

TIẾP CẬN ĐIỀU TRỊ KHÁNG SINH ĐỢT CẤP BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH TỪ LÝ THUYẾT ĐẾN THỰC HÀNH

ThS BSCKII Trần Thị Tố Quyên

GV chính bộ môn Nội ĐHYK Phạm Ngọc Thạch

Cố vấn y khoa VPĐD GSK

CA LÂM SÀNG

- Bệnh nhân nam 70 tuổi
- Tiền căn đã được chẩn đoán COPD, group D, đang điều trị ICS/LABA và Ventolin cắt cơn khi mệt,
- Vài ngày nay bn ho khạc đàm nhiều hơn, đàm khó khạc, hôm nay khó thở nhiều sau khi ra khỏi nhà vệ sinh, xịt Ventolin nhưng không đỡ → NV
- Khám lâm sàng: Bn tỉnh tiếp xúc tốt, mạch 100l/p, SpO2 90% (KT), nhịp thở 24l/p, thở chúi mũi, phổi âm phế bào kém cả hai bên
- Chẩn đoán ?

ĐỊNH NGHĨA ĐỢT CẤP

- GOLD: **sự thay đổi các TC cơ bản** của BN như ho, khạc đờm, khó thở khác với những diễn biến thường ngày => **phải thay đổi thuốc điều trị**, khởi phát cấp tính trên BN BPTNMT

CA LÂM SÀNG

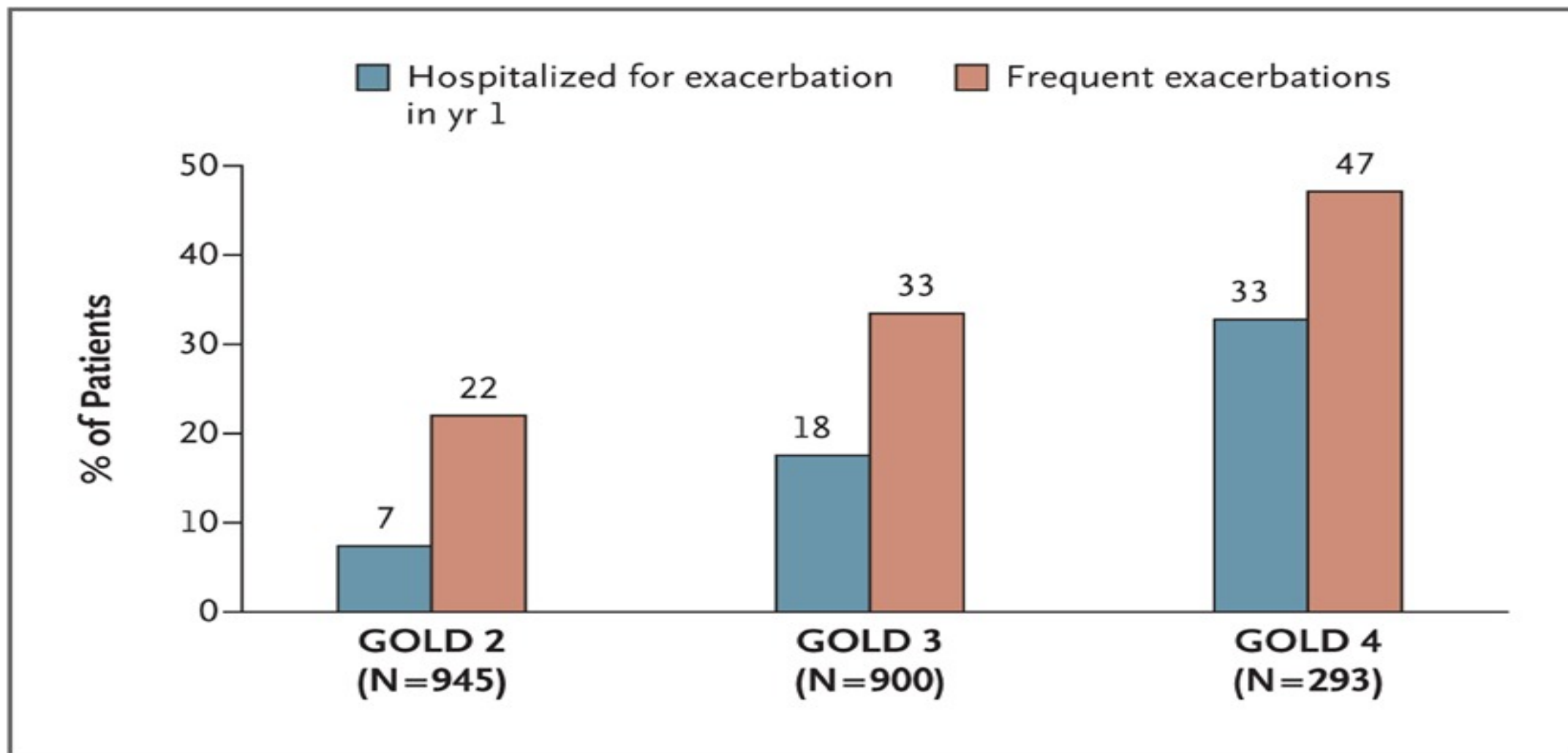
- Bệnh nhân nam 70 tuổi
 - Tiền căn đã được chẩn đoán COPD, group D, đang điều trị ICS/LABA và Ventolin cắt cơn khi mệt,
 - Vài ngày nay bn ho khạc đàm nhiều hơn, đàm vàng khó khạc, hôm nay khó thở nhiều sau khi ra khỏi nhà vệ sinh, xịt Ventolin nhưng không đỡ → NV
 - Khám lâm sàng: Bn tỉnh tiếp xúc tốt, mạch 100l/p, SpO2 90% (KT), nhịp thở 24l/p, thở chúm môi, phổi âm phế bào kém cả hai bên
-
- Chẩn đoán **ĐỢT CẤP BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH**
 - Yếu tố thúc đẩy ?

YẾU TỐ NGUY CƠ ĐỢT CẤP COPD

Theo các nghiên cứu quan sát, nguy cơ phát triển đợt cấp COPD có liên quan tới:

- Tuổi cao
- Ho đàm
- Thời gian bị COPD
- Tiền sử dùng kháng sinh
- Số lần đợt cấp hay phải nhập viện trong một năm vừa qua (Nghiên cứu ECLIPSE)
- Tăng tiết đàm mạn tính

TẦN SUẤT ĐỢT CẤP TĂNG THEO MỨC ĐỘ NẶNG



Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. "Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease". *N Engl J Med*. 2010 Sep 16;363(12):1128-38.

YẾU TỐ NGUY CƠ ĐỢT CẤP COPD (tt)

- Eosin máu trên $0.34 \times 10^9/l$
- Điều trị bằng Theophyllin
- Có ít nhất một trong các bệnh đồng phổi hợp như: bệnh tim thiếu máu, suy tim, đái tháo đường
- Suy giảm FEV1 (mặc dù một mình FEV1 thấp không giúp đánh giá nguy cơ đợt cấp COPD)

Các yếu tố nguy cơ ít có khả năng hơn:

- Trào ngược dạ dày thực quản
- Tăng áp phổi

Yếu tố thúc đẩy (Trigger)

- Nhiễm trùng là yếu tố thúc đẩy khoảng 70% trường hợp đợt cấp, tác nhân gây bệnh chủ yếu là siêu vi và vi khuẩn, vi khuẩn không điển hình ít gặp hơn
- 30% các trường hợp còn lại do ô nhiễm môi trường, các bệnh lý đi kèm như nhồi máu cơ tim, suy tim, viêm phổi hít, tràn khí màng phổi hay thuyên tắc phổi và không rõ nguyên nhân

Yếu tố lâm sàng nào nghĩ đến nhiễm khuẩn

Trước đây thường nói về tam chứng của “Anthonisen”

- Ho nhiều hơn và nặng lên hơn
- Đàm tăng thể tích và/ hay thay đổi tính chất
- Khó thở tăng

**Nếu có cả ba hay có tối thiểu một triệu chứng thay đổi tính chất đàm
→ CHỈ ĐỊNH KHÁNG SINH TRONG ĐỢT CẤP**

Đờm màu vàng, hoặc xanh có liên quan tới việc phân lập được VK ?

NC hồi cứu, phân tích dữ liệu của các TNLS sàng ngẫu nhiên, với 4.089 BN có đợt cấp COPD. Các BN đều được lấy đờm, nhuộm gram và cấy

- 46,4% BN có kết quả VK dương tính;
- 58,9% BN đờm màu xanh có kết quả VK dương tính;
- 45,5% BN nhớt đờm màu vàng có kết quả VK dương tính;
- 39% BN đờm đục có kết quả VK dương tính;
- Chỉ 18% BN có đờm màu trắng có kết quả VK dương tính.
- So với đờm màu trắng, đờm màu xanh, vàng có độ nhạy phát hiện VK đạt 94,7%,

Phân lập được các chủng VK mới có liên quan nhiều hơn tới sự xuất hiện các đợt cấp COPD

NC trên 81 BN COPD (khám lại hàng tháng, trong 56 tháng, hoặc bất cứ khi nào có đợt cấp COPD). Các đợt khám đều được lấy đờm để cấy. Chia 2 nhóm: (1) đã phát hiện VK trước đây (374 đợt cấp, trong tổng số 1.975 lần khám), (2) Chủng vi khuẩn mới phát hiện (302 đợt cấp trong tổng số 1.655 lần khám)

- Tần suất đợt cấp ở nhóm phân lập được VK cao hơn nhóm không phân lập được VK (23,6% so với 18%; $P < 0,001$, RR: 1,44);
- Những BN có kết quả phân lập VK mới có tần suất đợt cấp cao hơn so với nhóm phân lập được VK đã từng phát hiện (33% so với 15,4%; $p < 0,001$; RR: 2,15);

CA LÂM SÀNG

- Bệnh nhân nam 70 tuổi
 - Tiền căn đã được chẩn đoán COPD, group D, đang điều trị ICS/LABA và Ventolin cắt cơn khi mệt,
 - Vài ngày nay bn ho khạc đàm nhiều hơn, đàm vàng khó khạc, hôm nay khó thở nhiều sau khi ra khỏi nhà vệ sinh, xịt Ventolin nhưng không đỡ → NV
 - Khám lâm sàng: Bn tỉnh tiếp xúc tốt, mạch 100l/p, SpO2 90% (KT), nhịp thở 24l/p, thở chúi mũi, phổi âm phế bào kém cả hai bên
-
- Chẩn đoán **ĐỢT CẤP BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH**
 - Yếu tố thúc đẩy **NHIỄM KHUẨN**
 - Có cần dùng kháng sinh? Loại nào? Dựa trên bằng chứng nào?

Các tác giả Uptodate thay đổi một chút từ hướng dẫn GOLD về việc dùng kháng sinh :

- **Nên** dùng thuốc kháng sinh ở những bệnh nhân có đợt cấp **COPD từ vừa đến nặng**, được xác định là có ít nhất **hai trong số ba triệu chứng** này (tăng khó thở, tăng khối lượng đàm hoặc tăng đàm) hoặc phải nhập viện.
- **Không nên** bắt đầu điều trị kháng sinh ở những bệnh nhân đợt cấp **COPD mức độ nhẹ** khi **chỉ có một trong ba triệu chứng** này và **không cần phải nhập viện hoặc hỗ trợ thông khí** (hoặc xâm lấn hoặc không xâm lấn).

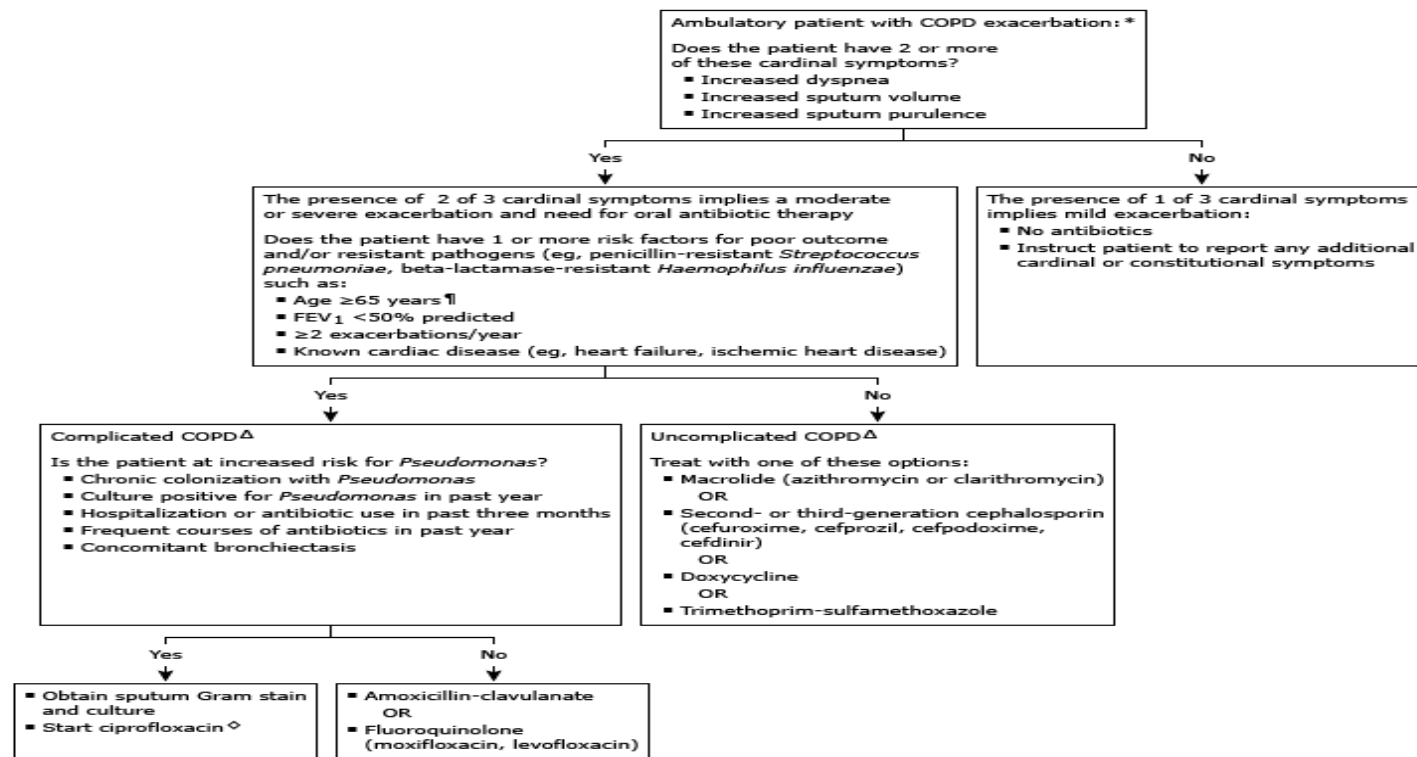
Chẩn đoán mức độ nặng đợt cấp

Tiêu chí	Không suy hô hấp	Suy hô hấp không đe dọa tính mạng	Suy hô hấp đe dọa tính mạng
Tần số thở	20 – 30 lần/phút	> 30 lần/ phút	> 30 lần/ phút
Thở co kéo	Không	Có	Có
Tri giác thay đổi	Không	Không	Có
Giảm PaO ₂	Cải thiện với FiO ₂ 28 – 35%	Cải thiện với FiO ₂ 25 – 30%	Ø cải thiện với FiO ₂ > 40%
Tăng PaCO ₂	Không tăng	50 – 60 mmHg	> 60 mmHg hay pH < 7.25

CA LÂM SÀNG

- Bệnh nhân nam 70 tuổi
 - Tiền căn đã được chẩn đoán COPD, group D, đang điều trị ICS/LABA và Ventolin cắt cơn khi mệt
 - Vài ngày nay bn ho khạc đàm nhiều hơn, đàm vàng khó khạc, hôm nay khó thở nhiều sau khi ra khỏi nhà vệ sinh, xịt Ventolin nhưng không đỡ → NV
 - Khám lâm sàng: Bn tỉnh tiếp xúc tốt, mạch 100l/p, SpO2 90% (KT), nhịp thở 24l/p, thở chúm môi, phổi âm phế bào kém cả hai bên
-
- Chẩn đoán **ĐỢT CẤP BỆNH PHỔI TẮC NGHẼN MẠN TÍNH**
 - Yếu tố thúc đẩy **NHIỄM KHUẨN**
 - Có cần dùng kháng sinh → **CÓ**
 - Loại nào? Dựa trên bằng chứng nào?

Our approach to antibiotic treatment of COPD exacerbations in outpatients



COPD: chronic obstructive pulmonary disease; FEV₁ : forced expiratory volume in one second.

* For COPD exacerbations triggered by influenza infection, antiviral therapy may be appropriate.

¶ Age alone is not a strict risk factor but should be considered as additive to other risk factors.

Δ Selection among antibiotic choices is based on local microbial sensitivity patterns, patient comorbidities, prior infecting organisms, potential adverse events and drug interactions, and also provider and patient preferences. If recent (<3 months) antibiotic exposure, use alternative class.

◇ Levofloxacin has activity against *S. pneumoniae* and *Moraxella catarrhalis* in addition to *Pseudomonas* and is a reasonable alternative to ciprofloxacin for patients who are at increased risk of *Pseudomonas* infection but lack microbiologic evidence of *Pseudomonas* infection or colonization.

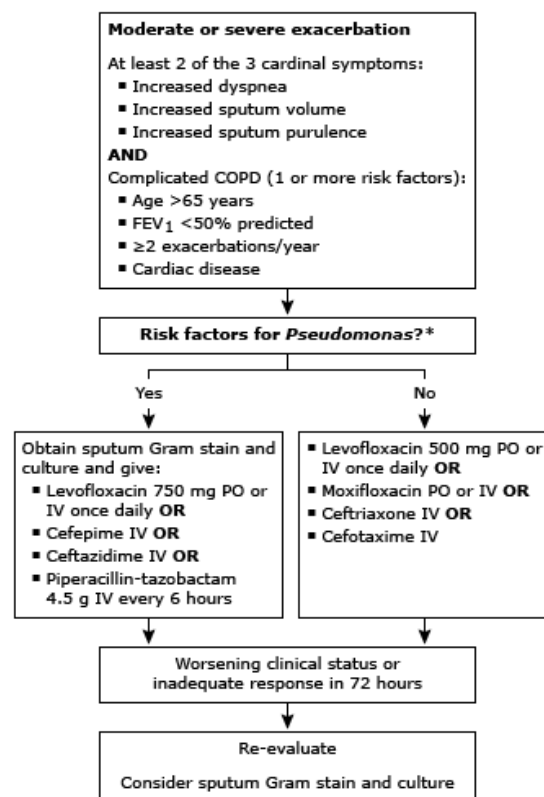
Adapted with permission from: Sethi S, Murphy TF. Acute exacerbations of chronic bronchitis: New developments concerning microbiology and pathophysiology--impact on approaches to risk stratification and therapy. *Infect Dis Clin N Am* 2004; 18:861. Illustration used with permission of Elsevier Inc. All rights reserved. Copyright © 2004 Elsevier Inc.

Additional information from:

1. Wilson R, Jones P, Schaberg T, et al. Antibiotic treatment and factors influencing short and long term outcomes of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 2006; 61:337.
2. Gallego M, Pomares X, Espasa M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* isolates in severe chronic obstructive pulmonary disease: characterization and risk factors. *BMC Pulm Med* 2014; 14:103.

UpToDate®

Antibiotic treatment of exacerbations of COPD in hospitalized patients



The doses recommended above are intended for patients with normal renal function; the doses must be adjusted in patients with renal insufficiency.

COPD: chronic obstructive pulmonary disease.

* *Pseudomonas* risk factors:

- Advanced COPD
- Previous isolation of *Pseudomonas* from sputum
- Concomitant bronchiectasis
- Frequent administration of antibiotics
- Frequent hospital admissions
- Systemic glucocorticoid use

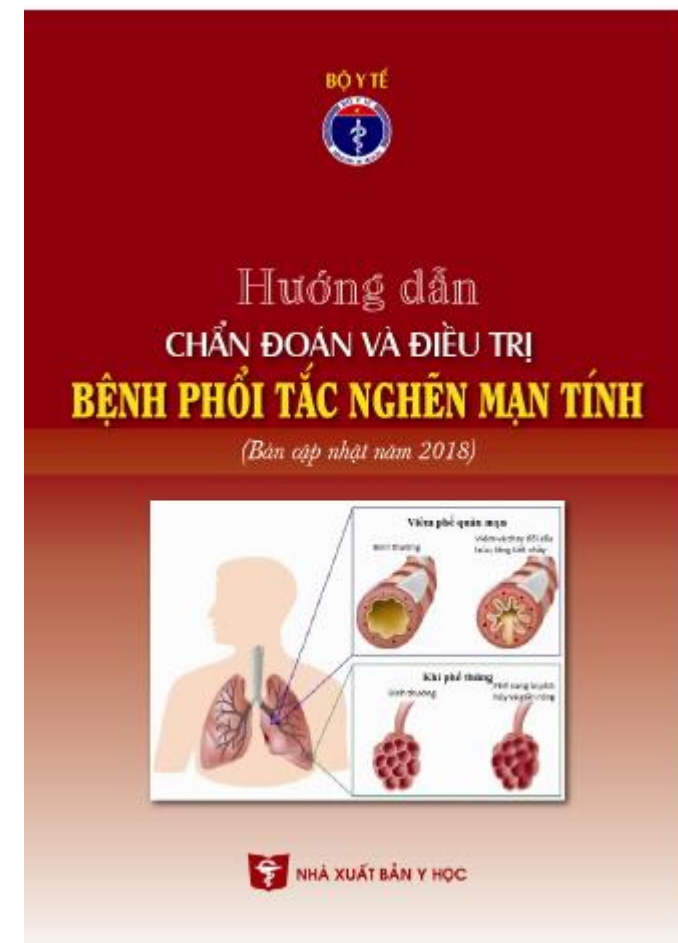
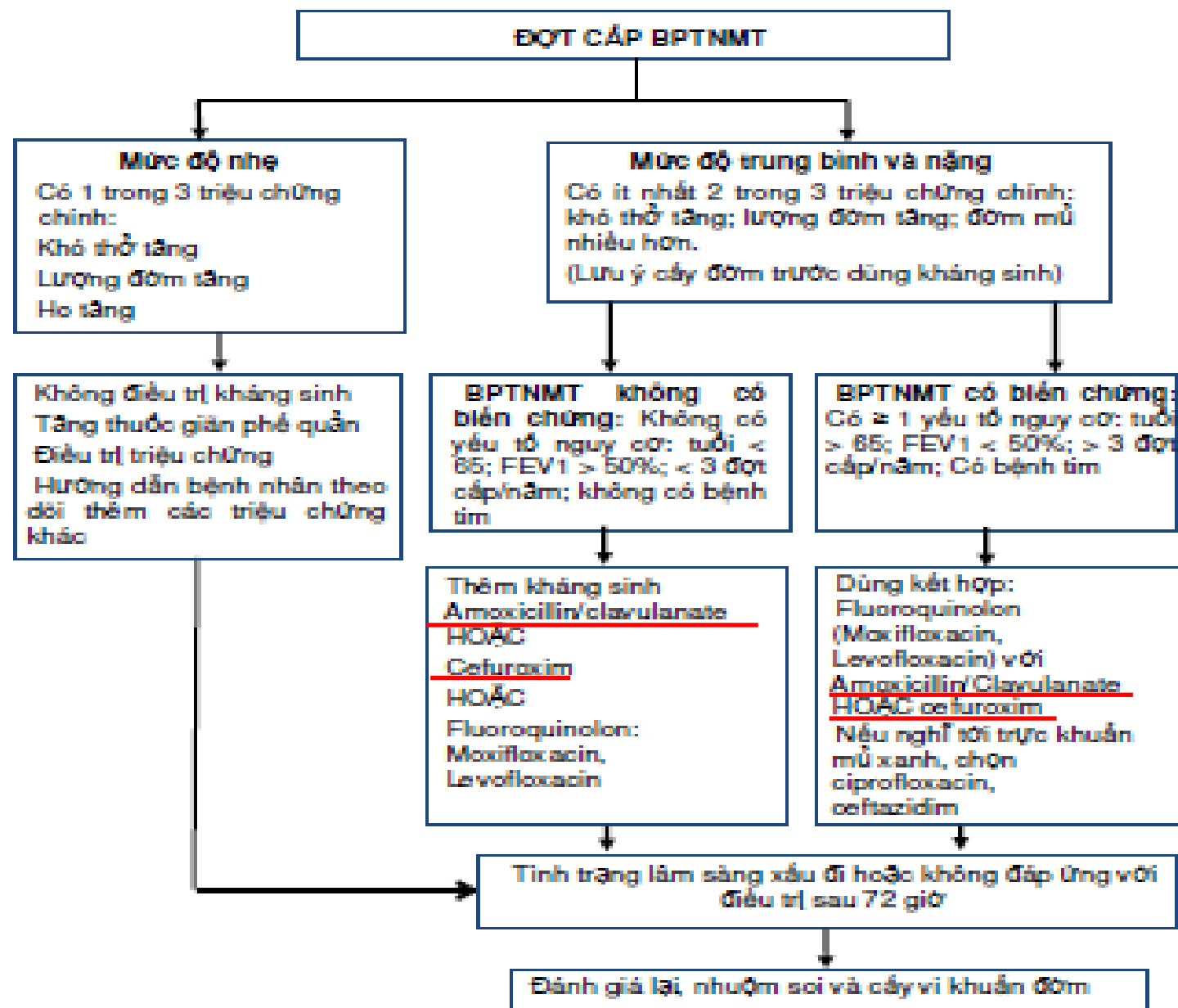
Yếu tố thúc đẩy vi khuẩn (Trigger)

Table 1. Microbial Pathogens in COPD.*

Microbe	Role in Exacerbations	Role in Stable Disease
Bacteria		
<i>Haemophilus influenzae</i>	20–30% of exacerbations	Major role
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	10–15% of exacerbations	Minor role
<i>Moraxella catarrhalis</i>	10–15% of exacerbations	Minor role
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5–10% of exacerbations, prevalent in advanced disease	Probably important in advanced disease
Enterobacteriaceae	Isolated in advanced disease, pathogenic significance undefined	Undefined
<i>H. haemolyticus</i>	Isolated frequently, unlikely cause	Unlikely
<i>H. parainfluenzae</i>	Isolated frequently, unlikely cause	Unlikely
<i>Staphylococcus aureus</i>	Isolated infrequently, unlikely cause	Unlikely
Viruses		
Rhinovirus	20–25% of exacerbations	Unlikely
Parainfluenza virus	5–10% of exacerbations	Unlikely
Influenza virus	5–10% of exacerbations	Unlikely
Respiratory syncytial virus	5–10% of exacerbations	Controversial
Coronavirus	5–10% of exacerbations	Unlikely
Adenovirus	3–5% of exacerbations	Latent infection seen, pathogenic significance undefined
Human metapneumovirus	3–5% of exacerbations	Unlikely
Atypical bacteria		
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	3–5% of exacerbations	Commonly detected, pathogenic significance undefined
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	1–2% of exacerbations	Unlikely
Fungi		
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Undefined	Commonly detected, pathogenic significance undefined

* References for this table are listed in the Supplementary Appendix, available with the full text of this article at www.nejm.org.

Theo Bộ Y Tế VN: Chẩn đoán và điều trị COPD 2018



NGHIÊN CỨU REAL 2016 – 2017

Tác nhân	CAP						CAP/COPD					
	Chính		Phối hợp		Tổng		Chính		Phối hợp		Tổng	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
<i>S. pneumoniae</i>	32	22.07	9	6.21	41	28.28	32	25.40	20	15.87	52	41.27
<i>H. influenzae</i>	20	13.79	7	4.83	27	18.62	22	17.46	6	4.76	28	22.22
<i>H. influenzae b</i>			1	0.69	1	0.69			2	1.59	2	1.59
<i>M. catarrhalis</i>	4	2.76			4	2.76	3	2.38	1	0.79	4	3.17
<i>GAS</i>	1	0.69			1	0.69						
<i>GBS</i>	1	0.69	1	0.69	2	1.38	1	0.79	1	0.79	2	1.59
<i>M. pneumoniae</i>	2	1.38	1	0.69	3	2.07			1	0.79	1	0.79
<i>C. pneumoniae</i>	1	0.69			1	0.69						
<i>L. pneumophila</i>			1	0.69	1	0.69	1	0.79			1	0.79
<i>A. baumannii</i>	8	5.52	7	4.83	15	10.34	9	7.14	5	3.97	14	11.11
<i>P. aeruginosa</i>	4	2.76	4	2.76	8	5.52	4	3.17	5	3.97	9	7.14
<i>E. coli</i>	6	4.14	5	3.45	11	7.59	6	4.76	1	0.79	7	5.56
<i>K. pneumoniae</i>	11	7.59	10	6.90	21	14.48	4	3.17	6	4.76	10	7.94
<i>MRS</i>	1	0.69			1	0.69	1	0.79			1	0.79
<i>MRSA</i>	1	0.69	2	1.38	3	2.07			5	3.97	5	3.97
<i>MSSA</i>	1	0.69	1	0.69	2	1.38			1	0.79	1	0.79
<i>MSSA + PVL</i>			1	0.69	1	0.69						
<i>MRSE</i>	1	0.69	3	2.07	4	2.76			1	0.79	1	0.79
<i>MSSE</i>	1	0.69	1	0.69	2	1.38			1	0.79	1	0.79
<i>S. faecalis</i>	2	1.38	3	2.07	5	3.45						
<i>S. faecium</i>			5	3.45	5	3.45	3	2.38			3	2.38
<i>MTB</i>	3	2.07			3	2.07	1	0.79			1	0.79
Âm nghiệm	45	31.03			45	31.03	39	30.95			39	30.95
Số cas	145				145		126				126	

Đặc điểm nhận diện Viêm phổi trên nền COPD

Đặc điểm	Đợt cấp COPD	Viêm phổi / COPD
• Bệnh sử	Triệu chứng cũ ↑: ho, đờm, khó thở	Triệu chứng mới: đau màng phổi khu trú
• Khám thực thể	Triệu chứng lan tỏa hai bên	Triệu chứng nhiều hơn ở một bên
• CTM	BC, Neu, CRP ↑ nhẹ	BC, Neu, CRP ↑ cao
• XQ	↓ đậm độ lan tỏa	↑ đậm độ khu trú
• KMĐM	↑PaCO ₂ , ↓PaO ₂ , ↓pH	↓PaCO ₂ , ↓PaO ₂ , ↑pH

Đặc điểm nhận diện Suy tim trái trên nền COPD

Đặc điểm	Đợt cấp COPD		Suy tim / COPD
• Bệnh sử	Ho, đàm, khó thở thường song hành		Khó thở nổi bật hơn so với ho, đàm
• Troponin T	Có thể tăng nhưng không động học, do thiếu máu cơ tim		Tăng động học gợi ý NMCT là nguyên nhân suy tim cấp
Khả năng suy tim	Thấp	Dựa lâm sàng	Cao
• BNP (pg/mL)	<100	100 – 500	> 500
• NT-Pro BNP (pg/mL)	<500	500 – 2500	> 2500

CA LÂM SÀNG

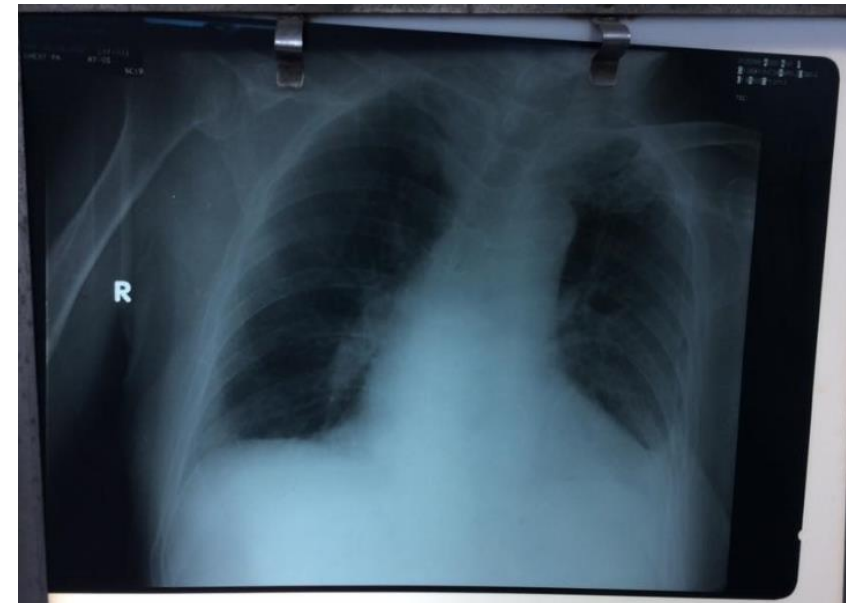
- BN nam, 82 tuổi
- Tiền căn COPD, GOLD III, eMRC II, Group D, bệnh thận mạn (Clearance creatine 50ml/phút)
- Trong năm 2017 nhập viện tại khoa hô hấp BV Nguyễn Trãi trên 5 lần vì đợt cấp COPD vì bội nhiễm các loại vi khuẩn *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *E.coli*, *Acinobacter* đa kháng thuốc.
- Lần nhập viện gần tháng 12/2017 nhiễm *Pseudomonas* nhạy với Imipenem và Ciprofloxacin

- Tháng 01 năm 2018, nhập viện vì khó thở, ho đẫm vàng

- Xquang phổi có tổn thương phế nang thùy dưới phổi trái, công thức máu bạch cầu $16.400/\text{mm}^3$ - N 67%.

Trần Thị Tố Quyên

In đoán:		Khoa: KHOA B1			
Chỉ định:		Giường: 21.4			
		Số TT:			
Trương đương	Tên xét nghiệm	Kết quả xét nghiệm	Trị số bình thường	Đơn vị	Máy XN
UYẾT HỌC					
2.0121.1369	* Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi (hàng máy đếm laser)				Ruby_2
	WBC	<u>16.4</u>	(4.0 - 10)	K/ μ l	
	NEU	<u>10.8</u>	(1.2 - 7.0)	K/ μ l	
	LYM	2.5	(0.8 - 4.0)	K/ μ l	
	MONO	<u>2.6</u>	(0.0 - 0.8)	K/ μ l	
	EOS	0.4	(0.0 - 1.0)	K/ μ l	
	BASO	0.1	(0.0 - 0.1)	K/ μ l	
	NEU%	66.1	(30 - 70)	%N	
	LYM%	<u>15.2</u>	(20 - 40)	%L	
	MONO%	<u>15.8</u>	(0.0 - 8.0)	%M	
	EOS%	2.2	(0.0 - 10)	%E	
	BASO%	0.7	(0.0 - 2.0)	%B	
	RBC	<u>3.73</u>	(3.9 - 5.8)	M/ μ l	
	HGB	<u>11.1</u>	(12 - 16)	g/dl	
	HCT	<u>32.9</u>	(35 - 50)	%	
	MCV	88.2	(83 - 95)	fL	
	MCH	29.6	(26 - 32)	pg	
	MCHC	33.6	(31 - 36)	g/dl	
	PLT	<u>461</u>	(150 - 400)	K/ μ l	
N DICH					
130.1549	Định lượng Pro-calcitonin (P44a)	0.230	< 0.5	ng/ml	Cobas E



- Chẩn đoán Viêm phổi – đợt cấp COPD, CURB ≥ 2 , đợt cấp bệnh thận mạn giai đoạn 3

- Tiên lượng khả năng đề kháng kháng sinh cao → Cây đàm định lượng trước khi dùng kháng sinh

Hoan:	Giường: 7.3				
Chỉ định:	Số TT:				
tương đương	Tên xét nghiệm	Kết quả xét nghiệm	Trị số bình thường	Đơn vị	Máy XN
HÓA MÁU					
0166.1494	Định lượng Urê máu [Máu]	7.7	(2.9 - 8.9)	mmol/l	AU 680_1
0051.1494	Định lượng Creatinin [Máu]	<u>176.2</u> ✓	(53 - 120)	μmol/l	AU 680_1
0058.1487	* Điện giải đồ (Na, K, Cl) [Máu]				
	Na	135.8	(135 - 145)	mmol/l	AU 680_1
	K	4.19	(3.5 - 4.7)	mmol/l	AU 680_1
	Cl	98.9	(97 - 107)	mmol/l	AU 680_1
9000.1483	CRP định lượng	<u>152.8</u>	(0.0 - 5.0)	mg/l	AU 680_2

- Bệnh nhân được khởi trị với Imipenem và Ciprofloxacin
- Ba ngày sau kết quả cấy đàm định lượng *Acinetobacter* kháng nhiều KS kể cả Carbapenem và Ciprofloxacin chỉ còn nhạy với Colistin, LS vẫn chưa cải thiện
- Vấn đề: Colistin nếu chỉ dùng một mình thì liều ≥ 9 T/ngày, giá thành 1 lọ/ 1T là 800.000 VNĐ + khả năng độc thận rất cao trên BN lớn hơn 80 tuổi có suy thận trước đó

Kết quả soi nhuộm: BẠCH CẦU >25
TẾ BÀO <10

quả cấy: *Acinetobacter spp.*

KẾT QUẢ KHÁNG SINH ĐÒ

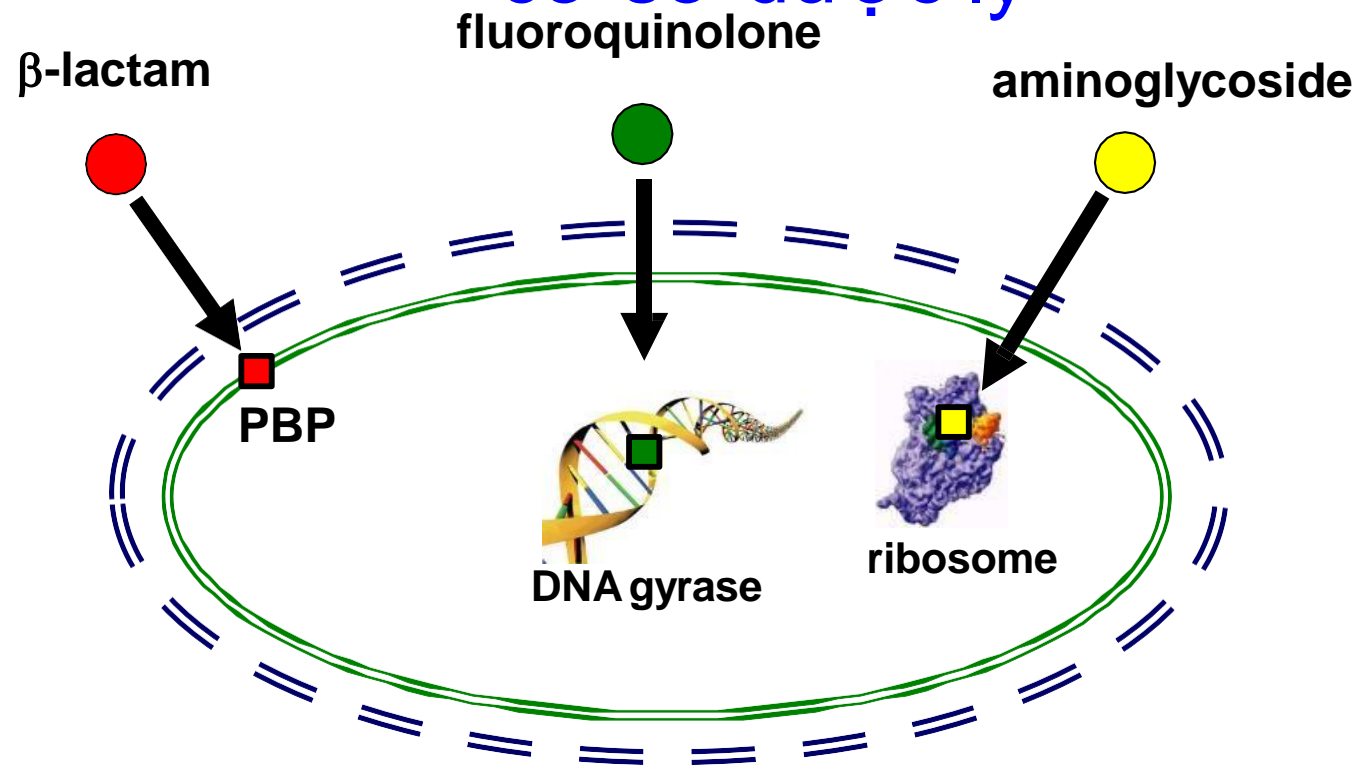
NG SINH	Kết quả	KHÁNG SINH	Kết quả
Ampicillin	R	Imipenem	R
Amoxicillin + Clavulanic acid	R	Amikacin	S
Cefoperazone	R	Gentamycin	R
Cefotaxime	R	Ciprofloxacin	R
Cefepime	R	Pefloxacin	R
Ceftazidime	R	Colistine	S
Cefuroxime	R	Doxycycline	S

Những chọn lựa điều trị phối hợp KS hiện nay cho MDR A. baumannii – UpToDate 2018

MDR A. baumannii (In vitro)	MDR A. baumannii (Clinical)
Polymixin B, Imipenem	Colistin + Rifampin
Polymixin B, Rifampin	Colistin + Sulfooperazone /sulbactam
Polymixin B, Imipenem, Rifampin	Colistin + KS khác (gồm cả Meropenem)
Polymixin B, Cecropin	Carbapenem + Sulbactam
Polymixin B, Rifampin, Ampicillin/sulbactam	Carbapenem + Cefoperazone/sulbactam
Polymixin B, Rifampin, Sulfooperazone /sulbactam	Colistin + Carbapenem + Sulbactam hoặc Colistin + Carbapenem + Rifampin
	Tigecycline
	Tigecycline + Carbapenem
	Tigecycline + Colistin
	Tigecycline + Colistin + Carbapenem

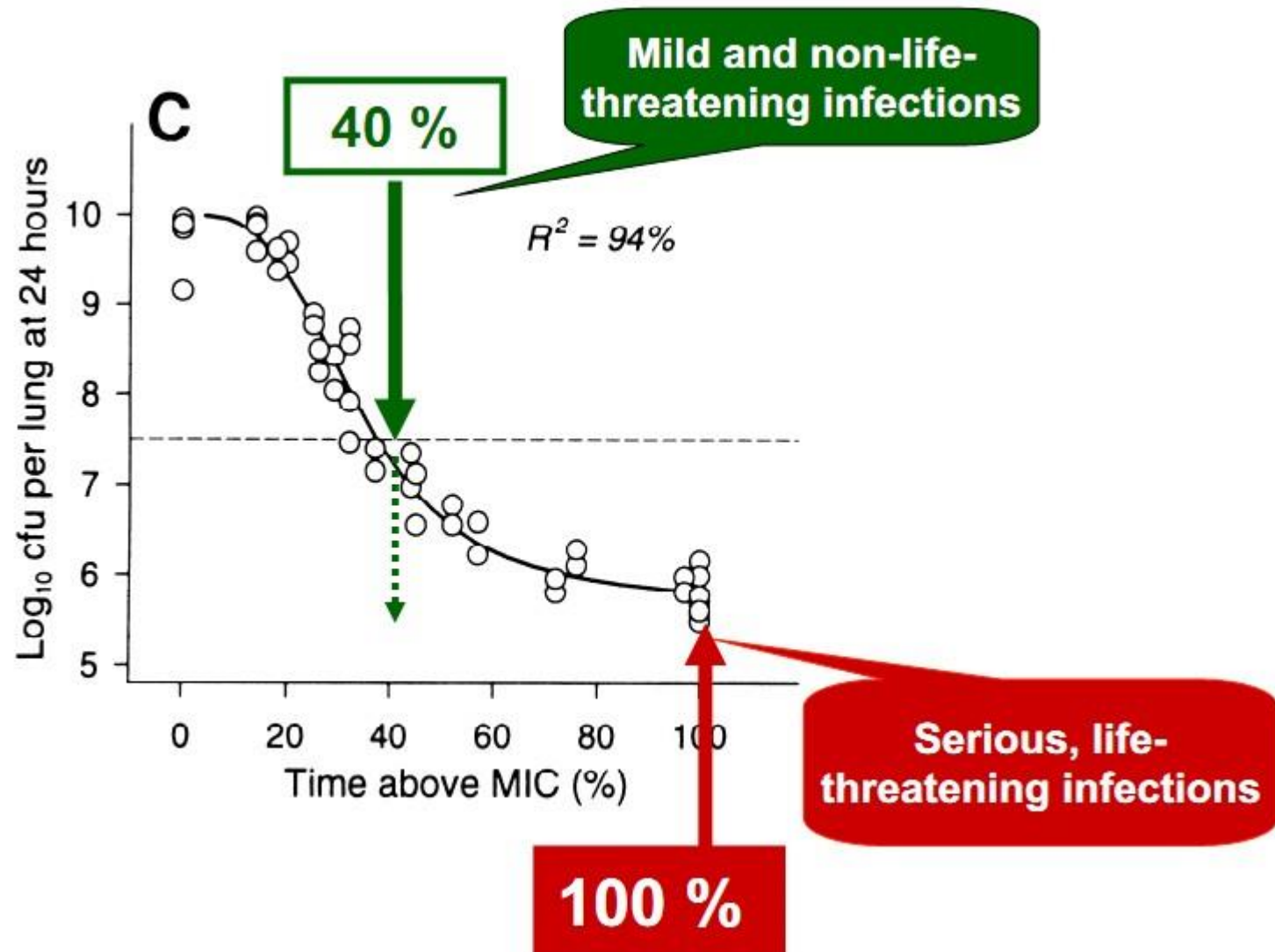
- Hội chẩn với chuyên gia vi sinh → đề nghị sử dụng Colistin 1T x 3 lần/ngày + Tienam 1g/3h x 3 lần/ngày thời gian tối thiểu 14 ngày

Hiệp đồng tác dụng với colistin/betalactam: cơ sở dược lý



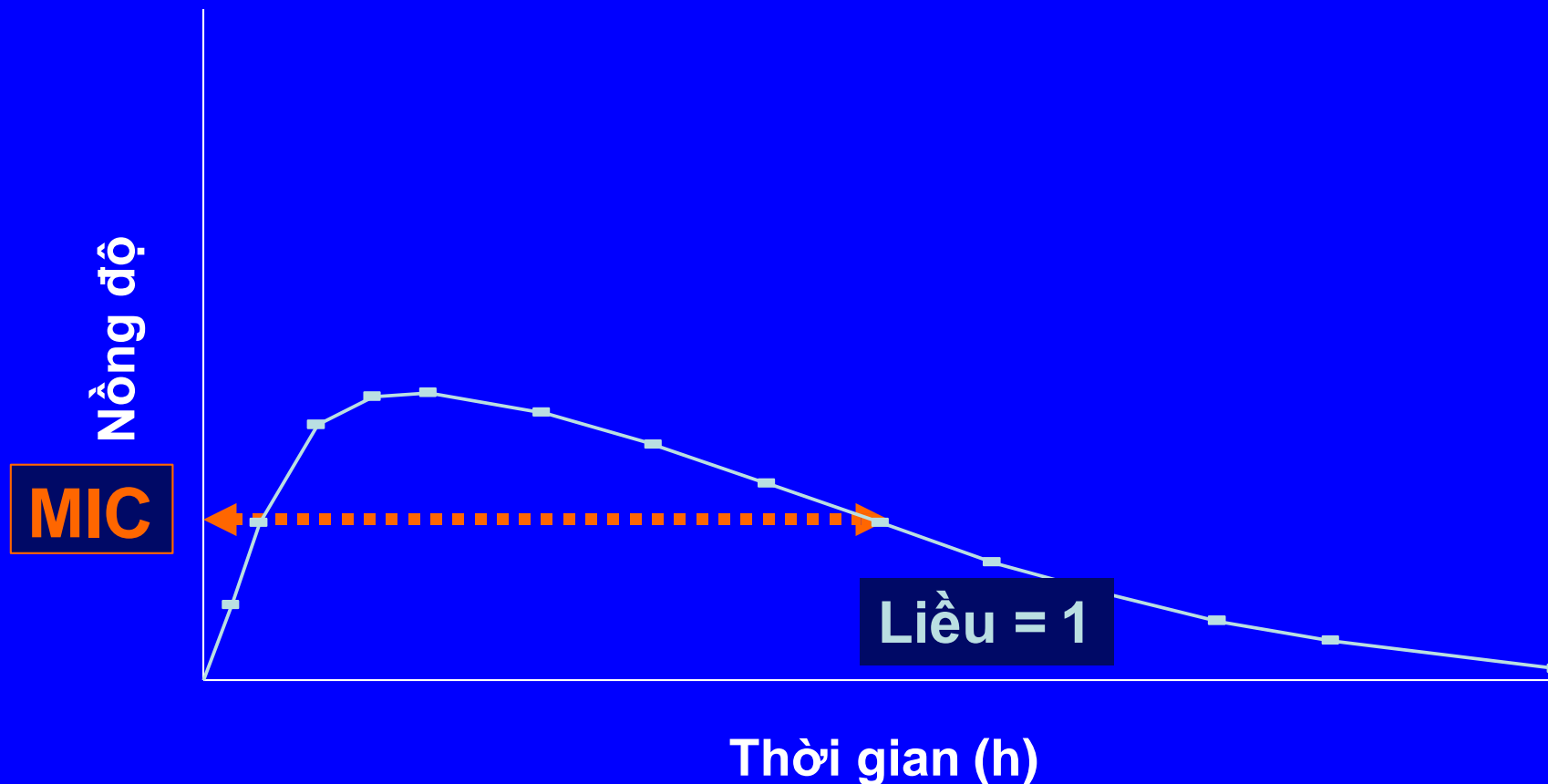
- Colistin phá vỡ lớp áo ngoài, beta-lactam ức chế tổng hợp vách tế bào vi khuẩn tạo điều kiện thuận lợi cho các kháng sinh khác tiếp cận đích tác dụng
- Nguyên tắc này thậm chí áp dụng cho cả trường hợp kháng sinh đã bị vi khuẩn đề kháng (do không thấm được qua màng hoặc di bơm tổng thuốc)

β -LACTAM: TỐI ĐA T>MIC ĐỂ DIỆT KHUẨN MẠNH NHẤT



Làm cách nào để tối ưu $T > MIC$?

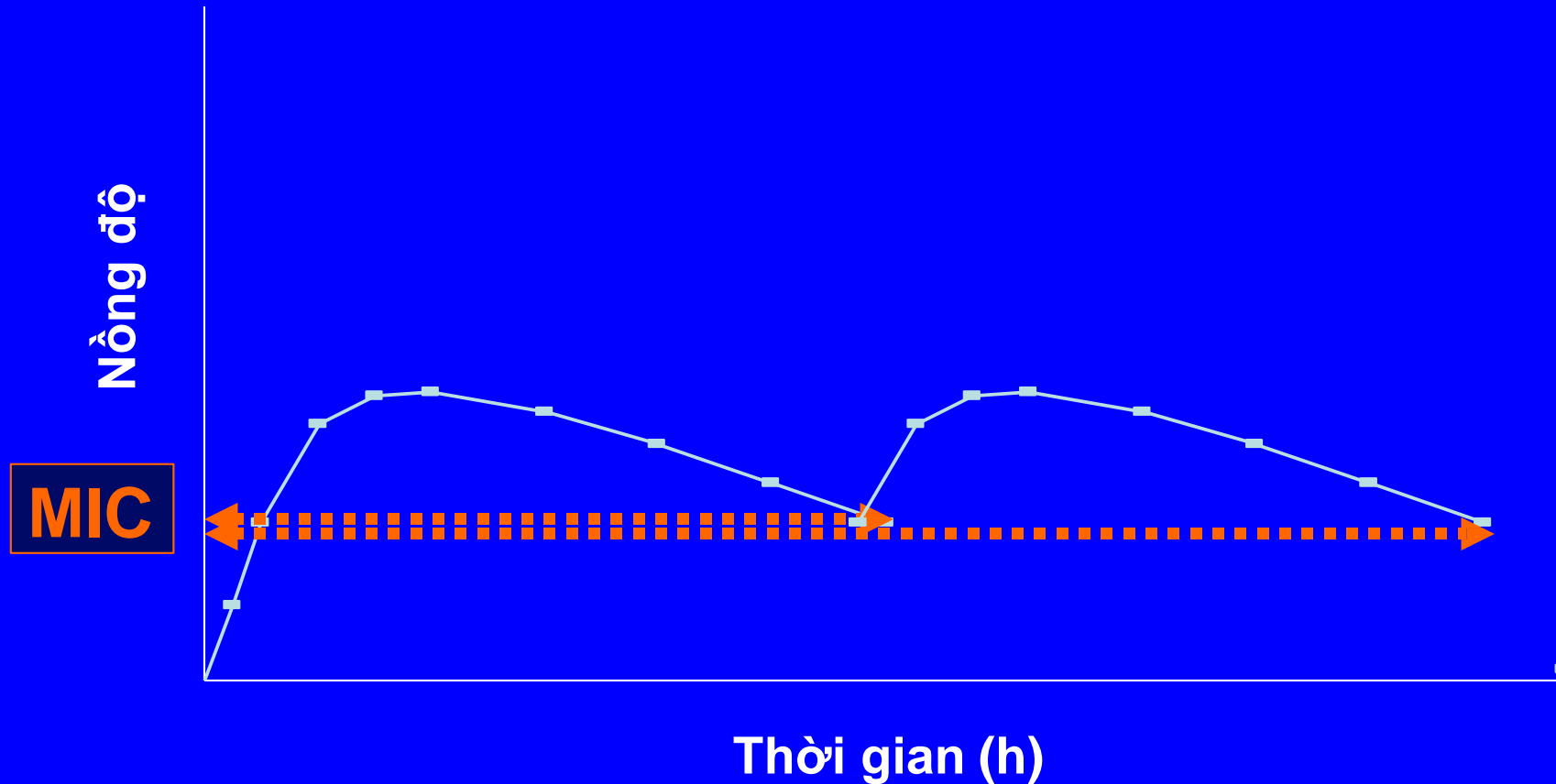
1. Tăng liều dùng 1 lần?



Jacob MR. Optimizing of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic characters.
Clin Microbiol Infect 2001; 7: 589-596

Làm cách nào để tối ưu $T > MIC$?

2. Tăng số lần đưa thuốc?



Jacob MR. Optimizing of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic characters. Clin Microbiol Infect 2001; 7: 589-596

Dosing for prolonged infusions of beta-lactams

	Creatinine clearance	Dose	Dosing interval	Infusion time
Piperacillin-tazobactam [¶]	>20 mL/min	3.375 or 4.5 g	Every 8 hours	4 hours
	≤20 mL/min or intermittent HD or PD	3.375 or 4.5 g	Every 12 hours	4 hours
	CRRT ^{¶¶}	3.375 or 4.5 g	Every 8 hours	4 hours
Meropenem ^Δ	≥50 mL/min	1 or 2 g	Every 8 hours	3 hours
	25 to 49 mL/min	1 or 2 g	Every 12 hours	3 hours
	10 to 24 mL/min	500 mg or 1 g	Every 12 hours	3 hours
	<10 mL/min or intermittent HD	500 mg or 1 g	Every 24 hours, given after HD	3 hours
	CRRT ^{¶¶}	1 or 2 g	Every 12 hours	3 hours
Cefepime [◊]	≥50 mL/min	2 g	Every 8 hours	4 hours
	30 to 49 mL/min	2 g	Every 12 hours	4 hours
	15 to 29 mL/min	1 g	Every 12 hours	4 hours
	<15 mL/min or intermittent HD	1 g	Every 24 hours	4 hours
	CRRT ^{¶¶}	2 g	Every 12 hours	4 hours
Imipenem [§]	>70	500 mg or 1 g	Every 6 hours	3 hours
	41 to 70	500 mg or 750 mg	Every 8 hours	3 hours
	21 to 40	250 or 500 mg	Every 6 hours	3 hours
	6 to 20 or intermittent HD or PD	250 or 500 mg	Every 12 hours	3 hours
	CRRT ^{¶¶}	500 mg	Every 6 hours	3 hours
Ceftolozane-tazobactam	>50 mL	1500 or 3000 mg	Every 8 hours	3 hours
	30 to 50 mL/min	750 or 1500 mg	Every 8 hours	3 hours
	15 to 29 mL/min	375 or 750 mg	Every 8 hours	3 hours
	<15 mL/min or intermittent HD	150 or 375 mg	Every 8 hours (start after loading dose)	3 hours
	CRRT ^{¶¶}	750 or 1500 mg	Every 8 hours	3 hours
Ceftazidime-avibactam	>50 mL/min	2.5 g	Every 8 hours	2 hours
	31 to 50 mL/min	1.25 g	Every 8 hours	2 hours
	16 to 30 mL/min	0.94 g	Every 12 hours	2 hours
	6 to 15 mL/min	0.94 g	Every 24 hours	2 hours
	<5 mL/min or intermittent HD	0.94 g	Every 48 hours, given after HD	2 hours
	CRRT ^{¶¶}	1.25 g	Every 8 hours	2 hours

The dosing recommendations reflect the opinion of UpToDate authors for adult patients with adequate intravenous access. The dosing strategies outlined may not be appropriate for all practice settings; they are based on pharmacodynamic models that use MIC distribution assumptions that may not match local patterns. Indications for use of extended infusions of beta-lactams are discussed in the dedicated topic on this issue. Separate calculators for estimation of creatinine clearance in conventional or International System of Units are available within UpToDate.

HD: hemodialysis; PD: peritoneal dialysis; CRRT: continuous renal replacement therapy; MIC: minimum inhibitory concentration; CVVHDF: continuous venovenous hemodiafiltration.

[¶] The higher dose of piperacillin-tazobactam (4.5 g) is used in certain situations, such as expected augmented drug clearance (as with critical illness or cystic fibrosis) or cases of infections with *Pseudomonas aeruginosa* that have MIC to piperacillin-tazobactam between 32 and 64 without a feasible alternative agent. This higher dose can also be used for empiric treatment in communities or institutions where the *P. aeruginosa* MICs to piperacillin-tazobactam range higher than 32.

^{¶¶} The recommendations for CRRT dosing are based off of CVVHDF with a flow rate of 1 liter per hour and minimal residual renal function.

^Δ The higher dose of meropenem is used in patients with infections of the central nervous system or other life-threatening infections such as necrotizing fasciitis.

[◊] Some studies have also used a 3-hour infusion time for cefepime.

[§] Imipenem is dosed by both weight and renal function. Dosing above is based on patient weight >70 kg.

- Diễn tiến BN bớt ho, đàm trong hơn, bớt khó thở, nhưng chán ăn, tiêu chảy, mệt mỏi hơn → nâng thể trạng, bù nước điện giải, theo dõi sát chức năng thận
- Sau một tuần kiểm tra lại BC 9.800/mm³, phổi bớt ràn nổ
- BN được điều trị 10 ngày → cấy đàm sạch khuẩn → ngưng kháng sinh ngày thứ 12
- BN tái khám bảo hiểm mỗi tháng, lâm sàng ổn định

Địa chỉ:

Chẩn đoán:

BS Chỉ định:

Giường: 7.3

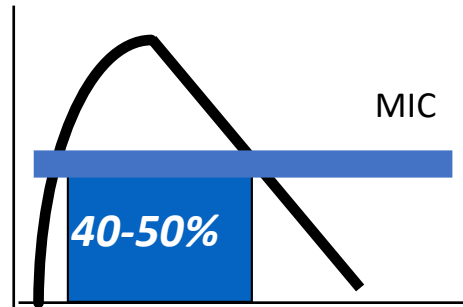
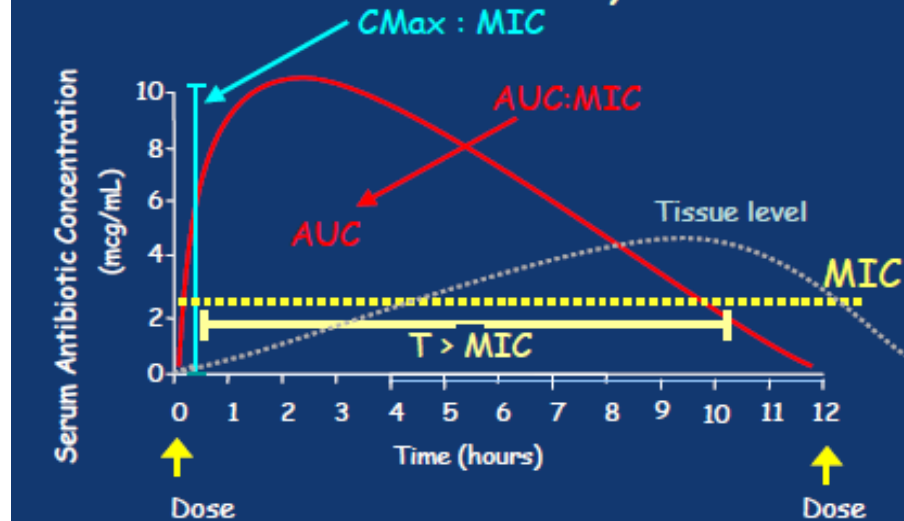
Số TT:

Mã tương đương	Tên xét nghiệm	Kết quả xét nghiệm	Trị số bình thường	Đơn vị	Máy XN
HUYẾT HỌC					
22.0121.1369	* Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi (bằng máy đếm laser)				Ruby_2
	WBC	9.8	(4.0 - 10)	K/μl	
	NEU	6.7	(1.2 - 7.0)	K/μl	
	LYM	1.5	(0.8 - 4.0)	K/μl	
	MONO	<u>1.1</u>	(0.0 - 0.8)	K/μl	
	EOS	0.4	(0.0 - 1.0)	K/μl	
	BASO	0	(0.0 - 0.1)	K/μl	
	NEU%	68.6	(30 - 70)	%N	
	LYM%	<u>15.1</u>	(20 - 40)	%L	
	MONO%	<u>11.4</u>	(0.0 - 8.0)	%M	
	EOS%	4.5	(0.0 - 10)	%E	
	BASO%	0.4	(0.0 - 2.0)	%B	
	RBC	4.17	(3.9 - 5.8)	M/μl	
	HGB	12.4	(12 - 16)	g/dl	
	HCT	37.7	(35 - 50)	%	
	MCV	90.5	(83 - 95)	fL	
	MCH	29.7	(26 - 32)	pg	
	MCHC	32.8	(31 - 36)	g/dl	
	PLT	294	(150 - 400)	K/μl	

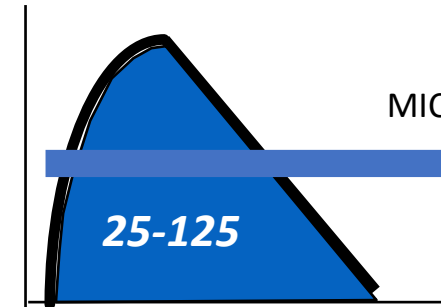
Định:		Chương: 7.3			
		Số TT:			
ong đương	Tên xét nghiệm	Kết quả xét nghiệm	Trị số bình thường	Đơn vị	Máy XN
HÓA MÁU					
166.1494	Định lượng Urê máu [Máu]	5.0	(2.9 - 8.9)	mmol/l	AU 680_1
051.1494	Định lượng Creatinin [Máu]	153.6	(53 - 120)	μmol/l	AU 680_1
058.1487	* Điện giải đồ (Na, K, Cl) [Máu]				
	Na	135.5	(135 - 145)	mmol/l	AU 680_1
	K	3.87	(3.5 - 4.7)	mmol/l	AU 680_1
	Cl	100.1	(97 - 107)	mmol/l	AU 680_1

- Tháng 05/2018 (sau đó 4 tháng), bệnh nhân nhập viện lại với chẩn đoán đợt cấp COPD, bội nhiễm (không có viêm phổi), cấy đàm định lượng *Haemophilus Influenzae*, betalactamase âm tính, nhạy với Cephalosporine thế hệ 2 và 3
- Điều trị Cefuroxime 1.5g x 3 lần/ngày sau 10 ngày cấy đàm sạch khuẩn, cải thiện lâm sàng và xuất viện
- Đến nay bệnh nhân vẫn ổn định, không nhập viện tái khám bảo hiểm định kỳ

Ngày trả KQ: 28 / 05 / 2017	
Yêu cầu xét nghiệm:	Vi khuẩn nhuộm soi Vi khuẩn nuôi cấy và định danh phương pháp thông thường Vi khuẩn kháng thuốc định tính (kháng sinh đồ)
PHƯƠNG PHÁP THỰC HIỆN	
<ul style="list-style-type: none">• Nhuộm Gram (Soi vi khuẩn) được thực hiện bằng phương pháp nhuộm <u>Gram</u> nhằm tìm kiếm vi khuẩn, vi nấm• Thực hiện nuôi cấy vi khuẩn gây bệnh bằng phương pháp thường quy• Thực hiện kháng sinh đồ từ vi khuẩn gây bệnh nuôi cấy được.	
KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM	
Kết quả khảo sát trực tiếp trên bệnh phẩm:	Tin cậy vừa: tế bào biểu mô > 10 và bạch cầu > 25 Tìm thấy trực khuẩn nhỏ Gram (-)
Kết quả định danh VK1:	<i>Haemophilus parainfluenzae</i>
Kết quả định lượng VK1:	2.3×10^5 cfu/ml
GHI CHÚ	
<ul style="list-style-type: none">• R: đề kháng; I: trung gian; S: nhạy cảm• β-lactamase (-): Vi khuẩn nhạy với Ampicillin và Cephalosporin các thế hệ	



- Penicillin
- Cephalosporin
- Erythromycin
- Clarithromycin



- Quinolone
- Aminoglycoside
- Azithromycin

Efficacy of higher concentrations of beta-lactams against penicillin-resistant pneumococci

More effective	Less effective
Penicillins	Penicillins
Penicillin, amoxicillin	Ticarcillin
Piperacillin	Cephalosporins
Cephalosporins	First generation
Second generation	Cefazolin, cephalexin
Cefuroxime	Second generation
Third generation	Cefaclor
Cefotaxime	Third generation
Ceftriaxone	Ceftazidime
Cefpodoxime	Cefixime
Fourth generation	
Cefepime	
Carbapenems	
Imipenem-cilastatin	

Recommended antimicrobial therapy for specific pathogens causing community-acquired pneumonia in adults		
Organism	Preferred antimicrobial(s)	Alternative antimicrobial(s)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
Penicillin nonresistant; MIC <2 microgram/mL	Penicillin G, amoxicillin	Macrolide, cephalosporins (oral [cefprozime, cefprozil, cefuroxime, cefdinir, cefditoren] or parenteral [cefuroxime, ceftriaxone, cefotaxime]), clindamycin, doxycycline, respiratory fluoroquinolone*
Penicillin resistant; MIC ≥2 microgram/mL	Agents chosen on the basis of susceptibility, including cefotaxime, ceftriaxone, fluoroquinolone	Vancomycin, linezolid, high-dose amoxicillin (3 g/day with penicillin MIC ≤4 microgram/mL)
<i>Haemophilus influenzae</i>		
Non-beta-lactamase producing	Amoxicillin	Fluoroquinolone, doxycycline, azithromycin, clarithromycin†
Beta-lactamase producing	Second- or third-generation cephalosporin, amoxicillin-clavulanate	Fluoroquinolone, doxycycline, azithromycin, clarithromycin†
<i>Mycoplasma pneumoniae/Chlamydophila pneumoniae</i>	Macrolide, a tetracycline	Fluoroquinolone
<i>Legionella</i> species	Fluoroquinolone, azithromycin	Doxycycline
<i>Chlamydophila psittaci</i>	A tetracycline	Macrolide
<i>Coxiella burnetii</i>	A tetracycline	Macrolide
<i>Francisella tularensis</i>	Doxycycline	Gentamicin, streptomycin
<i>Yersinia pestis</i>	Streptomycin, gentamicin	Doxycycline, fluoroquinolone
<i>Bacillus anthracis</i> (inhalation)	Ciprofloxacin, levofloxacin, doxycycline (usually with second agent)	Other fluoroquinolones; beta-lactam, if susceptible; rifampin; clindamycin; chloramphenicol
Enterobacteriaceae	Third-generation cephalosporin, carbapenem ^Δ (drug of choice if extended-spectrum beta-lactamase producer)	Beta-lactam/beta-lactamase inhibitor [◊] , fluoroquinolone
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Antipseudomonal beta-lactam [§] plus (ciprofloxacin or levofloxacin [‡] or aminoglycoside)	Aminoglycoside plus (ciprofloxacin or levofloxacin [‡])
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	Carbapenem, ceftazidime	Fluoroquinolone, TMP-SMX
<i>Acinetobacter</i> species	Carbapenem	Cephalosporin-aminoglycoside, ampicillin-sulbactam, colistin
<i>Staphylococcus aureus</i>		
Methicillin susceptible	Antistaphylococcal penicillin*	Cefazolin, clindamycin
Methicillin resistant	Vancomycin or linezolid	TMP-SMX
<i>Bordetella pertussis</i>	Macrolide	TMP-SMX
Anaerobe (aspiration)	Beta-lactam/beta-lactamase inhibitor [◊] , clindamycin	Carbapenem
Influenza virus	Refer to associated topic reviews [†]	
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Isoniazid plus rifampin plus ethambutol plus pyrazinamide	Depends on susceptibility pattern. Refer to associated topic reviews.
<i>Coccidioides</i> species	For uncomplicated infection in a normal host, no therapy generally recommended; for therapy, itraconazole, fluconazole.	Amphotericin B
Histoplasmosis	Itraconazole**	Amphotericin B**
Blastomycosis	Itraconazole**	Amphotericin B**

Choices should be modified on the basis of susceptibility test results and advice from local specialists. Refer to local references for appropriate doses.

Preferred agent may change over time due to changing resistance patterns and depends on many factors, including severity of illness. Refer to associated UpToDate topic reviews for updated and detailed treatment recommendations for each pathogen.

MIC: minimum inhibitory concentration; ATS: American Thoracic Society; CDC: United States Centers for Disease Control and Prevention; IDSA: Infectious Diseases Society of America; TMP-SMX: trimethoprim-sulfamethoxazole.

* Levofloxacin, moxifloxacin, gemifloxacin (not a first-line choice for penicillin susceptible strains); ciprofloxacin is appropriate for *Legionella* and most gram-negative bacilli (including *H. influenzae*).

† Azithromycin is more active in vitro than clarithromycin for *H. influenzae*.

Δ Imipenem-cilastatin, meropenem, ertapenem.

◊ Piperacillin-tazobactam for gram-negative bacilli, ticarcillin-clavulanate, ampicillin-sulbactam, or amoxicillin-clavulanate.

§ Ticarcillin, piperacillin, ceftazidime, cefepime, aztreonam, imipenem, meropenem.

‡ 750 mg daily.

‡ Nafcillin, oxacillin, flucloxacillin.

† Choice of antiviral regimen depends on type of influenza virus and expected resistance pattern. (Refer to the UpToDate topic on antiviral drugs for the treatment of influenza in adults.)

** Preferred agent depends on severity of illness. Refer to associated UpToDate topic reviews for full discussions.

Table 1. MIC breakpoints (mg/L) used for *S. pneumoniae* and *H. influenzae* isolates

Antimicrobial	Breakpoints [S/I/R (mg/L)]				MIC (mg/L) (S only) PK/PD
	<i>S. pneumoniae</i>		<i>H. influenzae</i>		
	CLSI	EUCAST	CLSI	EUCAST	
Amoxicillin/clavulanic acid ^a	≤2/4/≥8	NA	≤4/-/≥8	≤2/-/≥4	≤2 (≤4)
Ampicillin	NT	NT	≤1/2/≥4	≤1/-/≥2	NA
Azithromycin ^b	≤4/8/≥16	NA	≤8/-/-	NA	NA
Cefaclor	≤1/2/≥4	≤0.03/0.06–0.5/≥1	≤8/16/≥32	≤0.5/-/≥1	≤0.5
Cefuroxime ^c	≤1/2/≥4	≤0.25/0.5/≥1	≤4/8/≥16	≤0.12/0.25–1/≥2	≤1
Clarithromycin ^b	NT	NT	≤16/32/≥64	NA	NA
Ofloxacin	≤2/4/≥8	≤0.12/0.25–4/≥8	NT	NT	NA
Penicillin (iv non-meningitis)	≤2/4/≥8	see note ^d	NT	NT	NA
Penicillin (oral)	≤0.06/0.12–1/≥2	≤0.06/0.12–2/≥4	NA	NA	NA
Vancomycin	≤1/-/-	NA	NT	NT	NA

S, susceptible; I, intermediate; R, resistant; NT, not tested; NA, not applicable.

^aAmoxicillin/clavulanic acid was tested at a 2:1 amoxicillin to clavulanic acid ratio; breakpoints are expressed as the amoxicillin component. PK/PD breakpoints based on high dose (4 g of amoxicillin with 250 mg of clavulanate per day for adults) are shown in parentheses, which is the same as CLSI for *H. influenzae* and one dilution higher for *S. pneumoniae*.

^bbioMérieux Etest[®] breakpoints for incubation in CO₂ used for macrolides.

^cBreakpoints used are for cefuroxime axetil.

^dEUCAST do not give iv breakpoints but dose-specific susceptible breakpoints are noted for pneumonia: 1.2 g×4 (MIC ≤0.5 mg/L=susceptible), 1.2 g×6 or 2.4 g×4 (MIC ≤1 mg/L=susceptible) and 2.4 g×6 (MIC ≤2 mg/L=susceptible).

Với vi khuẩn còn nhạy cảm với $MIC \leq 4 \mu\text{g/ml}$
thì liều cefuroxime 750mg IV mỗi 8h là đủ để diệt khuẩn

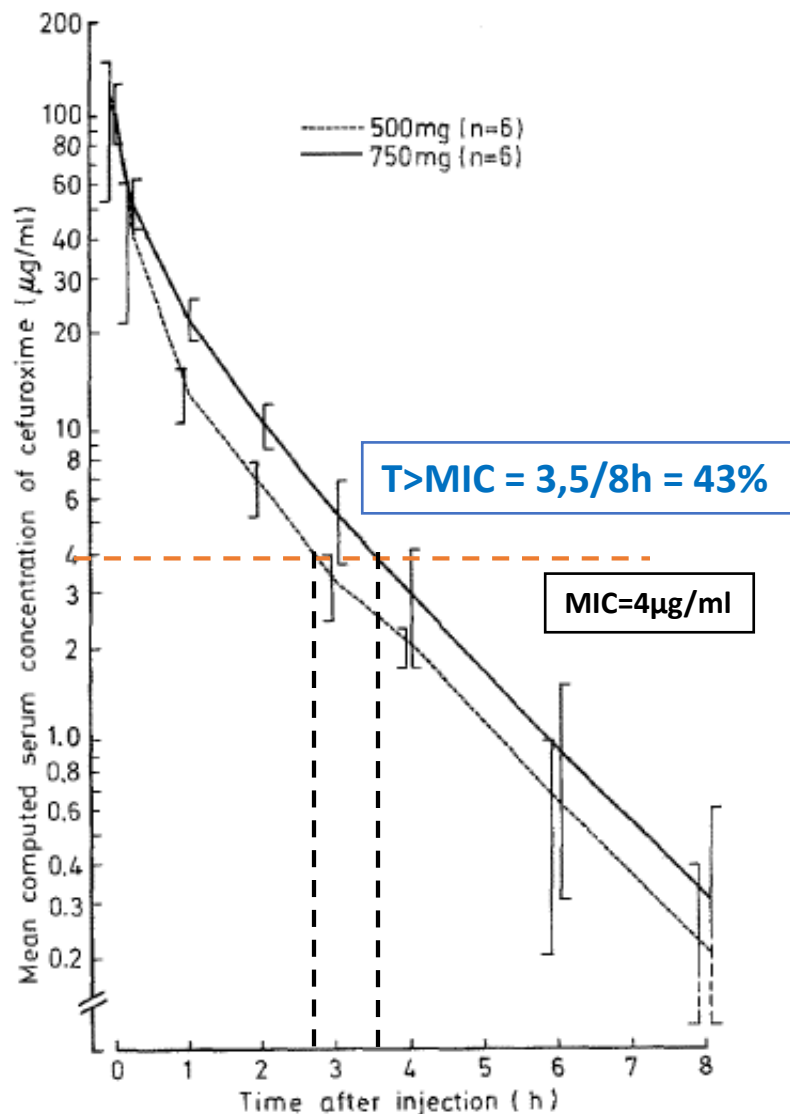


Table 2. 750 mg cefuroxime: serum levels after a bolus intravenous injection

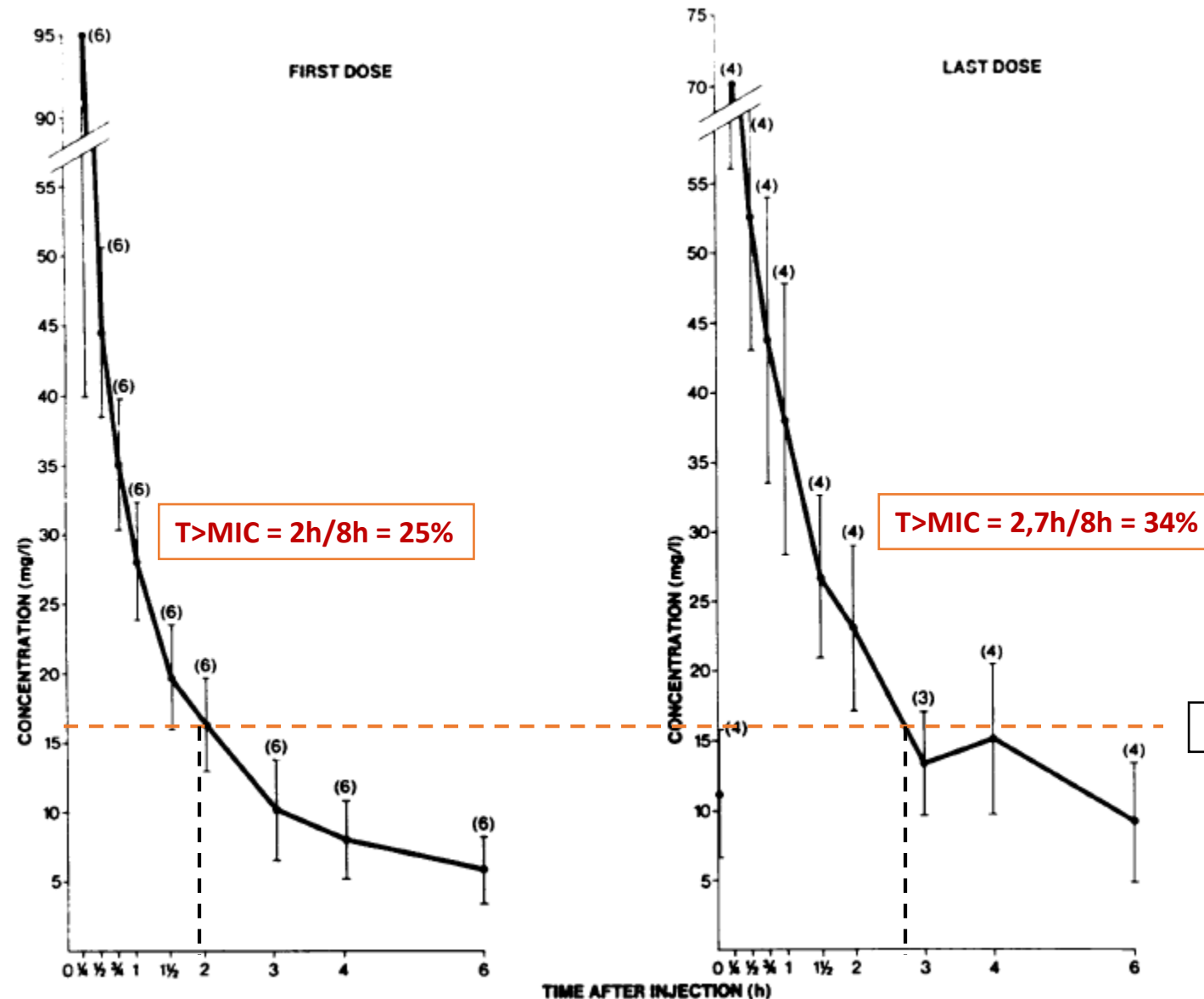
Subject No.	Dose (mg/kg)	Serum concentrations ($\mu\text{g/ml}$) at various times (h) after injection						
		$1/4$	1	2	3	4	6	8
1	8.7	40.0	17.5	8.3	4.2	2.7	1.0	0.3
2	10.4	50.0	31.5	9.5	6.0	3.2	0.9	0.3
3	10.7	47.0	21.8	10.3	N.S.	4.5	1.2	0.6
4	8.2	57.5	24.8	8.8	5.8	3.1	1.1	0.5
5	13.4	69.0	26.8	13.0	8.2	5.0	1.8	0.8
6	12.7	52.0	21.3	8.3	4.1	2.5	1.0	0.3
Mean	10.7	52.6	24.0	9.7	5.7	3.5	1.2	0.5
S.D.	1.9	9.9	4.9	1.8	1.7	1.0	0.3	0.2

N.S. = No specimen

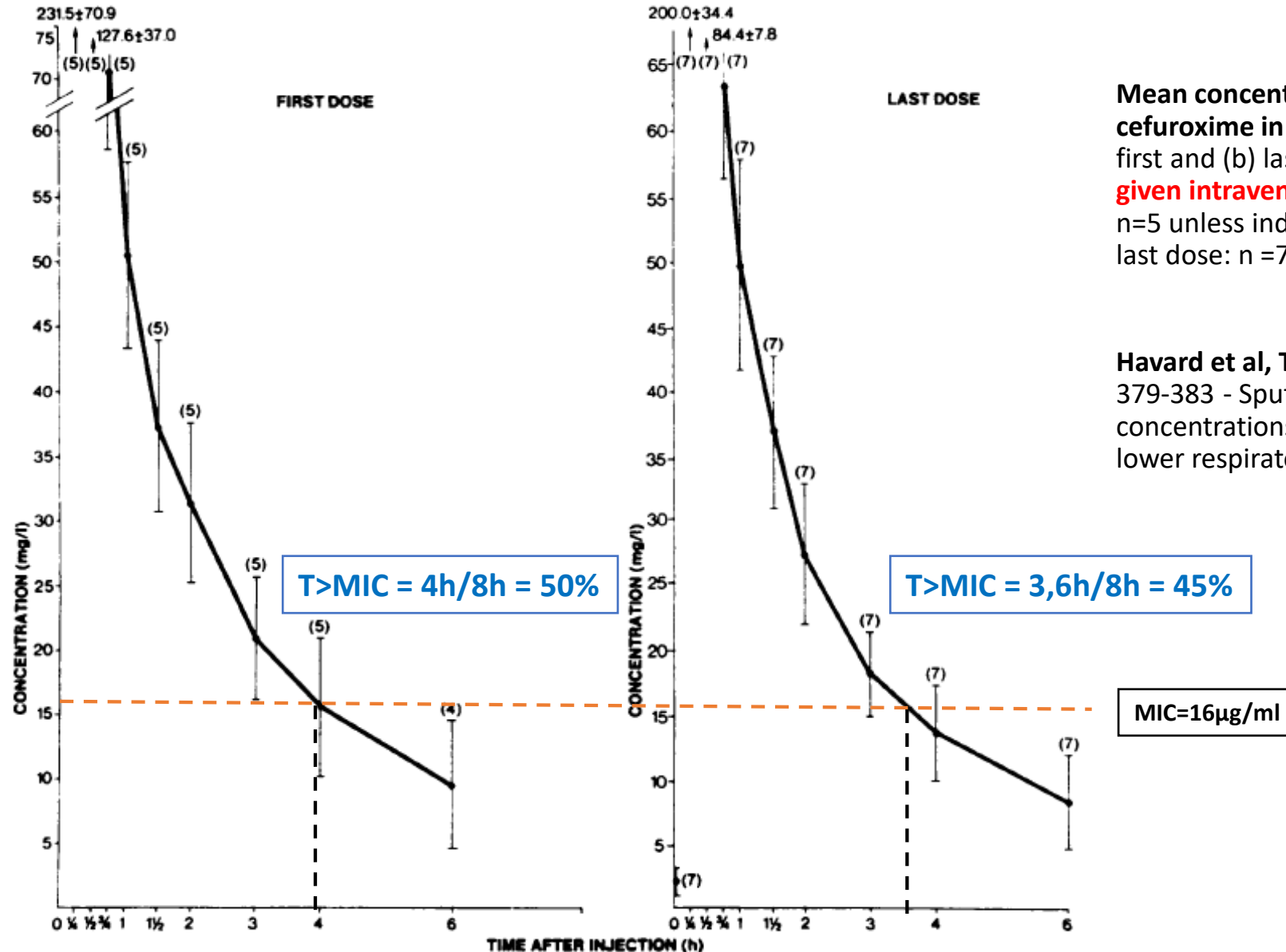
Gower et al 1977 - The Pharmacokinetics of Cefuroxime After Intravenous Injection - European Journal of Clinical Pharmacology

Liều Cefuroxime IV 500mg chưa được phê duyệt bởi Bộ Y Tế tại Việt Nam

Tuy nhiên, với vi khuẩn đề kháng (ví dụ H.influenza có MIC $\geq 16 \mu\text{g/ml}$) thì $T > \text{MIC}$ của liều Cefuroxime 750mg IV mỗi 8h không đủ để diệt khuẩn



**Khi đó, cần dùng liều Cefuroxime 1,5mg IV mỗi 8h
để đạt được T>MIC trên 40% để tiêu diệt khuẩn**



Mean concentrations (± 1 SEM) of cefuroxime in the serum after (a) first and (b) last dose **of 1,5 g given intravenously** (first dose: n=5 unless indicated otherwise; last dose: n=7).

Havard et al, Thorax, 1980, 35, 379-383 - Sputum and blood concentrations of cefuroxime in lower respiratory tract infection

Guideline

Clinical Practice Guideline (Update): Adult Sinusitis

Richard M. Rosenfeld, MD, MPH¹, Jay F. Piccirillo, MD²,
Sujana S. Chandrasekhar, MD³, Itzhak Brook, MD, MSc⁴,
Kaparaboyana Ashok Kumar, MD, FRCS⁵, Maggie Kramper, RN, FNP⁶,
Richard R. Orlandi, MD⁷, James N. Palmer, MD⁸, Zara M. Patel, MD⁹,
Anju Peters, MD¹⁰, Sandra A. Walsh¹¹, and Maureen D. Corrigan¹²

Sponsorships or competing interests that may be relevant to content are
disclosed at the end of this article.

prescribe initial antibiotic therapy for adults with uncomplicated
ABRS; (2) should prescribe amoxicillin with or without clavula-
nate as first-line therapy for 5 to 10 days (if a decision is made to



Otolaryngology-
Head and Neck Surgery
2015, Vol. 152(25) S1-S39
© American Academy of
Otolaryngology-Head and Neck
Surgery Foundation 2015
Reprints and permission:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/0194599815572097
http://otojournal.org
SAGE

Clinical Infectious Diseases Advance Access published March 20, 2012

IDSA GUIDELINES

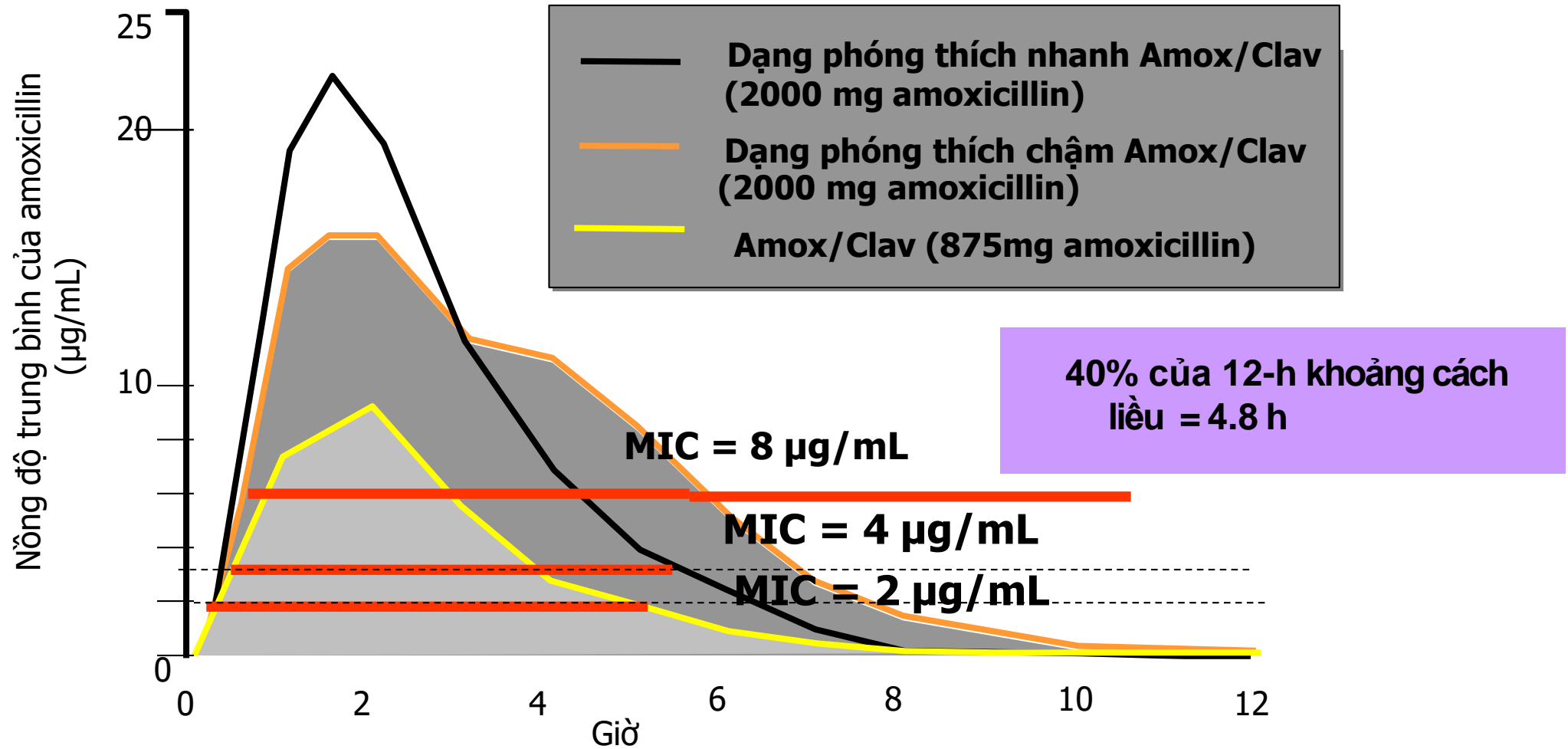
IDSA Clinical Practice Guideline for Acute Bacterial Rhinosinusitis in Children and Adults

Anthony W. Chow,¹ Michael S. Benninger,² Itzhak Brook,³ Jan L. Brozek,^{4,5} Ellie J. C. Goldstein,^{6,7} Lauri A. Hicks,⁸
George A. Pankey,⁹ Mitchel Seleznick,¹⁰ Gregory Vulturo,¹¹ Ellen R. Wald,¹² and Thomas M. File Jr^{13,14}

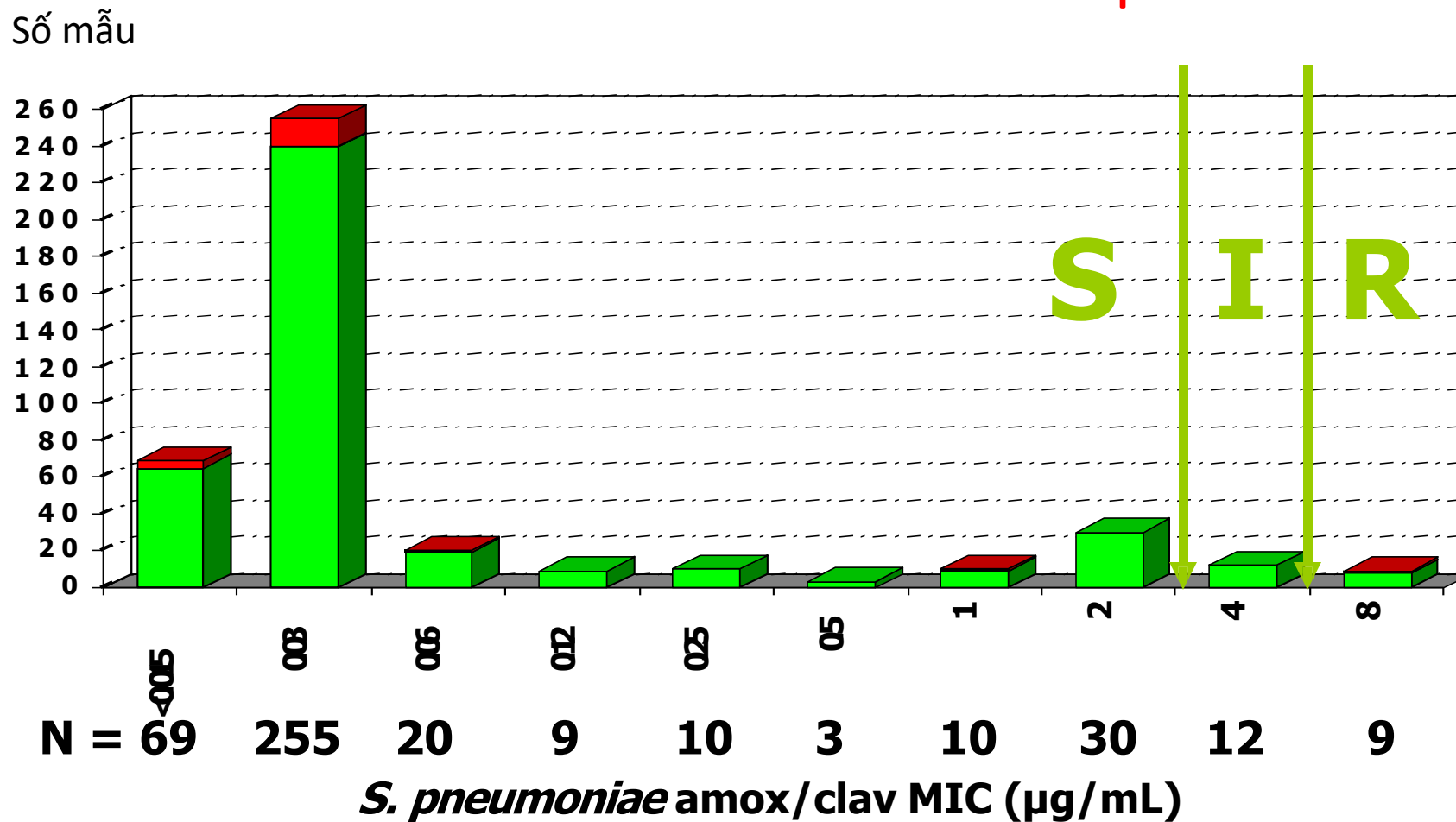
¹Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, Canada; ²Otolaryngology, The Head and Neck
Institute, Cleveland Clinic, Ohio; ³Department of Pediatrics, Georgetown University School of Medicine, Washington, D.C.; ⁴Department of Clinical
Epidemiology and Biostatistics and ⁵Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada; ⁶Department of Medicine, David
Geffen School of Medicine at the University of California, Los Angeles; ⁷R. M. Alden Research Laboratory, Santa Monica, California; ⁸National Center
for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; ⁹Department of Infectious Disease
Research, Ochsner Clinic Foundation, New Orleans, Louisiana; ¹⁰Division of General Internal Medicine, University of South Florida College of
Medicine, Tampa; ¹¹Department of Emergency Medicine, University of Massachusetts, Worcester; ¹²Department of Pediatrics, University of
Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison; ¹³Department of Infectious Diseases, Northeast Ohio Medical University, Rootstown; and
¹⁴Summa Health System, Akron, Ohio

- **Bệnh nhân có nguy cơ đề kháng cao** – sử dụng liều cao amoxicillin-clavulanate (2 g uống ngày hai lần) [4,5].
- **Đó là những bệnh nhân:**
 - Sống trong những vùng có có tỉ lệ *S. pneumonia* đề kháng với Penicillin trên 10% .
 - Tuổi ≥65 .
 - Nhập viện dưới 5 ngày trước đó.
 - Sử dụng kháng sinh một tháng trước đó.
 - Suy giảm miễn dịch .
 - Nhiều bệnh đồng phối hợp (Ví dụ ĐTĐ hay tim mạch, bệnh gan hay bệnh thận)
 - Nhiễm trùng nặng (Ví dụ nhiệt độ ≥39°C, nguy cơ bị tạo thành ổ áp xe

Dạng phóng thích kéo dài amoxicillin-clavulanate (2000 mg amoxicillin /liều) so với dạng phóng thích tức thì amoxicillin-clavulanate (875 and 2000 mg amoxicillin /liều)



Thành công diệt khuẩn trên lâm sàng của Amox/Clav trên MIC của *Streptococcus pneumoniae*: Trong các bệnh lý nhiễm khuẩn hô hấp



Thành công trên lâm sàng về VK học
Thất bại trên lâm sàng về vi khuẩn học

GSK data

XIN CẢM ƠN