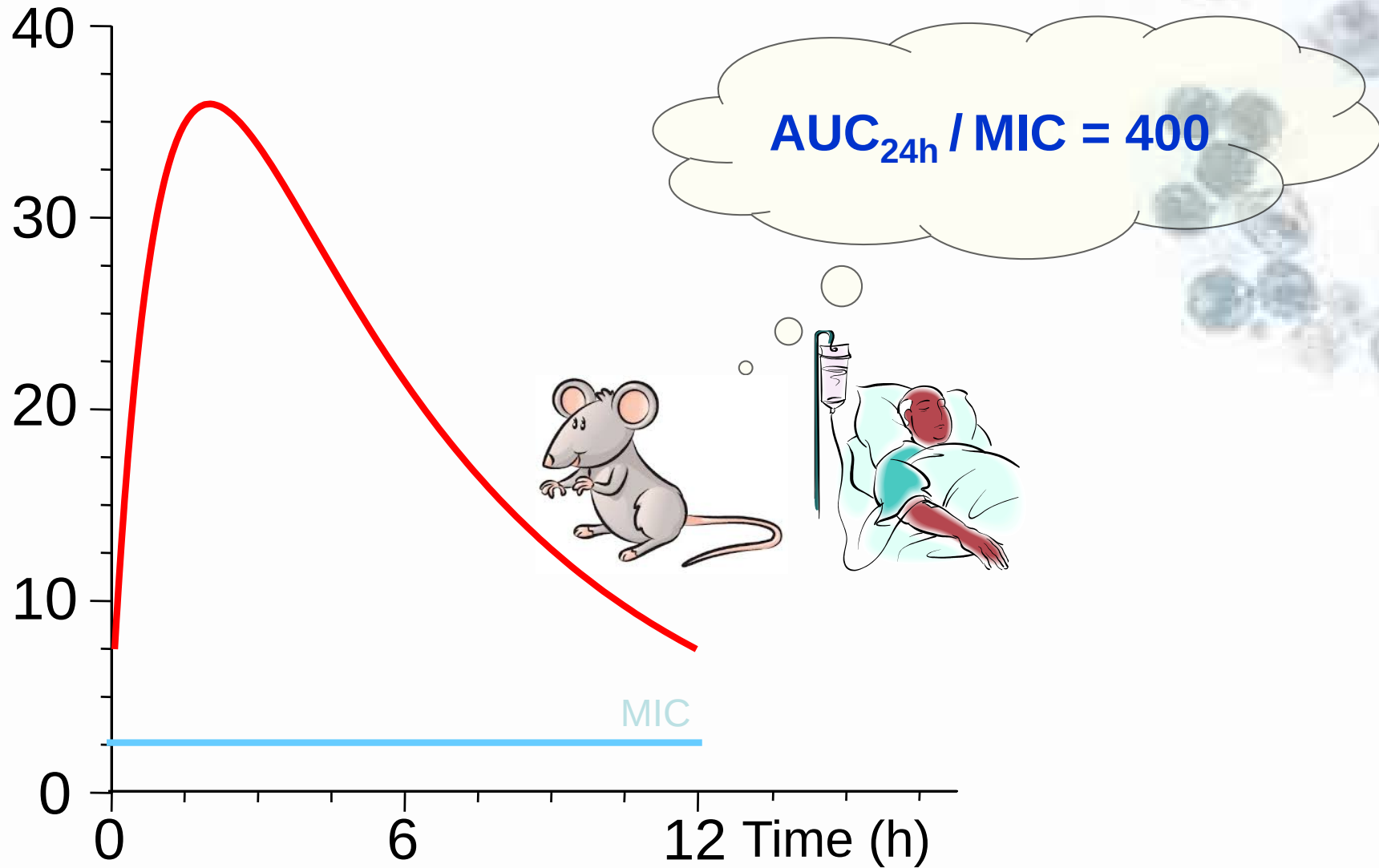


Pharmacodynamics of Vancomycin and Other Antimicrobials in Patients with *Staphylococcus aureus* Lower Respiratory Tract Infections

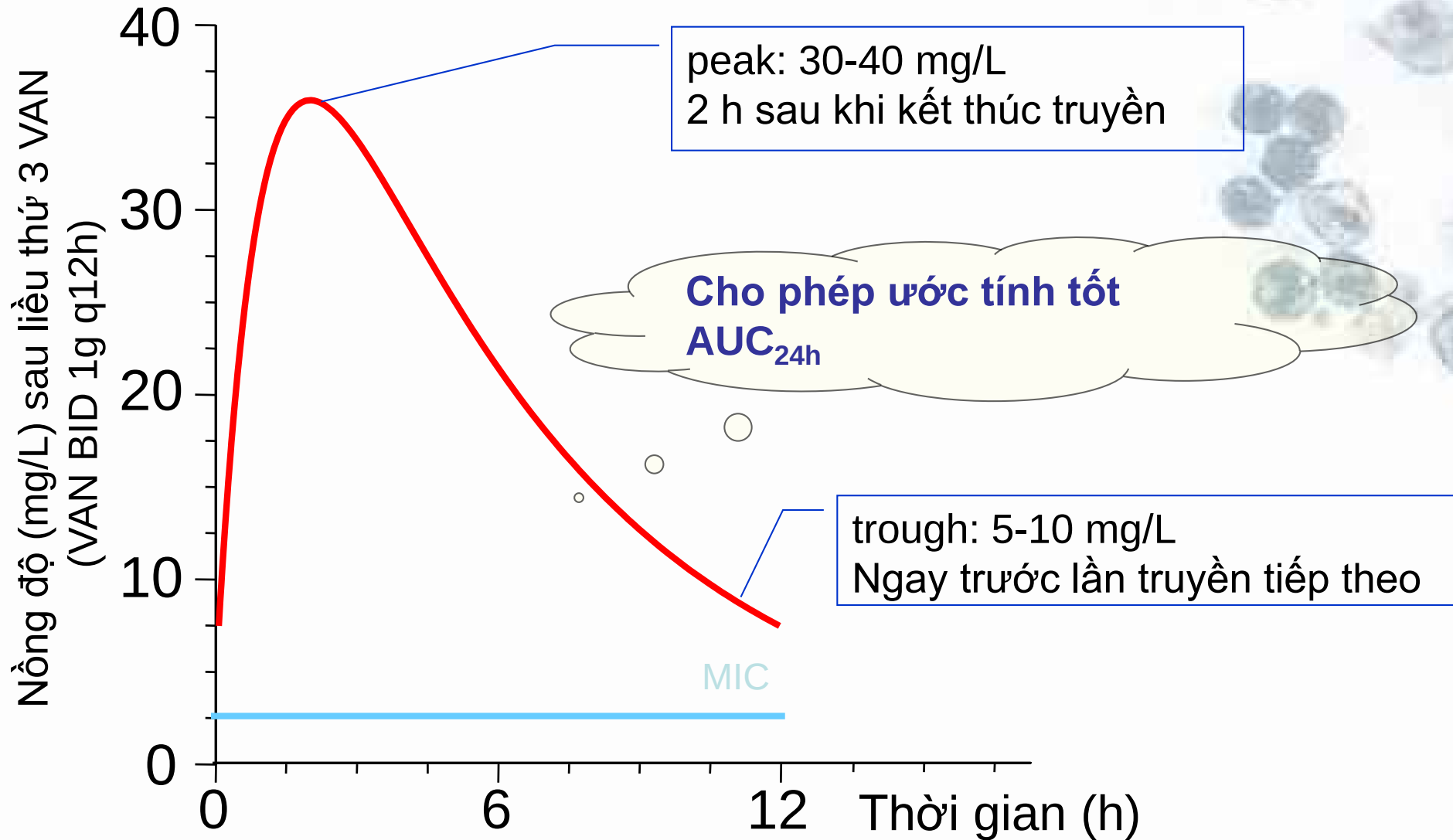
Moise-Broder P. et al., Clin Pharmacokinet 2004; 43 (13)



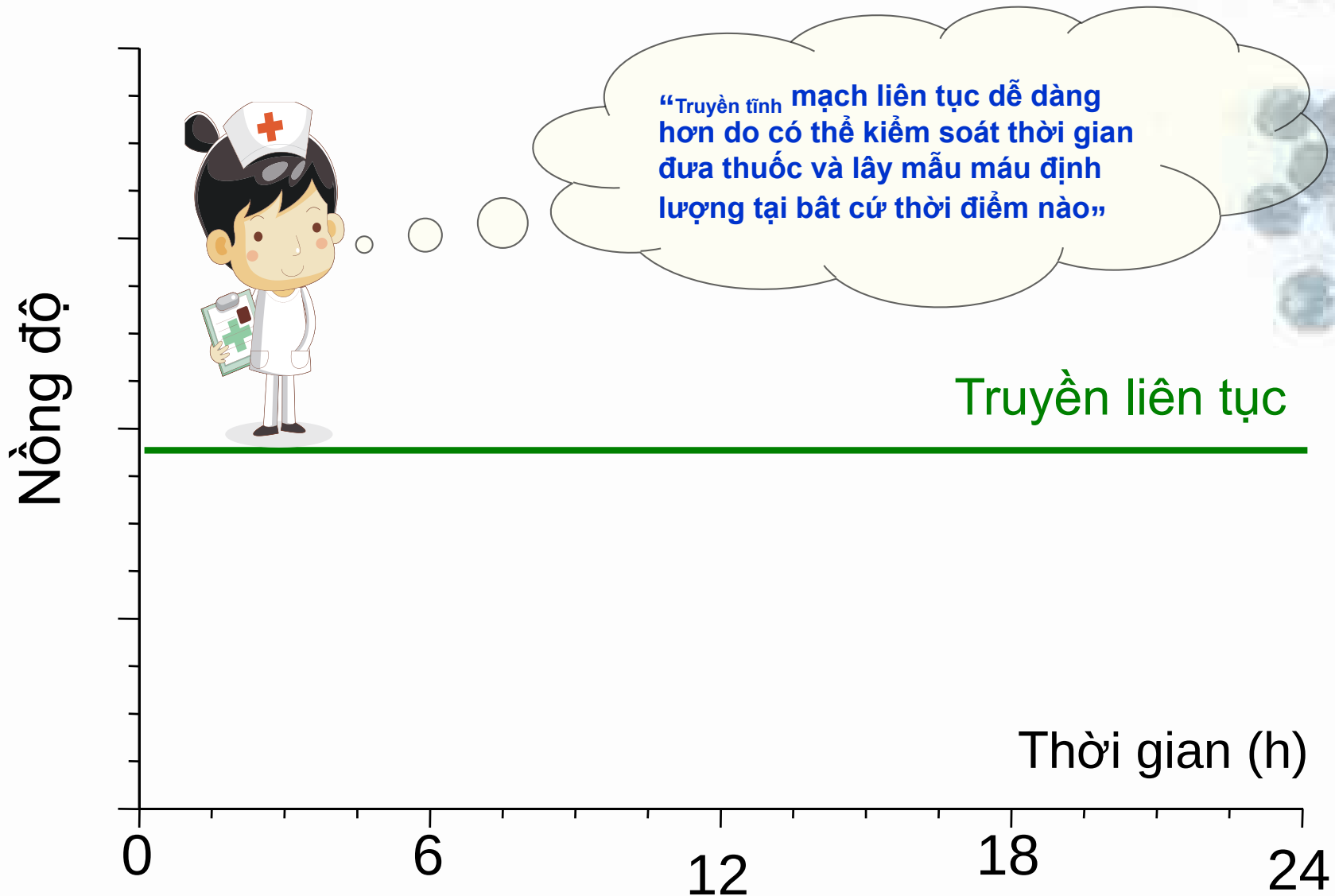
Tối ưu điều trị vancomycin: cách kinh điển



TDM vancomycin tại bệnh viện Đại học Mont-Godinne: chúng tôi thực hiện như thế nào...

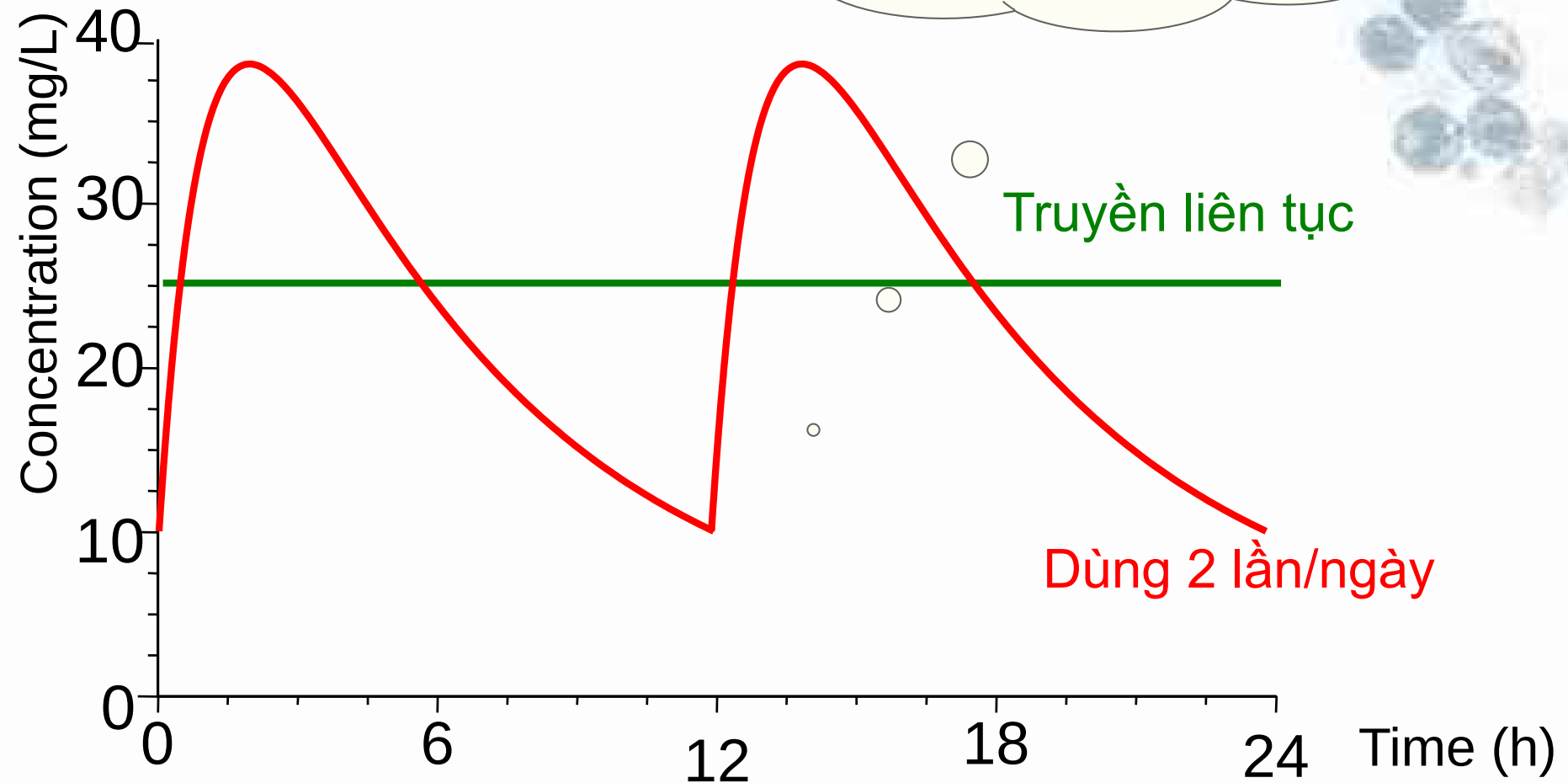


Truyền tĩnh mạch liên tục?



TDM vancomycin trong truyền tĩnh mạch liên tục

AUC_{24h} /MIC phụ thuộc
vào cách truyền



Truyền vancomycin và giám sát điều trị (TDM) từ góc nhìn PK/PD

Implementation of a Protocol for Administration of Vancomycin by Continuous Infusion: Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Toxicological aspects

**E. Ampe, PharmD; B. Delaere, MD; J.D. Hecq, PharmD, PhD; P.M. Tulkens, MD, PhD;
Y. Glupczynski, MD**

Int J Antimicrob Agents. 2013 May;41(5):439-46

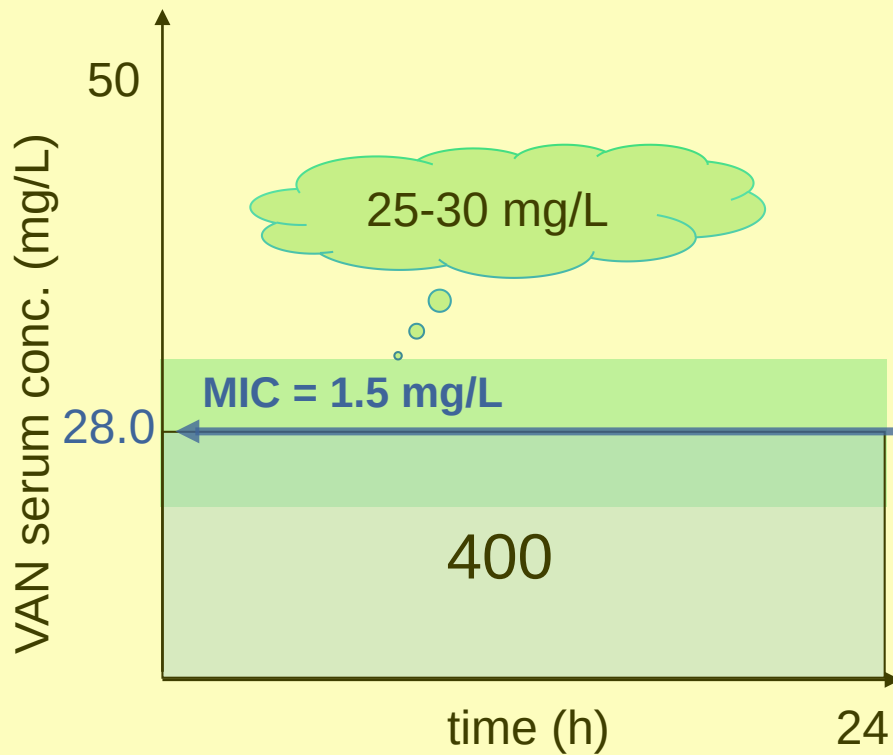
Vancomycin truyền liên tục: cần đạt nồng độ đích là bao nhiêu?

Dữ liệu từ nghiên cứu gần đây cho thấy AUC_{24h}/MIC của VAN cần đạt ít nhất 400 để đạt được hiệu quả điều trị cao nhất trong các NK hô hấp do tụ cầu vàng (Moise-Broder et al., Clin Pharmacokinet. 2004;43(13):925-42)

MIC (mg/L)	AUC tối thiểu (mg*L ⁻¹ *h)	Nồng độ đích (mg/L)
1	400	16.6
2	800	33.3
4	1600	66.6

Vancomycin truyền liên tục: cần đạt nồng độ đích là bao nhiêu?

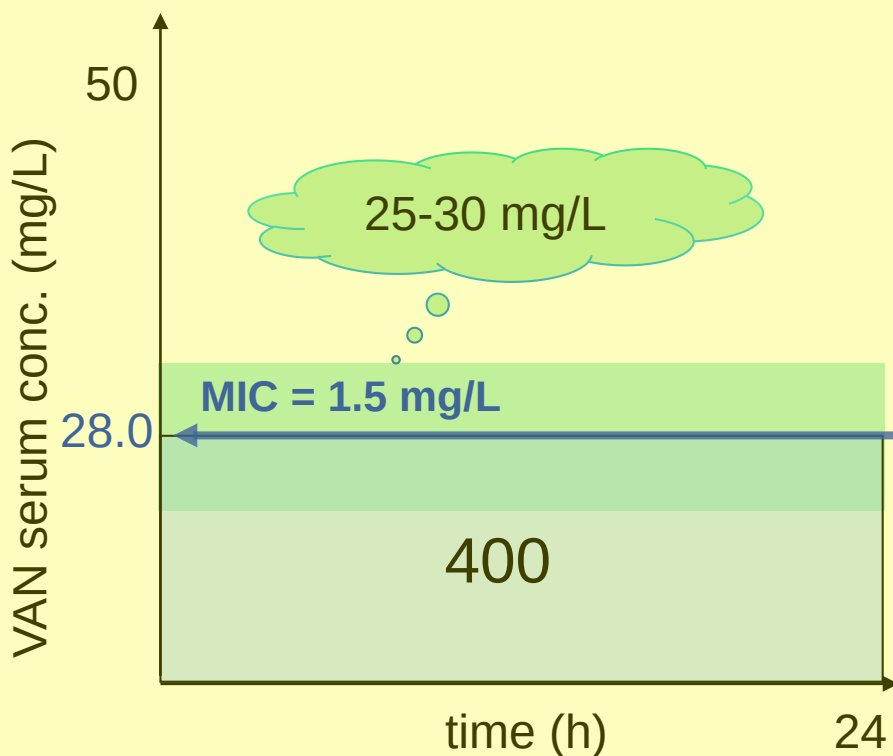
Hiệu quả



Moise-Broder et al. Clin Pharmacokinet. 2004;43:925-42

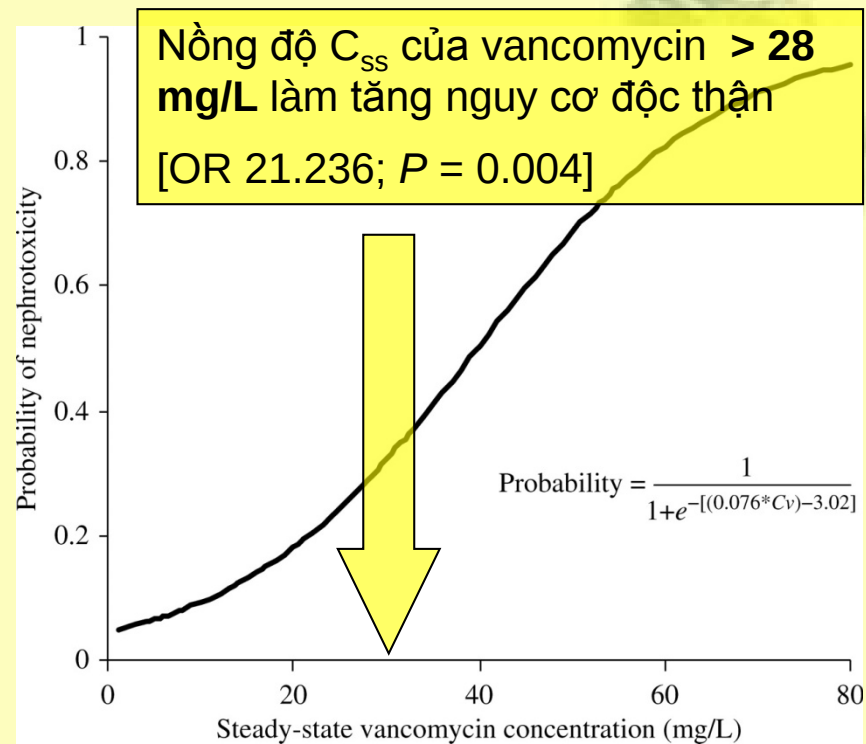
Vancomycin truyền liên tục: cần đạt nồng độ đích là bao nhiêu?

Hiệu quả



Moise-Broder et al. Clin Pharmacokinet. 2004;43:925-42

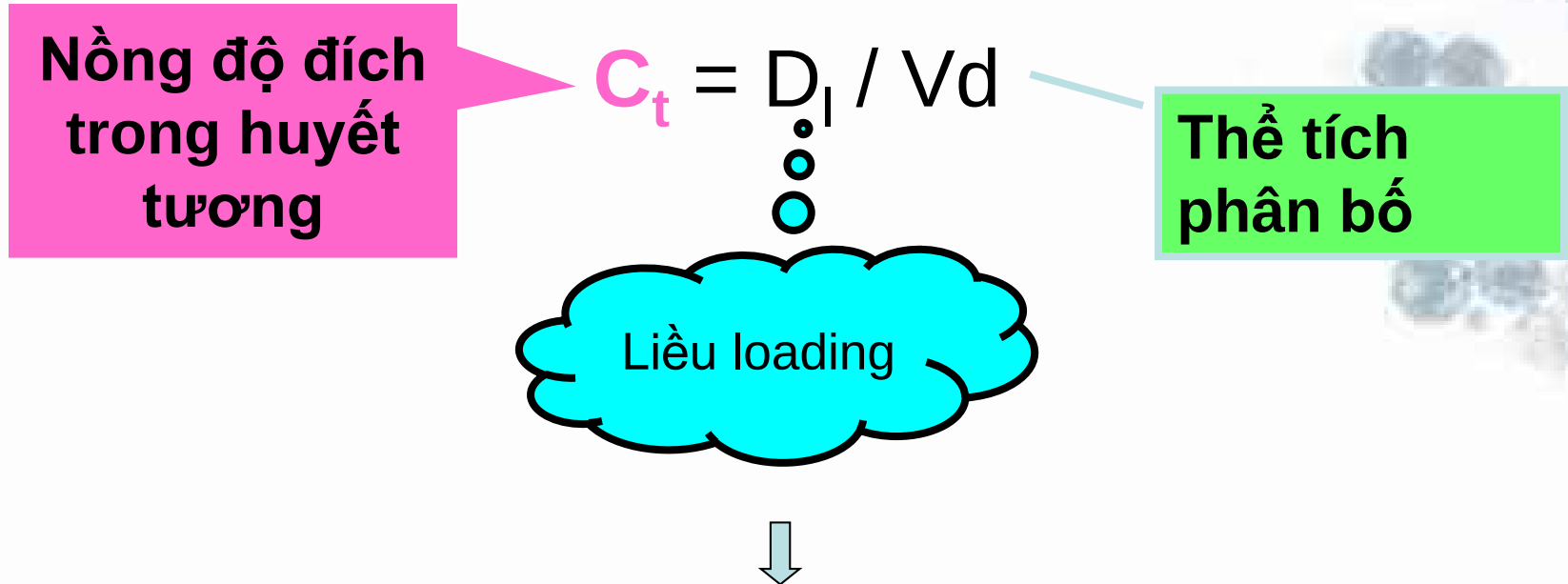
Độc tính



Ingram, P. R. et al. J. Antimicrob. Chemother. 2008 Jul;62 (1): 168-71.

Làm thế nào để đạt nồng độ đích khi truyền liên tục vancomycin?

1. Liều loading: the correct scheme *



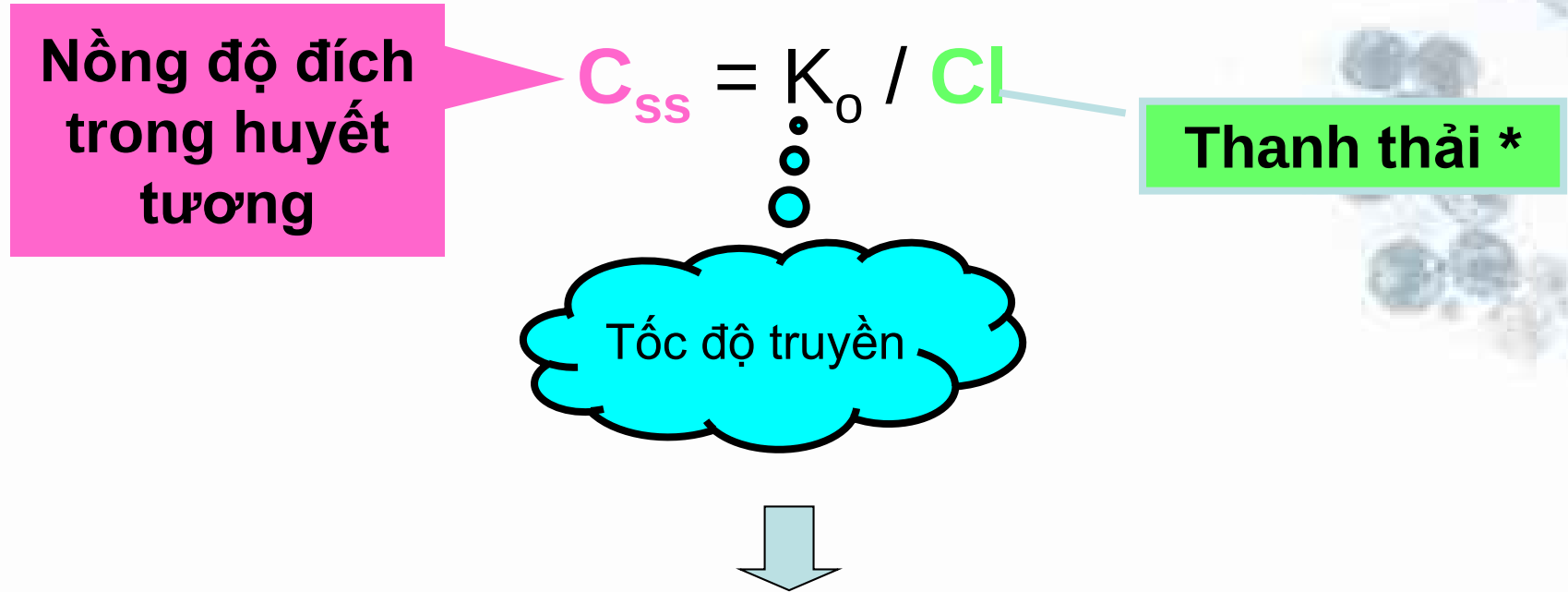
$$\text{Liều loading (in mg/kg)} = C_t \text{ (mg/L)} \times V_d \text{ (L/kg)}$$

$$\text{Liều loading (in mg/kg)} = 20 \text{ mg/kg} = 25 \text{ (mg/L)} \times 0.8 \text{ (L/kg)}$$

* giả thuyết dược động học tuyến tính

Làm thế nào để đạt nồng độ đích khi truyền liên tục vancomycin?

2. Liều duy trì



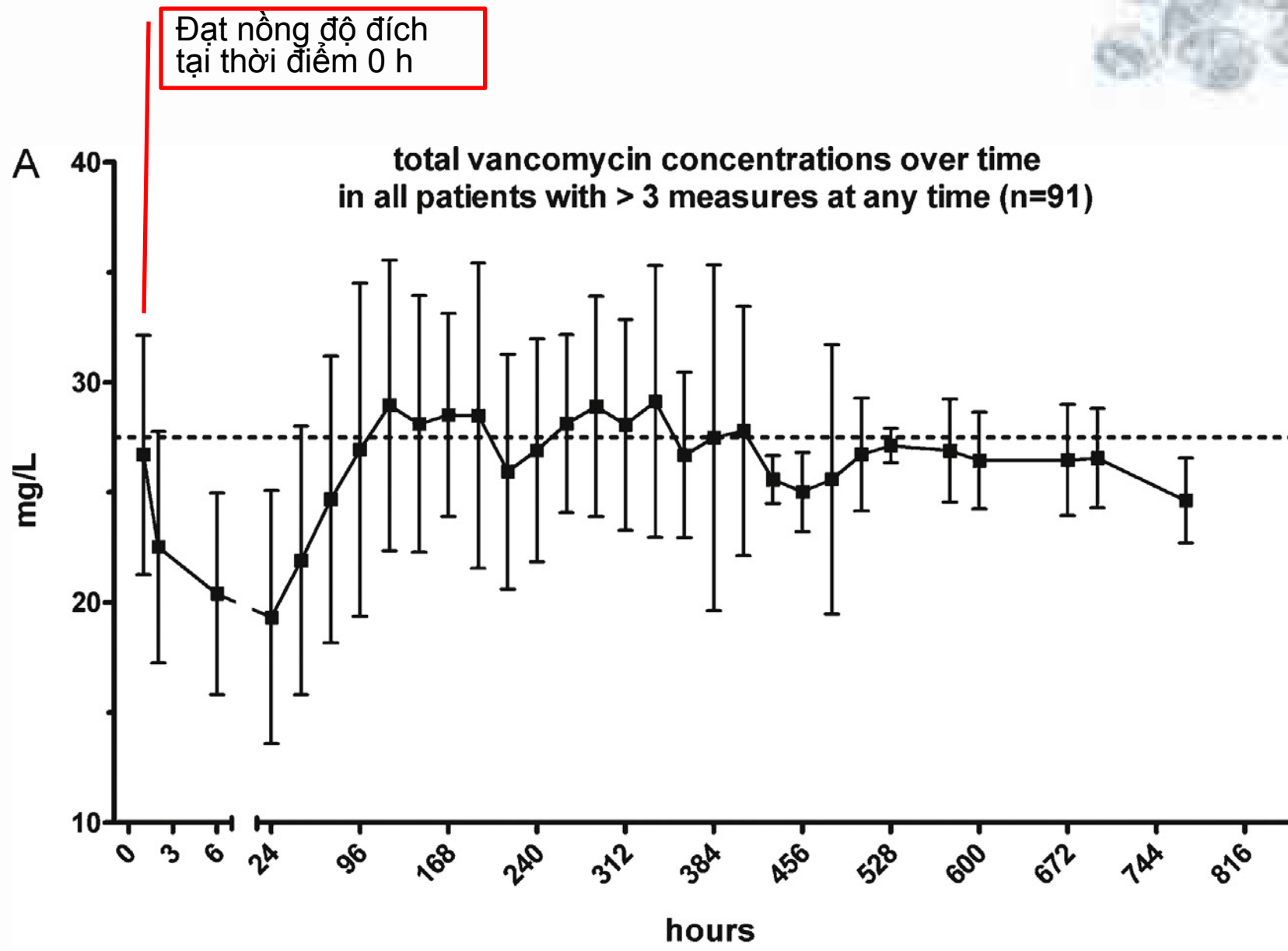
$$\text{Liều hàng ngày (mg)} = 24 \times \text{clearance (L/h)} \times C_{ss}$$

Thanh thải của vancomycin = $0.65 \times$ thanh thải creatinine (tính theo Cockcroft-Gault)

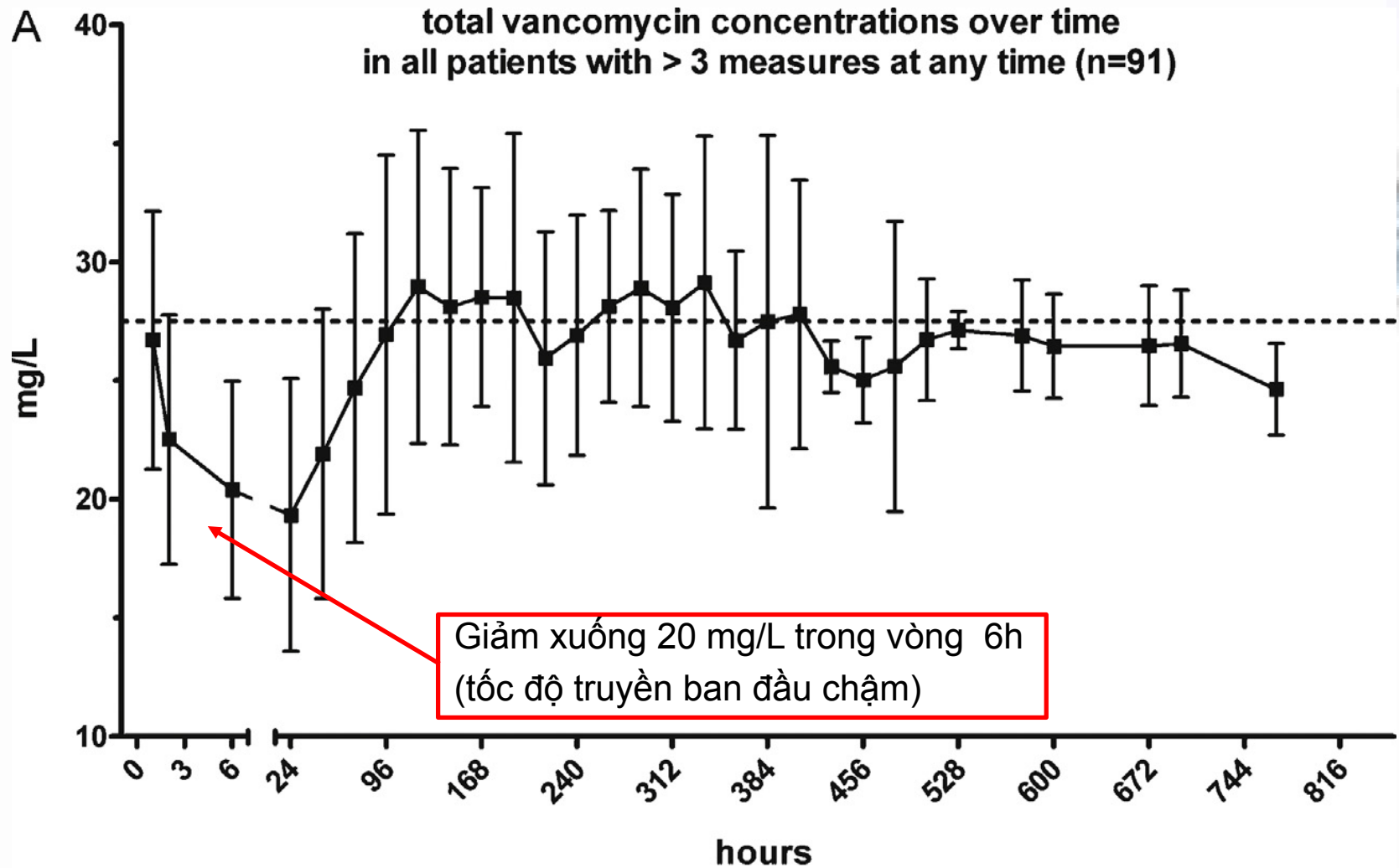
$$\text{Liều hàng ngày} = 2754 \text{ mg} = 24 \times (0.65 \times 6 \text{ L/h}) \times 27.5 \text{ mg/L}$$

* giả thuyết dược động học tuyến tính (gần như đúng với tất cả các β -lactams)

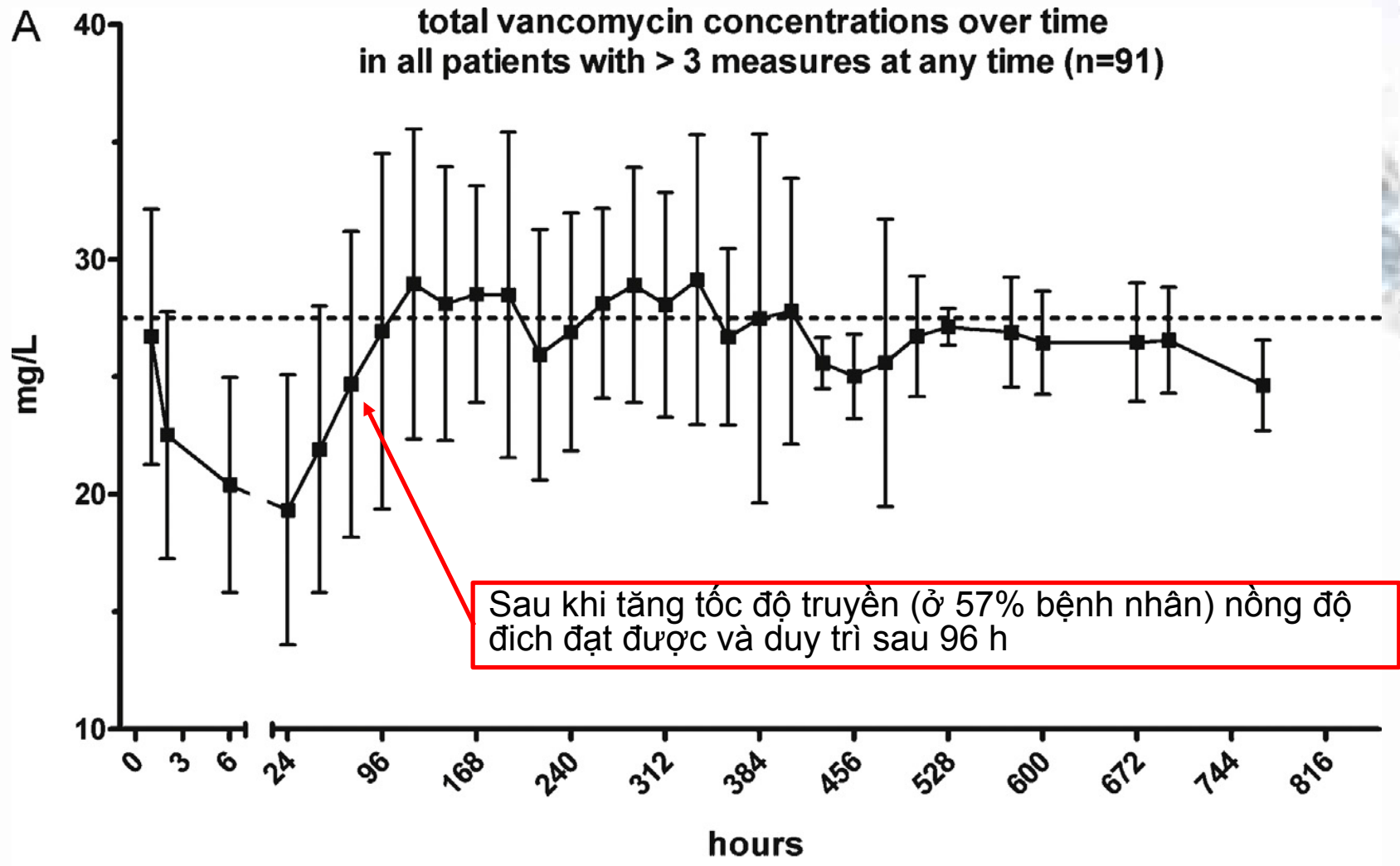
Nồng độ vancomycin toàn phần trong huyết thanh



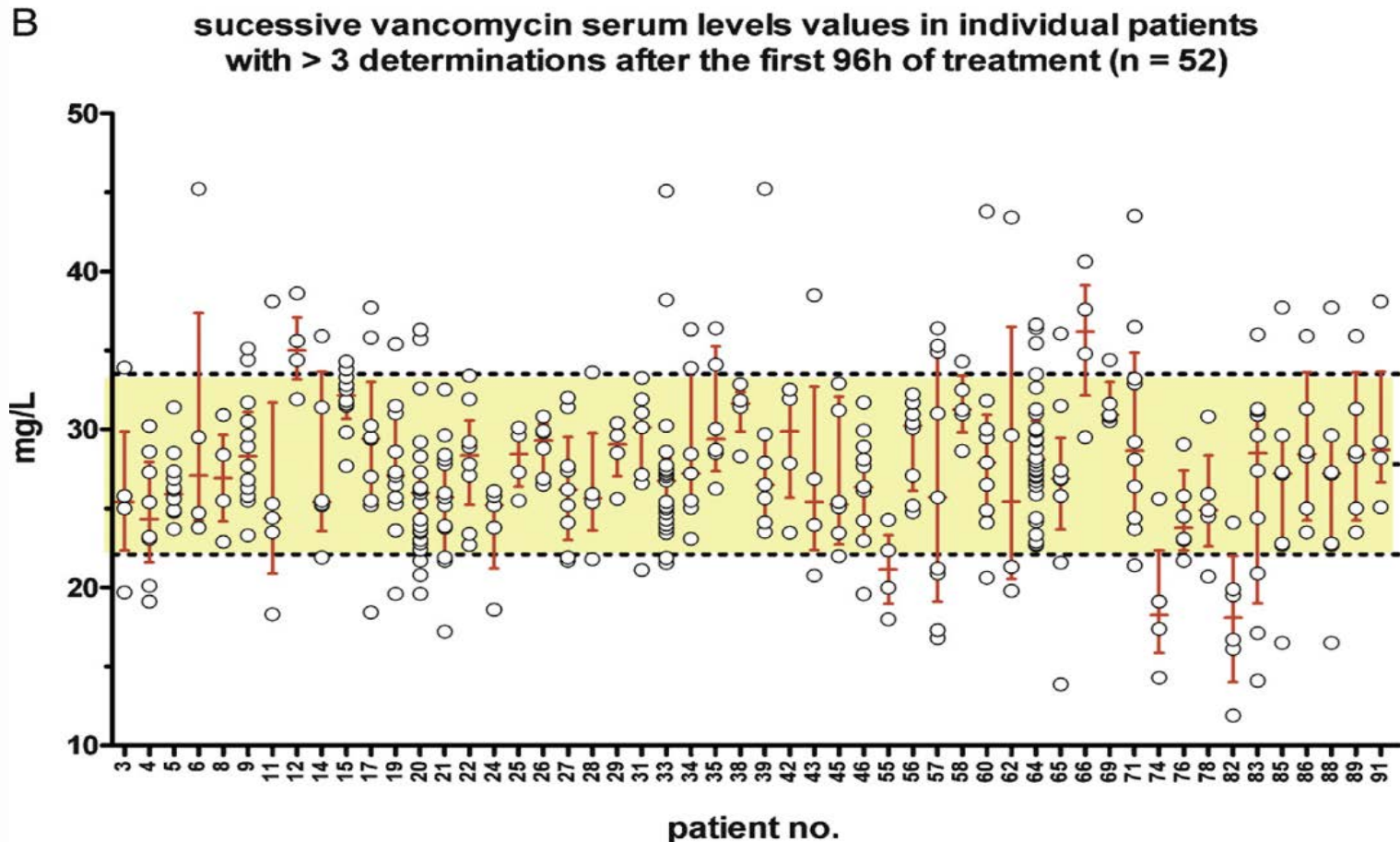
Nồng độ vancomycin toàn phần trong huyết thanh



Nồng độ vancomycin toàn phần trong huyết thanh



Nồng độ vancomycin toàn phần trong huyết thanh



- Biến thiên >10 mg/L theo khoảng nồng độ khuyến cáo
 - ➡ nếu tang thanh thải thận (ngưỡng >104 mL/min)
 - ↗ nếu sử dụng đồng thời với lợi tiểu



Ủng hộ và phản đối truyền liên tục

(beta-lactam/ vancomycin)

- Cách tiếp cận hợp lý hơn với beta-lactam (cũng áp dụng được với các kháng sinh mà ảnh hưởng của nồng độ [môjokhi đã vượt quá MIC] là thấp)
- Dễ thực hiện trong điều kiện thực tế
- “Dễ giám sát nồng độ” và tin cậy hơn*
- Có thể giảm chi phí*

* sẽ không trình bày nhưng xin đặt câu hỏi...

Ủng hộ và phản đối truyền liên tục (beta-lactam/vancomycin)

- Cần đánh giá cẩn thận độ ổn định của beta-lactam trong điều kiện sẽ thực hiện trong thực hành...
- Vấn đề tương kỵ sẽ trở nên phức tạp hơn nếu yêu cầu sử dụng riêng 1 đường truyền
- Sử dụng bơm vận hành bởi động cơ (hoặc các loại bơm có độ tin cậy tương tự) có thể đóng vai trò quan trọng*
- Duy trì nồng độ cao trong thời gian kéo dài có thể liên quan đến độc tính (với vancomycin, nồng độ > 28 mg/L liên quan đến độc tính trên thận; với beta-lactams, nồng độ > 80 mg/L liên quan đến co giật [cefepim]) *

* sẽ không trình bày nhưng xin đặt câu hỏi...

β - lactam và vancomycin truyền tĩnh mạch liên tục



Ý TƯỞNG SANG TẠO....



Tuy nhiên đừng quên những phiền toái...

Kinh nghiệm của chúng tôi với truyền liên tục



- Áp dụng rộng rãi truyền liên tục ở cấp độ bệnh viện là khả thi và được nhân viên y tế chấp nhận.
- Pha chế thuốc tập trung khuyến khích điều dưỡng và được coi là 1 phần của chất lượng dịch vụ
- Dược sĩ lâm sàng có thể đóng vai trò quan trọng trong xây dựng và triển khai các chiến lược tăng cường chất lượng đa ngành
- Truyền liên tục có thể giúp tối ưu sử dụng β -lactam và vancomycin trong bối cảnh không có điều kiện định lượng thuốc và có thể cải thiện chất lượng của dịch vụ giám sát điều trị bằng định lượng nồng độ thuốc nếu bệnh viện đã triển khai dịch vụ này

Triển vọng



- Áp dụng trong các lĩnh vực khác của Dược điều trị?
 - Từ góc độ “chất lượng chăm sóc”:
 - Đã xác định được các yếu tố không hợp lý trong các lĩnh vực khác
 - Can thiệp cho hiệu quả tích cực trong dùng thuốc và TDM
 - Từ góc độ PK/PD:
 - Quần thể bệnh nhân đặc biệt (tạng thanh thải, béo phì, NK do 1 số loại VK đặc biệt...)
 - Cho các thuốc phụ thuộc AUC khác (ví dụ thuốc kháng nấm...)
 - Giám sát ‘On line’
 - Từ góc độ Dược sĩ lâm snagf:
 - Chuẩn hóa pha chế và sử dụng thuốc
 - Tạo cơ hội cho các hoạt động DLS tại bệnh phòng (tư vấn TDM, tương kỵ...)
 - Từ góc độ quản lý bệnh viện
 - Chi phí-lợi ích?



Cám ơn đã chú ý lắng nghe!!

Slide trình bày có thể tải được sau Hội thảo tại địa chỉ <http://www.facm.ucl.ac.be> → Mục Lectures