

Hướng dẫn năm 2026 của Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ về điều trị nhiễm khuẩn Gram âm kháng thuốc kháng vi sinh vật: Tài liệu bổ sung

Các lưu ý sau liên quan đến Bảng 1 “Liều kháng sinh đề xuất để điều trị nhiễm khuẩn do vi sinh vật kháng thuốc ở người lớn có chức năng thận và gan bình thường”

Thuốc	Lưu ý
Amikacin	Hội đồng khuyến nghị sử dụng cân nặng hiệu chỉnh đối với người bệnh có cân nặng $\geq 125\%$ cân nặng lý tưởng. Hội đồng không khuyến nghị theo dõi nồng độ thuốc trong điều trị (TDM) khi dùng amikacin liều duy nhất. Phác đồ amikacin nhiều liều có thể được sử dụng cho nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp (cUTI) nếu có thể thực hiện TDM thường quy kịp thời và điều chỉnh liều sau đó. Việc sử dụng amikacin giả định rằng đã xác nhận chủng phân lập nhạy cảm. Hội đồng khuyến nghị đích diện tích dưới đường cong trong 24 giờ (AUC_{0-24}) là 200-300 mg*h/L. Một cách tiếp cận chấp nhận được nhưng ít được ưu tiên hơn là hướng tới nồng độ đỉnh amikacin ≥ 40 mg/L và nồng độ đáy < 5 mg/L, hoặc sử dụng biểu đồ định liều. Nếu TDM đòi hỏi quá nhiều nguồn lực hoặc thời gian điều trị dự kiến < 72 giờ, có thể chỉ tập trung theo dõi nồng độ đáy amikacin, với đích < 5 mg/L, nhằm giảm nguy cơ độc tính. Dữ liệu về tính an toàn của mức phơi nhiễm amikacin AUC_{0-24} vượt quá 300 mg*h/L, không phụ thuộc MIC, còn hạn chế; không khuyến nghị thường quy mức phơi nhiễm này. Nếu tính toán dược động học cho một phác đồ cá thể cho thấy liều cần dùng gây nguy cơ độc thận cao không thể chấp nhận, có thể phải lựa chọn thuốc khác, ngay cả khi vi sinh vật được báo cáo là nhạy cảm. Các chiến lược định liều amikacin nêu trên được xây dựng dựa trên các tài liệu sau: Rougier F, et al. Clin Pharmacokinet. 2003;42:493. Drusano GL and Louie A. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:2528-31. Drusano GL, et al. Clin Infect Dis. 2007;45:753-60. Pai MP, et al. Diagn Microbiol Infect Dis. 2014;78:178-187.
Ampicillin-sulbactam	Hội đồng khuyến nghị tổng liều sulbactam 9 g mỗi ngày, trong phối hợp ampicillin-sulbactam, để điều trị nhiễm CRAB. Tài liệu y văn không ghi nhận lo ngại về an toàn đối với ampicillin-sulbactam liều cao. Cơ sở của mức liều này được trình bày trong tài liệu Hướng dẫn AMR. Chiến lược điều chỉnh liều đề xuất đối với ampicillin-sulbactam liều cao được trình bày trong Jaruratanasirikul S, et al. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2019;136:104940. Hội đồng khuyến nghị hoàn nguyên và pha ampicillin-sulbactam liều cao đến nồng độ tối đa được nêu trong nhãn sản phẩm do FDA phê duyệt.

Ceftazidime-avibactam PHỐI HỢP aztreonam	Hội đồng khuyến nghị dùng ceftazidime-avibactam 2,5 g đường tĩnh mạch (IV) mỗi 8 giờ và aztreonam 2 g IV mỗi 8 giờ, được sử dụng đồng thời. Nên truyền cả hai thuốc trong 3 giờ để kéo dài thời gian nồng độ thuốc tự do duy trì trên MIC. Ceftazidime-avibactam và aztreonam tương hợp khi dùng qua chạc chữ Y (O'Donnell JN, et al. Clin Ther. 2020;42:1580-1586.e2). Có thể cân nhắc aztreonam 2 g IV mỗi 6 giờ, truyền trong 3 giờ, ở người bệnh tăng thanh thải thận, đồng thời theo dõi chức năng gan ít nhất hằng tuần. Hội đồng khuyến nghị thận trọng khi truyền liên tục aztreonam, đặc biệt ở liều 8 g/ngày, do nguy cơ tăng enzym gan. Hội đồng khuyến nghị xây dựng các bộ y lệnh trong hồ sơ bệnh án điện tử nhằm hỗ trợ sử dụng đồng thời hai thuốc qua chạc chữ Y. Trong mô hình nhiễm khuẩn sợi rỗng, việc dùng đồng thời ceftazidime-avibactam 2,5 g mỗi 8 giờ truyền trong 2 giờ và aztreonam 2 g mỗi 8 giờ đã tiêu diệt <i>Escherichia coli</i> sản xuất NDM trong một số thí nghiệm; tác dụng diệt khuẩn tăng và hiện tượng vi khuẩn mọc trở lại giảm khi dùng ceftazidime-avibactam 2,5 g mỗi 8 giờ phối hợp aztreonam 2 g mỗi 6 giờ (Lodise TP, et al. J Antimicrob Chemother. 2020;75:2622-2632). Mô phỏng Monte Carlo sử dụng mô hình dược động học quần thể từ người bệnh dùng phối hợp này cho thấy aztreonam mỗi 6 giờ có thể chỉ cần thiết ở người bệnh tăng thanh thải thận (Falcone M, et al. J Antimicrob Chemother. 2021;76:1025-1031). Chưa có nghiên cứu so sánh hiệu quả của hai chế độ liều này. Tính an toàn của aztreonam, có hoặc không phối hợp ceftazidime-avibactam, đã được đánh giá ở người tình nguyện khỏe mạnh. Dữ liệu cho thấy aztreonam làm tăng enzym gan phụ thuộc liều và hồi phục sau khi ngừng thuốc. Ý nghĩa lâm sàng vẫn chưa rõ; cần thận trọng khi dùng aztreonam 8 g/ngày, đặc biệt dưới dạng truyền liên tục. Các chiến lược định liều nêu trên được xây dựng dựa trên các tài liệu sau: Lodise TP, et al. J Antimicrob Chemother. 2020;75:2622-2632. Falcone M, et al. Clin Infect Dis. 2021;72:1871-1878. Falcone M, et al. J Antimicrob Chemother. 2021;76:1025-1031. Lodise TP, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2022;66:e0093622. Lodise TP, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2022;66:e0093522.
Ertapenem	Hội đồng khuyến nghị ertapenem 1 g IV mỗi 24 giờ, truyền trong 30 phút. Liều ertapenem cao hơn, chẳng hạn 1,5 g, hoặc dùng thường xuyên hơn, chẳng hạn mỗi 12 giờ, có thể khắc phục một phần khó khăn trong việc đạt đích dược động học/dược lực học ở người bệnh béo phì hoặc người bệnh nặng có giảm albumin máu. Tuy nhiên, dữ liệu hỗ trợ các chiến lược định liều thay thế này còn hạn chế: Chen M, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2006;50:1222-1227. Lass J, et al. Case Reports in Critical Care. 2017;5310768. Goutelle S, et al. J Antimicrob Chemother. 2018;73:987-994. Ferry T, et al. Open Forum Infectious Diseases. 2016;3(suppl_1).

Gentamicin	Hội đồng khuyến nghị sử dụng cân nặng hiệu chỉnh đối với người bệnh có cân nặng $\geq 125\%$ cân nặng lý tưởng. Hội đồng không khuyến nghị TDM khi dùng gentamicin liều duy nhất. Phác đồ gentamicin nhiều liều có thể được sử dụng cho cUTI nếu có thể thực hiện TDM thường quy kịp thời và điều chỉnh liều sau đó. Việc sử dụng gentamicin giả định rằng đã xác nhận chủng phân lập nhạy cảm. Hội đồng khuyến nghị đích AUC_{0-24} là 80-120 mg*h/L. Một cách tiếp cận chấp nhận được nhưng ít được ưu tiên hơn là hướng tới nồng độ đỉnh gentamicin ≥ 10 mg/L và nồng độ đáy < 1 mg/L, hoặc sử dụng biểu đồ định liều. Nếu TDM như trên đòi hỏi quá nhiều nguồn lực hoặc thời gian điều trị dự kiến < 72 giờ, có thể chỉ tập trung theo dõi nồng độ đáy gentamicin, với đích < 1 mg/L, nhằm giảm độc tính. Dữ liệu về tính an toàn của gentamicin AUC_{0-24} vượt quá 120 mg*h/L, không phụ thuộc MIC, còn hạn chế; không khuyến nghị thường quy mức phơi nhiễm này. Nếu tính toán dược động học của phác đồ cá thể cho thấy liều cần dùng gây nguy cơ độc thận cao không thể chấp nhận, có thể phải lựa chọn thuốc khác, ngay cả khi vi sinh vật được báo cáo là nhạy cảm. Các chiến lược định liều gentamicin nêu trên được xây dựng một phần dựa trên các tài liệu sau: Rougier F, et al. Clin Pharmacokinet. 2003;42:493. Drusano GL and Louie A. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:2528-31. Drusano GL, et al. Clin Infect Dis. 2007;45:753-60. Pai MP, et al. Diagn Microbiol Infect Dis. 2014;78:178-187.
Imipenem-cilastatin	Liều imipenem-cilastatin chỉ tính theo thành phần imipenem. Ví dụ, 500 mg imipenem-cilastatin tương đương 500 mg imipenem. Khi dùng liều 500 mg cho các nhiễm khuẩn khác ngoài nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng (uUTI), khuyến nghị truyền kéo dài trong 3 giờ. Cách dùng này có thể khó thực hiện do imipenem-cilastatin có thời gian ổn định ngắn sau khi hoàn nguyên; không khuyến nghị truyền kéo dài đối với liều 1.000 mg. Nếu truyền trong 3 giờ khó thực hiện về mặt tổ chức, có thể cân nhắc truyền trong 30 phút. Liều 1.000 mg mỗi 6 giờ được đề xuất cho các chủng có độ nhạy cảm trung gian; tuy nhiên, trong những trường hợp này nên ưu tiên liệu pháp kháng sinh khác.
Meropenem	Khả năng cung ứng lọ meropenem 2 g dùng đường tĩnh mạch còn hạn chế. Nếu không có lọ 2 g, khi thuốc được bảo quản trong tủ thuốc tự động và được pha bằng hệ thống hoàn nguyên thuốc, hội đồng khuyến nghị dùng liên tiếp hai lọ 1 g, mỗi lọ truyền trong 90 phút, để đạt tổng thời gian truyền meropenem 3 giờ. Liều 2.000 mg truyền trong 3 giờ mỗi 8 giờ được khuyến nghị trong một số tình huống lâm sàng, chẳng hạn béo phì, nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương, oxy hóa qua màng ngoài cơ thể hoặc độ thanh thải creatinin ≥ 130 mL/phút. Liều 2.000 mg truyền trong 3 giờ mỗi 8 giờ cũng được đề xuất cho các chủng có độ nhạy cảm trung gian; tuy nhiên, trong những trường hợp này nên ưu tiên liệu pháp kháng sinh khác.
Plazomicin	Hội đồng khuyến nghị sử dụng cân nặng hiệu chỉnh đối với người bệnh có cân nặng $\geq 125\%$ cân nặng lý tưởng. Hội đồng không khuyến nghị TDM khi dùng plazomicin liều duy nhất. Phác đồ plazomicin nhiều liều có thể được sử dụng cho cUTI nếu có thể thực hiện TDM thường quy kịp thời và điều chỉnh liều sau đó.

	Hội đồng khuyến nghị đích AUC_{0-24} là 80-120. Một cách tiếp cận chấp nhận được nhưng ít được ưu tiên hơn là sử dụng biểu đồ định liều. Nếu TDM như trên đòi hỏi quá nhiều nguồn lực hoặc thời gian điều trị dự kiến <72 giờ, có thể chỉ tập trung theo dõi nồng độ đáy plazomicin nhằm giảm độc tính. Dữ liệu về tính an toàn của plazomicin AUC_{0-24} vượt quá 315 mg*h/L, không phụ thuộc MIC, còn hạn chế; không khuyến nghị thường quy mức phơi nhiễm này. Hội đồng khuyến nghị duy trì nồng độ đáy plazomicin <3 mg/L vì mức này liên quan đến nguy cơ độc tính thấp hơn. Nếu tính toán dược động học của phác đồ cá thể cho thấy liều cần dùng gây nguy cơ độc thận cao không thể chấp nhận, có thể phải lựa chọn thuốc khác, ngay cả khi vi sinh vật được báo cáo là nhạy cảm. Các chiến lược định liều plazomicin nêu trên được xây dựng một phần dựa trên tài liệu sau: Plazomicin Prescribing Information: https://zemdri.com/assets/pdf/Zemdri-plazomicin-pesc-ribing-information-Feb-2023.pdf.
Sulbactam-durlobactam	Sulbactam-durlobactam được cung cấp dưới dạng bộ đóng gói chung gồm một lọ sulbactam 1 g dùng một lần và hai lọ durlobactam 0,5 g dùng một lần; các lọ phải được hoàn nguyên và pha loãng thêm trước khi truyền tĩnh mạch. Liều được ghi riêng theo từng thành phần, tức sulbactam 1 g và durlobactam 1 g, thay vì tổng liều phối hợp 2 g. Cần đặc biệt lưu ý khi chỉ định, pha chế và sử dụng sản phẩm này để tránh sai sót liên quan đến thuốc.
Tobramycin	Hội đồng khuyến nghị sử dụng cân nặng hiệu chỉnh đối với người bệnh có cân nặng $\geq 125\%$ cân nặng lý tưởng. Hội đồng không khuyến nghị TDM khi dùng tobramycin liều duy nhất. Phác đồ tobramycin nhiều liều có thể được sử dụng cho cUTI nếu có thể thực hiện TDM thường quy kịp thời và điều chỉnh liều sau đó. Hội đồng khuyến nghị đích AUC_{0-24} là 80-120. Một cách tiếp cận chấp nhận được nhưng ít được ưu tiên hơn là hướng tới nồng độ đỉnh ≥ 10 mg/L và nồng độ đáy <1 mg/L, hoặc sử dụng biểu đồ định liều. Nếu TDM như trên đòi hỏi quá nhiều nguồn lực hoặc thời gian điều trị dự kiến <72 giờ, có thể chỉ tập trung theo dõi nồng độ đáy tobramycin để đánh giá nguy cơ độc thận. Dữ liệu về tính an toàn của tobramycin AUC_{0-24} vượt quá 120 mg*h/L, không phụ thuộc MIC, còn hạn chế; không khuyến nghị thường quy mức phơi nhiễm này.

	Nếu tính toán dược động học của phác đồ cá thể cho thấy liều cần dùng gây nguy cơ độc tính cao không thể chấp nhận, có thể phải lựa chọn thuốc khác, ngay cả khi vi sinh vật được báo cáo là nhạy cảm. Các chiến lược định liều tobramycin nêu trên được xây dựng một phần dựa trên các tài liệu sau: Rougier F, et al. Clin Pharmacokinet. 2003;42:493. Drusano GL and Louie A. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:2528-31. Drusano GL, et al. Clin Infect Dis. 2007;45:753-60. Pai MP, et al. Diagn Microbiol Infect Dis. 2014;78:178-187.
Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX)	Hội đồng khuyến nghị khoảng liều TMP-SMX từ 8-15 mg/kg, tính theo thành phần trimethoprim, cho người bệnh nhiễm <i>S. maltophilia</i>, dựa trên nhiều yếu tố: (1) độc tính đa dạng và có thể giới hạn liều của TMP-SMX, chẳng hạn buồn nôn/nôn, tăng kali máu, quá tải dịch, giảm các dòng tế bào máu, độc thận và phản ứng quá mẫn; (2) mối liên quan liều - đáp ứng được đề xuất đối với nhiều độc tính nêu trên (Chen WP, et al. J Antimicrob Chemother. 2025 Jun 3;80(6):1716-1725); (3) chưa xác lập được mối liên quan liều - đáp ứng đối với hiệu quả kháng khuẩn (Lasko MJ, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2022;66(3):e0216721); (4) bằng chứng lâm sàng hỗ trợ một mức liều cụ thể còn hạn chế; và (5) có bằng chứng cho thấy liều TMP >15 mg/kg/ngày có thể tạo nồng độ sulfamethoxazole trong huyết thanh cao hơn mức cần thiết (Dao BD, et al. Curr Ther Res Clin Exp. 2014;76:104-109). Nên cân nhắc TDM sulfamethoxazole và/hoặc TMP, nếu khả thi, ở người bệnh có nguy cơ cao đạt mức phơi nhiễm trên điều trị làm tăng nguy cơ độc tính, chẳng hạn người bệnh suy thận cấp hoặc mạn, người bệnh đang điều trị thay thế thận, hoặc người bệnh béo phì hay trong tình trạng nặng.