



Bài Tổng quan

Tổng quan các mô hình dược động học quần thể của sulbactam và ampicillin-sulbactam trên bệnh nhân người lớn

Hoàng Hải Linh¹, Lê Hoàng Trung², Vũ Đình Hòa¹, Nguyễn Hoàng Anh^{1,2}, Nguyễn Tú Anh³, Phạm Hồng Nhung⁴, Nguyễn Thị Cúc^{1,*}

¹ Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc, Trường Đại học Dược Hà Nội, 13-15 Lê Thánh Tông, Cửa Nam, Hà Nội, Việt Nam

² Đơn vị Dược lâm sàng & Thông tin thuốc, Khoa Dược, Bệnh viện Bạch Mai, 78 Giải Phóng, Kim Liên, Hà Nội, Việt Nam

³ Trung tâm Hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai, 78 Giải Phóng, Kim Liên, Hà Nội, Việt Nam

⁴ Khoa Vi sinh, Bệnh viện Bạch Mai, 78 Giải Phóng, Kim Liên, Hà Nội, Việt Nam

* Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Cúc, Email: cucnt@hup.edu.vn

THÔNG TIN CHUNG

Ngày gửi bài: 12/12/2025

Ngày nhận bản sửa: 07/4/2026

Ngày chấp nhận đăng: 16/4/2026

Từ khoá

Culbactam, Sulbactam

Ampicillin-sulbactam

Dược động học quần thể

PopPK

TÓM TẮT

Mục tiêu tổng quan các mô hình dược động học quần thể của sulbactam và ampicillin-sulbactam trên bệnh nhân người lớn với các chỉ định khác nhau, đồng thời đánh giá ảnh hưởng của các yếu tố dự đoán lên biểu đồ nồng độ sulbactam theo thời gian thông qua mô phỏng. Nghiên cứu thực hiện tìm kiếm trên cơ sở dữ liệu PubMed và Cochrane đến tháng 09/2025 và thu được 7 nghiên cứu đủ tiêu chuẩn. Trong đó 2 nghiên cứu phân tích dược động học cho sulbactam đơn độc và 5 nghiên cứu phân tích đồng thời cho cả ampicillin và sulbactam. Hầu hết các mô hình tuân theo dược động học 2 ngăn, ngoại trừ 3 nghiên cứu trên bệnh nhân dự phòng phẫu thuật mô tả thêm sự phân bố thuốc vào ngăn thứ 3 tại cơ quan đích. Giá trị độ thanh thải điển hình của quần thể từ 5,58-11,03 L/h cho ampicillin và 2,27-10,5 L/h cho sulbactam. Thể tích phân bố ngăn trung tâm lần lượt từ 7,8-12,7 L và 8,96-15,4 L đối với ampicillin và sulbactam. Độ thanh thải creatinin là yếu tố ảnh hưởng phổ biến đến dược động học của thuốc và nhất quán trong các nghiên cứu. Các yếu tố còn lại như tuổi, hemoglobin, suy tim, diện tích bề mặt cơ thể, cân nặng và creatinin huyết thanh chỉ được ghi nhận trong mỗi nghiên cứu đơn lẻ. Mô phỏng dược động học bước đầu gợi ý việc tối ưu hóa liều sulbactam nên cân nhắc theo chức năng thận và có thể phân tầng trên cả nhóm người cao tuổi (> 65 tuổi) và bệnh lý nền suy tim.

ABSTRACT

This review aimed to comprehensively summarize published population pharmacokinetic (popPK) models for sulbactam and the ampicillin-sulbactam combination in adult patients across various clinical indications, and to

* Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Cúc, Email: cucnt@hup.edu.vn

<http://doi.org/10.59882/1859-364X/379>

evaluate the impact of identified covariates on sulbactam concentration-time profiles using deterministic simulations. A systematic search of the PubMed and Cochrane databases from inception to September 2025 identified seven eligible popPK studies. Among those, two models characterized sulbactam pharmacokinetics alone, whereas five simultaneously described the pharmacokinetics of both ampicillin and sulbactam. All models utilized a two-compartment structure, except three studies conducted in surgical patients receiving prophylaxis incorporated a third compartment to describe drug distribution adequately. Typical clearance estimates ranged from 5.58 to 11.03 L/h for ampicillin and from 2.27 to 10.5 L/h for sulbactam. Reported central volumes of distribution were 7.8-12.7 L for ampicillin and 8.96-15.4 L for sulbactam. Creatinine clearance was the most commonly covariate influencing PK variability. Other covariates - such as age, haemoglobin, heart failure, body surface area, weight, and serum creatinine - were each reported in only a single study. Deterministic simulation findings suggested that sulbactam dose optimization should consider renal function and may require additional stratification for elderly patients (> 65 years) and individuals with comorbid conditions such as heart failure.

Đặt vấn đề

Trong những năm gần đây, *Acinetobacter baumannii* từ một vi khuẩn gây bệnh cơ hội đã trở thành mầm bệnh “báo động đỏ” đe dọa đến sức khỏe cộng đồng toàn thế giới do khả năng gây ra các nhiễm trùng nặng và nguy cơ kháng thuốc cao đáng quan ngại [1, 2]. Tỷ lệ tử vong do nhiễm trùng *A. baumannii* ở bệnh nhân viêm phổi liên quan đến thở máy là 45-70%, nhiễm trùng huyết 34-39,5% [3, 4]. Ngoài các yếu tố độc lực, khả năng đề kháng kháng sinh, đặc biệt là kháng carbapenem đã biến *A. baumannii* trở thành một trong những căn nguyên nhiễm khuẩn khó điều trị nhất hiện nay.

Từ năm 2022, Hiệp hội bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (IDSA) đã đưa ra khuyến cáo sử dụng phác đồ chứa sulbactam là một giải pháp trong điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn này [5, 6]. Tuy nhiên sulbactam không phổ biến với dạng chế phẩm đơn độc một thành phần, hiện nay phác đồ phối hợp ampicillin-sulbactam với kháng sinh khác được sử dụng phổ biến dựa trên các dữ liệu lâm sàng. Trong nghiên cứu đánh giá hiệu quả của ampicillin-sulbactam (16/8 g/ngày) phối hợp colistin trên bệnh nhân nặng viêm phổi, tỷ lệ tử vong quan sát được trong vòng 28 ngày thấp hơn (50% và 63%) và đáp ứng lâm sàng trong vòng 15 ngày vượt trội hơn (70% và 15,8%) so với nhóm sử dụng colistin đơn trị [7]. Đối với phác đồ ampicillin-sulbactam liều cao (18/9 g/ngày) trên bệnh nhân viêm phổi do *A. baumannii* đa kháng, hiệu quả thành công về mặt lâm sàng và vi sinh đạt

được ở 61,5% bệnh nhân sau khi điều trị tới đa 10 ngày [8]. Điều này càng nhấn mạnh tầm quan trọng của phác đồ chứa sulbactam cũng như chế độ liều kháng sinh này trên thực hành lâm sàng.

Trên thực tế, việc tối ưu hóa liều kháng sinh có thể thực hiện dựa trên các dữ liệu dược động học sẵn có. Mô hình dược động học quần thể (popPK) sẽ cho phép ước tính các thông số dược động học thiết yếu và xác định yếu tố ảnh hưởng đặc hiệu về bệnh nhân cũng như can thiệp điều trị đến sự biến thiên của các thông số. Trên cơ sở đó cung cấp thông tin tối đa cho chiến lược cá thể hóa liều dùng, nhằm nâng cao khả năng đạt đích dược động học/dược lực học (PK/PD), từ đó góp phần tối ưu hiệu quả và an toàn [9, 10]. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu popPK thực hiện với sulbactam cũng như ampicillin-sulbactam. Mục tiêu của tổng quan này là cung cấp bản tóm tắt toàn diện về các mô hình popPK sulbactam đã công bố. Trong đó phân tích sự khác biệt giữa các quần thể nghiên cứu, thiết kế nghiên cứu và đặc điểm mô hình, bao gồm các thông số và yếu tố ảnh hưởng quan trọng có liên quan đến mục đích tối ưu hóa liều trong thực hành lâm sàng ở các giai đoạn tiếp theo.

Phương pháp nghiên cứu

Quá trình xây dựng đề cương tổng quan hệ thống, bao gồm chiến lược tìm kiếm, rà soát, sàng lọc, đánh giá chất lượng và trích xuất thông tin từ các nghiên cứu được thực hiện bởi một thành viên trong nhóm nghiên cứu, sau đó

tiến hành trao đổi và thảo luận với tất cả các thành viên còn lại để đảm bảo sự thống nhất trước khi thực hiện tổng quan. Việc tìm kiếm và sàng lọc các nghiên cứu được tiến hành song song và độc lập bởi hai thành viên trong nhóm nghiên cứu. Các bất đồng trong quá trình sàng lọc được trao đổi với một thành viên cấp cao hơn để đạt sự đồng thuận cuối cùng. Việc trích xuất thông tin vào bảng thu thập dữ liệu và đánh giá chất lượng nghiên cứu cũng được tiến hành tương tự.

Chiến lược tìm kiếm và lựa chọn tài liệu

Sử dụng các từ khóa liên quan đến thuốc và dược động học quần thể như "sulbactam", "ampicillin" AND "sulbactam", "population pharmacokinetic" và bổ sung các từ cùng trường nghĩa. Tiến hành tìm kiếm các từ khóa trong tiêu đề, bản tóm tắt của các nghiên cứu kết hợp với MeSH Terms trong cơ sở dữ liệu PubMed và Cochrane đến hết tháng 09/2025 nhằm lựa chọn các nghiên cứu xây dựng mô hình popPK sulbactam và ampicillin-sulbactam với câu lệnh như sau:

Với cơ sở dữ liệu PubMed:

("sulbactam"[MeSH Terms] OR "sulbactam" [Title/Abstract] OR ("ampicillin" [Title/Abstract] AND "sulbactam" [Title/Abstract])) AND ("sulbactam/ pharmacokinetics" [MeSH Terms] OR "pharmacokinetics" [MeSH Terms] OR "pharmacokinetic*" [Title/Abstract] OR "population pharmacokinetic" [Title/Abstract] OR "pharmacokinetic model" [Title/Abstract] OR "popPK" [Title/Abstract] OR "pop PK" [Title/Abstract] OR "PPK" [Title/Abstract] OR "PK" [Title/Abstract] OR "PKPD" [Title/Abstract] OR "pharmacometrics" [Title/Abstract] OR "nonlinear mixed effect model" [Title/Abstract] OR "NONMEM" [Title/Abstract] OR "Monolix" [Title/Abstract]).

Với cơ sở dữ liệu Cochrane:

([mh "Sulbactam"] OR "sulbactam":ti,ab,kw OR ("ampicillin":ti,ab,kw AND "sulbactam":ti,ab,kw)) AND ([mh "Pharmacokinetics"] OR "pharmacokinetic":ti,ab,kw OR "population pharmacokinetic":ti,ab,kw OR "pharmacokinetic model":ti,ab,kw OR "popPK":ti,ab,kw OR "pop

PK":ti,ab,kw OR "PPK":ti,ab,kw OR "PK":ti,ab,kw OR "PKPD":ti,ab,kw OR "pharmacometrics":ti,ab,kw OR "nonlinear mixed effect model":ti,ab,kw OR "NONMEM":ti,ab,kw OR "Monolix":ti,ab,kw).

Sau đó rà soát tiêu đề, bản tóm tắt và toàn văn của các nghiên cứu để lựa chọn bài báo đưa vào tổng quan. Tiêu chuẩn lựa chọn: (i) nghiên cứu dược động học theo tiếp cận quần thể của sulbactam và ampicillin-sulbactam trên người lớn với các chỉ định khác nhau. Tiêu chuẩn loại trừ: (i) các bài báo công bố dạng tổng quan, tham luận, thông báo, sách tham khảo (review, letters, editorials, v.v), (ii) nghiên cứu thuốc không phải chế phẩm sulbactam một thành phần hoặc chế phẩm phối hợp không phải ampicillin-sulbactam (VD: cefoperazon-sulbactam). Các bài báo tổng quan về dược động học, tối ưu hóa liều dựa trên phân tích PK/PD được tiến hành rà soát tài liệu tham khảo, nguồn dữ liệu dược động học sử dụng trong nghiên cứu để tiếp tục bổ sung bài báo đủ điều kiện vào trình bày.

Trích xuất thông tin và tổng hợp kết quả

Dữ liệu trích xuất từ các nghiên cứu bao gồm: tác giả chính (năm công bố), quốc gia; đặc điểm quần thể nghiên cứu (cỡ mẫu, tuổi, cân nặng, giới tính, chức năng thận, đối tượng bệnh nhân/đặc điểm nhiễm khuẩn); đặc điểm sử dụng sulbactam (chế phẩm, chế độ liều, chiến lược lấy mẫu dược động học, phương pháp định lượng nồng độ); phương pháp xây dựng mô hình dược động học (phần mềm xây dựng, thuật toán ước tính, các yếu tố ảnh hưởng được khảo sát, các yếu tố ảnh hưởng được xác định, phương pháp thẩm định nội mô hình) và đặc điểm mô hình cuối cùng (số ngăn, các thông số cố định của quần thể, thông số ảnh hưởng ngẫu nhiên bao gồm biến thiên giữa các cá thể (IIV), sai số dự đoán (RUV), phương trình biểu diễn mối quan hệ giữa thông số với yếu tố ảnh hưởng); mục tiêu PK/PD và chế độ liều khảo sát trong mô phỏng (nếu có).

Đánh giá chất lượng các nghiên cứu lựa chọn

Hiện nay chưa có bộ tiêu chí đánh giá

chuyên biệt cho các nghiên cứu xây dựng mô hình dược động học quần thể. Trong tổng quan này, nhóm nghiên cứu thực hiện đánh giá chất lượng các nghiên cứu lựa chọn theo bộ công cụ Quality Assessment Tool for Case Series Studies của Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ (NIHLBI tool) [11]. Đây là bộ tiêu chí đánh giá chất lượng phù hợp với nghiên cứu quan sát đã được áp dụng trong một số tổng quan hệ thống về mô hình popPK [12]. Bên cạnh đó, nhóm nghiên cứu cũng đánh giá chất lượng các nghiên cứu theo bộ tiêu chí đề xuất bởi Poornachandran và cộng sự (2025) [13], thông qua tổng hợp các tiêu chí chuyên biệt khi trình bày nghiên cứu dược động học lâm sàng [14] và dược động học/dược lực học quần thể [15].

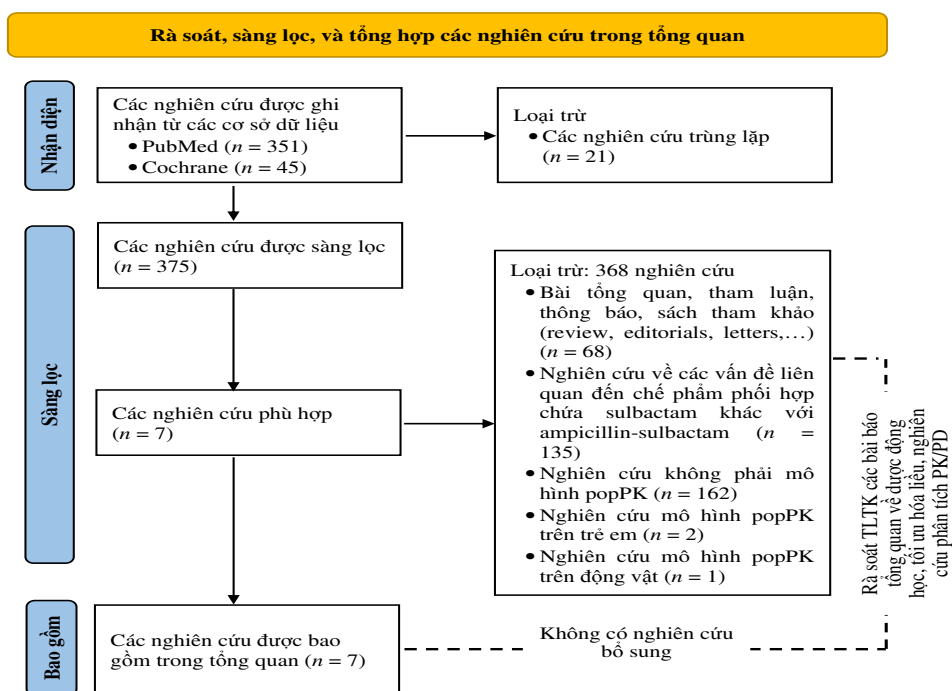
So sánh ban đầu diễn biến nồng độ sulbactam theo thời gian của các nghiên cứu

Lựa chọn các nghiên cứu xây dựng mô hình theo phương pháp tham số (*parametric*), trong đó có mô tả dạng phân bố của các thông số dược động học trong mô hình [16-18].

Diễn biến nồng độ sulbactam trong huyết tương theo thời gian của các nghiên cứu được

đánh giá sơ bộ thông qua mô phỏng với các thông số cố định của quần thể, không tính đến các thông số ảnh hưởng ngẫu nhiên - mô phỏng *deterministic (non-stochastic)* [19], với chế độ liều cao 9 g/ngày (3g mỗi 8 giờ), truyền kéo dài trong 4 giờ. Đặc điểm bệnh nhân trong mô phỏng được xác định dựa trên yếu tố ảnh hưởng xuất hiện ở các mô hình dược động học đã tổng quan. Các yếu tố ảnh hưởng có tác động lớn đến diễn biến nồng độ thuốc theo thời gian, đặc biệt là thanh thải thuốc được sử dụng ở các mức độ từ thấp đến cao nếu là dạng biến liên tục (VD: chức năng thận lần lượt là 30, 60 và 90 mL/phút) và ở dạng có hoặc không nếu là biến nhị phân. Trong khi đó, các yếu tố ảnh hưởng đến thể tích phân bố của thuốc tại ngăn trung tâm chủ yếu tác động đến mức nồng độ đỉnh của thuốc sẽ được cố định ở giá trị trung vị của quần thể bệnh nhân xây dựng mô hình.

Quá trình thiết lập lại mô hình popPK và mô phỏng được thực hiện trên ngôn ngữ lập trình R, phiên bản 4.2.2 với package *lixoft Connectors* và *RsSimulx*. Trực quan hóa dữ liệu thông qua biểu đồ với package *ggplot2*.



Hình 1. Sơ đồ lựa chọn và loại trừ nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu

Kết quả tìm kiếm, lựa chọn và đánh giá chất lượng các nghiên cứu

Tổng cộng có 351 nghiên cứu được tìm thấy từ cơ sở dữ liệu PubMed và 45 nghiên cứu từ thư viện Cochrane. Sau khi rà soát cẩn thận, có 7 nghiên cứu đủ điều kiện đưa vào tổng quan. Quá trình lựa chọn, loại trừ nghiên cứu được thể hiện tại **Hình 1**, kết quả đánh giá chất lượng các nghiên cứu lựa chọn trình bày trong **Bảng 1** và **Bảng 2**.

Trong số các nghiên cứu lựa chọn có 2 nghiên cứu đề xuất mô hình popPK cho sulbactam, 5 nghiên cứu đề xuất mô hình cho đồng thời cả ampicillin và sulbactam. Các nghiên cứu đều đáp ứng phần lớn tiêu chí trình bày của nghiên cứu được động học lâm sàng (với tỷ lệ > 80%), ngoại

trừ nghiên cứu của Yokoyama (2015) (79,4%) do không đáp ứng các tiêu chí quan trọng như tiêu chuẩn lựa chọn, loại trừ đối tượng nghiên cứu cụ thể và thời điểm, lịch trình lấy mẫu được động học [20].

Đặc điểm các nghiên cứu được động học quần thể sulbactam và ampicillin-sulbactam

Các đặc điểm về quần thể bệnh nhân, chế độ liều, chương trình lấy mẫu và phương pháp định lượng được trình bày trong **Bảng 3**. Trong số 7 nghiên cứu lựa chọn, 3 nghiên cứu sử dụng ampicillin-sulbactam với mục đích dự phòng phẫu thuật [22-24], 4 nghiên cứu sử dụng sulbactam hoặc ampicillin-sulbactam với mục đích điều trị [20, 21, 25, 26]. Đáng chú ý, nghiên cứu của Jaruratanasirikul (2016) tập trung trên quần thể bệnh nhân sepsis nặng

Bảng 1. Đánh giá chất lượng các nghiên cứu đưa vào tổng quan theo bộ công cụ *Quality Assessment Tool for Case Series Studies* [11]

Tiêu chí	Nghiên cứu, tác giả chính (năm công bố)						
	Jaruratana sirikul (2016) [21]	Yokoyama (2015) [20]	Onita (2021) [22]	Onita (2023) [23]	Reeder (2023) [24]	Soto (2014) [25]	Setiawan (2023) [26]
1. Câu hỏi và mục tiêu nghiên cứu có được mô tả rõ ràng không?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
2. Quần thể nghiên cứu có được mô tả rõ ràng và đầy đủ, bao gồm định nghĩa ca không?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
3. Các ca có diễn ra liên tục không?	✓	✗	NR	✗	NR	✓	NR
4. Các trường hợp có tương đương nhau không?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
5. Can thiệp có được mô tả rõ ràng không?	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓
6. Các phương pháp đo lường kết quả được định nghĩa cụ thể, hợp lệ, đáng tin cậy và được triển khai thống nhất trên tất cả người tham gia nghiên cứu không?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
7. Thời gian theo dõi có đủ dài không?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
8. Các phương pháp thống kê có được trình bày rõ ràng không?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
9. Các kết quả nghiên cứu có được trình bày rõ ràng không?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Đánh giá chất lượng nghiên cứu (Tốt/ Khá/ Kém)	Tốt	Khá	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt	Tốt
Nhận xét bổ sung (giải thích đánh giá nghiên cứu có chất lượng Kém)		Thiếu mô tả thời gian lấy mẫu					
Chú thích: NR: không xác định được							

Bảng 2. Đánh giá chất lượng các nghiên cứu đưa vào tổng quan theo bộ tiêu chí đề xuất bởi Poornachandran và cộng sự (2025) [13]

Tiêu chí	Nghiên cứu, tác giả chính (năm công bố)							Tỷ lệ đáp ứng tiêu chí
	Jaruratanasi rikul (2016) [21]	Yokoyama (2015) [20]	Onita (2021) [22]	Onita (2023) [23]	Reeder (2023) [24]	Soto (2014) [25]	Setiawan (2023) [26]	
Tiêu đề/ Tóm tắt								
Thuốc và quần thể bệnh nhân	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100%
Tên các thuốc trong nghiên cứu	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100%
Đường dùng	✗	✗	✓	✗	✗	✗	✓	28,6%
Quần thể nghiên cứu	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100%
Mục tiêu chính	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	85,7%
Các kết quả chính	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100%
Đặt vấn đề/Bối cảnh nghiên cứu								
Sơ lược về dữ liệu được động học	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	0%
Lý do thực hiện nghiên cứu	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100%
Mục tiêu và các giả thuyết cụ thể	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100%
Phương pháp nghiên cứu								
Phê duyệt bởi hội đồng đạo đức	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100%
Tiêu chuẩn lựa chọn/loại trừ đối tượng nghiên cứu	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	85,7%
Thuốc/thực phẩm sử dụng đồng thời	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✓	28,6%
Chế độ liều (liều dùng, tần suất sử dụng), dạng chế phẩm	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100%
Thời điểm và tần suất lấy mẫu	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	85,7%
Phương pháp định lượng/phân tích dịch sinh học	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100%
Phương pháp xử lý dữ liệu thu thập thiếu	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	0%
Phần mềm xây dựng mô hình	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100%
Phần mềm và phương pháp phân tích thống kê	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100%
Mô hình cấu trúc khảo sát	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100%
Mô hình sai số	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100%
Phương pháp xác định mô hình cơ bản	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100%
Phương pháp thẩm định mô hình cơ bản	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100%
Phương pháp phân tích, xác định yếu tố ảnh hưởng	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100%
Phương pháp thẩm định mô hình cuối cùng	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100%
Dạng phân bố của các thông số được động học cá thể	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	85,7%
Phương pháp ước tính được sử dụng	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓	71,4%
Kết quả								
Đặc điểm quần thể	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100%
Số lượng bệnh nhân và mẫu định lượng	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100%
Sơ đồ mô tả mô hình cuối cùng	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✗	42,9%
Bảng kết quả mô hình cuối cùng	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100%
Tóm tắt quá trình xây dựng mô hình và đưa ra mô hình cuối cùng	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100%
Biểu đồ liên quan đến nồng độ thuốc (GOF/VPC)	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	85,7%
Bàn luận								
Hạn chế của nghiên cứu	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100%
Các kết quả, phát hiện mới của nghiên cứu	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	100%
Tỷ lệ đáp ứng tiêu chí (%)	88,2%	79,4%	88,2%	85,3%	82,4%	85,3%	91,2%	

Bảng 3. Đặc điểm quần thể bệnh nhân, đặc điểm sử dụng và định lượng nồng độ sulbactam trong các nghiên cứu

Tác giả chính (năm công bố)	Quốc gia	Quần thể bệnh nhân, cỡ mẫu (N)	Tuổi (năm)	Cân nặng (kg)	Nam giới (%)	ClCr nền (mL/phút)	Chế phẩm, Chế độ liều	Tổng số mẫu định lượng, chiến lược lấy mẫu	Phương pháp định lượng
Mô hình xây dựng cho sulbactam									
Jaruratana- sirikul (2016) [21]	Thái Lan	Bệnh nhân > 18 tuổi, chẩn đoán sepsis nghiêm trọng do A. <i>baumannii</i> đa kháng (MDR) (N = 27)	58,30 (18,15) [21 – 81]	59,61 (10,90) [40 – 83]	62,96 %	124,38 (86,99) [48,7 – 467,8]	Truyền 2g sulbactam q12h trong 1 giờ phối hợp colistin trong 10 ngày	Mẫu huyết thanh: 278 mẫu, lấy tại ngay trước và sau khi bắt đầu truyền 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 8 và 12h liều sulbactam thứ 7	HPLC
Yokoyama (2015) [20]	Nhật Bản	Bệnh nhân nhiễm khuẩn do A. <i>baumannii</i> có chức năng thận suy giảm (N = 66)	67,3 (15,2) [21 – 90]	57,7 (10,3) [35,7 – 78,6]	77,27 %	61,7 (28,6) [5,1 – 128,9]	Truyền đơn hoặc đa liều với 1,5g hoặc 3g ampicillin- sulbactam (tỷ lệ 2:1) trong khoảng 1,25h	Mẫu huyết thanh: 188 mẫu (từ 66 bệnh nhân) Mẫu nước tiểu: 27 mẫu (từ 15 bệnh nhân)	HPLC
Mô hình xây dựng cho ampicillin-sulbactam									
Onita (2021) [22, 23]	Nhật Bản	Bệnh nhân nam giới phi đại tuyến tiền liệt được chỉ định kháng sinh dự phòng trong phẫu thuật cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo (N = 44)	Nhóm 1,5g: 71,4 (6,1) Nhóm 3g: 73,2 (5,2)	Nhóm 1,5g: 62,1 (9,0) Nhóm 3g: 59,7 (10,2)	100%	Nhóm 1,5g: 73,3 (21,3) Nhóm 3g: 68,9 (23,2)	Truyền 1,5g hoặc 3g ampicillin- sulbactam (tỷ lệ 2:1) trong 30 phút trước phẫu thuật	Mẫu huyết thanh: 219 mẫu, lấy sau khi bắt đầu truyền 0,5; 1; 1,5; 3 và 5h Mẫu mô tuyến tiền liệt: 109 mẫu, lấy sau khi bắt đầu truyền 0,5; 1 và 1,5h	HPLC
Onita (2023) [23]	Nhật Bản	Gộp dữ liệu từ 2 quần thể trong nghiên cứu của Onita (2021) và Frank (1990) [27] trên bệnh nhân được chỉ định kháng sinh dự phòng trong phẫu thuật lồng ngực (N = 44 và N = 15)	-	-	-	-	Frank (1990) [27]: Truyền 3g ampicillin- sulbactam (tỷ lệ 2:1) trong 15 phút khi gây mê	Frank (1990) [27]: lấy mẫu tại thời điểm 1; 1,5; 2-4h sau khi bắt đầu truyền. Mẫu huyết thanh: 15 mẫu Mẫu mô phổi: 15 mẫu	HPLC
Reeder (2023) [24]	Hoa Kỳ	Bệnh nhân > 18 tuổi có chỉ định can thiệp phẫu thuật kéo dài trên 4 giờ (N = 40)	63 (14) [29 – 90]	79,5 (19,8) [46,4 – 140,9]	72,50 %	97,9 (41,2) [37,0 – 210,2]	Truyền 3g ampicillin- sulbactam (tỷ lệ 2:1) trong 15 phút tại thời điểm trước khi rạch da 1h, lặp lại vào 2-4h sau đó cho đến khi kết thúc phẫu thuật	Mẫu huyết thanh: 476 mẫu, lấy mẫu tùy theo khoảng liều đầu tiên hoặc sau liều thứ hai ở các thời điểm sau: < 3h: 10 phút, 30 phút, 1h và 2h < 4h: 10 phút, 30 phút, 1h, 2h, và 3h ≥ 4h: 10 phút, 30 phút, 1h, 2h, 3h, 4h	LC- MS/MS
Soto (2014) [25]	Nhật Bản	Bệnh nhân ≥ 16 tuổi nhập viện điều trị viêm phổi cộng đồng mức độ trung bình đến nặng (N = 47)	67 [28 – 85]	51,2 [31,3 – 78,7]	55,32 %	71,0 [34,6 – 176]	Truyền 3g ampicillin- sulbactam (tỷ lệ 2:1) q6h trong 30 phút	Mẫu huyết thanh: 444 mẫu (222 mẫu ampicillin, 222 mẫu sulbactam), lấy 2 – 3 mẫu máu trong vòng 2,5h sau khi kết thúc truyền và các mẫu khác trong 2,5 – 6h sau khi kết thúc truyền	LC- MS/MS

Tác giả chính (năm công bố)	Quốc gia	Quản thể bệnh nhân, cỡ mẫu (N)	Tuổi (năm)	Cân nặng (kg)	Nam giới (%)	CLCr nền (mL/phút)	Chế phẩm, Chế độ liều	Tổng số mẫu định lượng, chiến lược lấy mẫu	Phương pháp định lượng
Setiawan (2023) [26]	Indonesia	Bệnh nhân ≥ 18 tuổi nhập viện nói chung (loại trừ khoa hồi sức tích cực) (N = 16)	68 [40 – 82]	62 [40 – 82]	37,50 %	42,2 [5,9 – 108,4]	-	Mẫu huyết thanh: 59 mẫu (ampicillin) và 60 mẫu (sulbactam), lấy mẫu sau khi UHPLC-tiêm 5, 20, 120, 240 phút trong cùng 1 khoảng đưa liều	MS/MS

Kết quả trong nghiên cứu được trình bày dưới dạng trung bình (độ lệch chuẩn) [khoảng giá trị] hoặc trung vị [khoảng giá trị]

Chú thích: HPLC sắc ký lỏng hiệu năng cao, LC-MS/MS sắc ký lỏng ghép khối phổ 2 lần, UPLC-MS/MS sắc ký lỏng siêu hiệu năng ghép khối phổ 2 lần

Bảng 4. Đặc điểm mô hình dược động học quần thể được xây dựng

Tác giả chính (năm công bố)	Phần mềm, Thuật toán	Các yếu tố khảo sát, Phương pháp khảo sát	Yếu tố lựa chọn	Mô hình cuối cùng		RUV (mg/L hoặc CV%)	Thảm định nội	Mục tiêu PK/PD, chế độ liều mô phỏng
				Phương trình biểu diễn	IIV (CV%)			
Mô hình xây dựng cho sulbactam								
Jaruratan NONMEM a-sirikul (2016) [21]	7.3 SAEM	Cân nặng thực, cân nặng lý tưởng, tuổi, giới, CLCr (CG), CLCr (MDRD), Hb, hematocrit, điểm Glasgow, APACHE II Phương pháp: Stepwise Forward: p<0,05; ΔOFV=3,84 Backward: p<0,01; ΔOFV=6,61	CL: Tuổi, CLCr (CG), Vc: Hb	>65 tuổi: CL = e ^(0,54 + 0,28 x CLCr/30) (L/h) ≤65 tuổi: CL = e ^(1,57 + 0,46 x CLCr/83) (L/h) Vc = e ^(4,56 – 1,88 x Hb/9,5) (L) Vp = e ^{2,26} (L) Q = e ^{2,44} (L/h)	CL 48,4% Vc 52,0% Vp 53,1% Q 51,4%	Kết hợp sai GOF, số cộng bootstr (2,52 mg/L) và tỷ lệ (7,6%)	40% T > MIC 60% T > MIC Liều mô phỏng: truyền 1g, 2g, 3g (q6h, q8h, q12h), 4g (q8h) sulbactam trong 1 giờ, 4 giờ; và truyền liên tục 3g, 6g, 9g, 12g (q24h)	
Yokoyam NONME a (2015) [20]	M 7.2.0 FOCE	Tuổi, giới, cân nặng, BUN, Scr, CLCr (CG) Phương pháp: Stepwise Forward: p<0,05; ΔOFV=3,84 Backward: p<0,01; ΔOFV=6,63	CLr: CLCr (CG)	CLr = 0,0792 x CLCr (L/h) CLnr = 2,35 (L/h) Vc = 12,2 (L) Q = 4,68 (L/h) Vp = 4,44 (L)	CLr 52,3% CLnr 54,1% Vc 23,2% Vp 86,3%	Kết hợp sai GOF, số cộng bootstr (0,515 mg/L) và tỷ lệ (4,97%)	60% ft > MIC Liều mô phỏng: truyền 1g, 2g (q6h, q8h, q12h) sulbactam trong 1 giờ	
Mô hình xây dựng cho ampicillin-sulbactam								
Onita (2021) [22]	NONME M 7.4 Không báo cáo thuật toán	CL: Tuổi, cân nặng, BUN, CLCr (CG), Bilirubin toàn phần, ALT, AST V: cân nặng Phương pháp: Stepwise, Forward: không rõ ngưỡng lựa chọn	Ampicillin CL: CLCr (CG) Sulbactam CL: CLCr (CG)	Ampicillin CL = 11,03 x (CLCr/68,3) ^{0,831} (L/h) Vc = 7,8 (L) Q = 7,07 (L/h) Vp = 3,98 (L) KPprostate = 0,37 Qprostate = 0,311 (L/h) Vprostate = 0,05 (kg) Sulbactam CL = 10,5 x (CLCr/68,3) ^{0,774} (L/h) Vc = 8,96 (L) Q = 7,29 (L/h) Vp = 4,93 (L) KPprostate = 0,37 Qprostate = 0,311 (L/h) Vprostate = 0,05 (kg)	Ampicillin CL 32,2% Vc 41,7% Vp 58,9% Q 89,5% KPprostate 39,8% Qprostate 89,7% Vprostate 89,7% Sulbactam CL 25,4% Vc 39,8% Vp 44,0% Q 70,0% KPprostate 29,0% Qprostate 81,7% Vprostate 81,7%	Sai số cộng GOF, Ampicillin bootstr ap, VPC (2,7 mg/L) Sulbactam (1,22 mg/L)	Ampicillin 30% ft > MIC 50% ft > MIC Liều mô phỏng: truyền 1,5g; 3g (q6h, q8h, q12h) ampicillin- sulbactam trong 30 phút.	

Tác giả chính (năm công bố)	Phần mềm, Thuật toán	Các yếu tố khảo sát, Phương pháp khảo sát	Yếu tố lựa chọn	Mô hình cuối cùng		RUV (mg/L hoặc CV%)	Thẩm định nội	Mục tiêu PK/PD, chế độ liều mô phỏng
				Phương trình biểu diễn	IIV (CV%)			
Onita (2023) [23]	NONME M 7.4 Không báo cáo thuật toán	-	Ampicillin CL: CLCr (CG) Sulbactam CL: CLCr (CG)	Ampicillin CL = 11,03 x (CLCr/68,3) ^{0,831} (L/h) Vc = 7,8 (L) Q = 7,07 (L/h) Vp = 3,98 (L) KPlung = 0,881 Qlung = 0,207 (L/h) Vlung = 0,47 (kg) Sulbactam CL = 10,5 x (CLCr/68,3) ^{0,774} (L/h) Vc = 8,96 (L) Q = 7,29 (L/h) Vp = 4,93 (L) KPlung = 0,368 Qlung = 0,207 (L/h) Vlung = 0,47 (kg)	Ampicillin CL 32,2% Vc 41,7% Vp 58,9% Q 89,5% Sulbactam CL 25,4% Vc 39,8% Vp 44,0% Q 70,0%	Sai số cộng VPC Ampicillin (2,7 mg/L) Sulbactam (1,22 mg/L)		Ampicillin 50% T > MIC Sulbactam 50% T > 0,5xMIC 60% T > MIC Liều mô phỏng: Truyền 3g, 6g (q6h, q8h, q12h) ampicillin-sulbactam trong 30 phút
Reeder (2023) [24]	NONME M 7.4.3 FOCEI	Tuổi, giới, cân nặng, BSA, BMI, Scr trước phẫu thuật, CLCr (CG), loại phẫu thuật, điểm ASA, đài tháo đường, suy tim, bệnh thận, tổng lượng máu bị mất ước tính, tổng thể tích dịch truyền, chỉ định đưa liều kháng sinh lặp lại Phương pháp: Stepwise Forward: p<0,05; ΔOFV=3,84 Backward: p<0,001; ΔOFV=10,83	Ampicillin CL: CLCr (CG), suy tim (HF) Vc: BSA Sulbactam CL: CLCr (CG), suy tim (HF) Vc: BSA	Ampicillin CL = 10,1 x (1 - 0,525 x HF) x (CLCr/93,4) ^{0,75} (L/h) Vc = 12,7 x (BSA/1,96) ^{1,69} (L) Q = 8,24 (L/h) Vp = 6,42 (L) Sulbactam CL = 7,51 x (1 - 0,518 x HF) x (CLCr/93,4) ^{0,716} (L/h) Vc = 11,3 x (BSA/1,96) ^{1,58} (L) Q = 6,92 (L/h) Vp = 5,47 (L)	Ampicillin CL 33,6% Vc 26,2% Sulbactam CL 31,2% Vc 21,4%	Sai số tỷ lệ GOF, Ampicillin VPC (24,3%) Sulbactam (23,6%)		Ampicillin 50% fT > MIC 100% fT > MIC Sulbactam Nồng độ thuốc cao hơn các ngưỡng MCC (minimal critical concentration) 4 mg/L và 8 mg/L Liều mô phỏng: truyền 3g (q2h, q3h, q4h, q6h, q8h) ampicillin-sulbactam trong 15 phút.
Soto (2014) [25]	NONME M 6.2.0 FOCE	CL: Cân nặng, tuổi, giới, γ-GTP, AST, ALT V: Cân nặng, giới tính Phương pháp: Stepwise Forward: p<0,05; ΔOFV=3,84 Backward: p<0,01; ΔOFV=6,63	Ampicillin CL: CLCr (CG) Vp: cân nặng Sulbactam CL: CLCr (CG) Vp: cân nặng	Ampicillin CL = 10,7 x (CLCr/71) ^{0,701} (L/h) Vc = 9,97 (L) Q = 4,14 (L/h) Vp = 4,48 x WT/51 (L) Sulbactam CL = 10,4 x (CLCr/71) ^{0,701} (L/h) Vc = 10,2 (L) Q = 4,58 (L/h) Vp = 4,04 x WT/51 (L)	Ampicillin CL 14,8% Vp 15,2% Sulbactam CL 15,2% Vp 14,8% r (IIV_Clampicillin, IIV_Clsulbactam) 0,858	Sai số dạng hàm mũ Ampicillin ε1 (24,2%) Sulbactam ε2 (23,3%) r(ε1, ε2) 0,946	GOF, VPC	Ampicillin/Sulbactam 30%, 40%, 50% fT > MIC Liều mô phỏng: Truyền 3g ampicillin-sulbactam (q8h, q12h, q24h) trong 30 phút.
Setiawan (2023) [26]	Pmetrics 1.9.7 NPAG	Tuổi, giới, cân nặng, BMI, Scr, nồng độ albumin huyết thanh, CLCr (CKD-EPI) Phương pháp: Stepwise Forward: p<0,05; ΔOFV=3,84	Ampicillin CL: Scr Sulbactam CL: Scr	Ampicillin CL = 5,58 x 1,4/Scr (L/h) Vc = 12,6 (L) Kcp = 0,9 (L/h) Kpc = 0,17 (L/h) Sulbactam CL = 4,79 x 1,4/Scr (L/h) Vc = 15,4 (L) Kcp = 0,42 (L/h) Kpc = 0,69 (L/h)	Ampicillin* CL 46,1% Vc 17,2% Kcp 86,6% Kpc 67,3% Sulbactam* CL 42,8% Vc 30,8% Kcp 96,8% Kpc 81,7%	-	GOF, VPC	Ampicillin 60% fT > MIC Sulbactam 60% fT > MIC Liều mô phỏng: 1,5g hoặc 3g ampicillin-sulbactam (q6h, q8h, q12h, q24h) trong 3 phút (tiêm bolus) hoặc truyền 4 giờ

Chú thích: CV% tính theo công thức $CV\% = \sqrt{e^{\omega^2} - 1} \times 100\%$; * CV% tính theo công thức $CV\% = \text{Độ lệch chuẩn} / \text{giá trị trung bình}$; CL: độ thanh thải; CLr: thanh thải thuốc qua thận; CLnr: thanh thải thuốc không qua thận; Vc: thể tích phân bố ngăn trung tâm; Vp: thể tích phân bố ngăn ngoại vi; Q: thanh thải thuốc giữa ngăn trung tâm và ngăn ngoại vi; KPprostate: hệ số phân bố tuyến tiền liệt-huyết tương; Qprostate: Tốc độ dòng máu đến tuyến tiền liệt; Vprostate: thể tích tuyến tiền liệt; KPlung: hệ số phân bố phổi-huyết tương; Qlung: Tốc độ dòng máu đến phổi; Vlung: thể tích phổi; r: hệ số tương quan, Kcp: hằng số tốc độ thanh thải từ ngăn trung tâm sang ngăn ngoại vi, Kpc: hằng số tốc độ thanh thải từ ngăn ngoại vi sang ngăn trung tâm, %T > MIC: % thời gian nồng độ thuốc cao trên ngưỡng nồng độ ức chế tối thiểu của vi khuẩn so với khoảng đưa liều, %fT > MIC: % thời gian nồng độ thuốc ở dạng tự do cao trên ngưỡng MIC so với khoảng đưa liều.

nhiễm *A. baumannii* đa kháng thuốc (MDR) [21], nghiên cứu của Soto (2014) tiến hành trên bệnh nhân người lớn viêm phổi mức độ từ trung bình đến nặng [25], trong khi Setiawan (2023) loại trừ bệnh nhân tại các đơn vị hồi sức tích cực [26].

Về chương trình lấy mẫu định lượng, nhiều nghiên cứu thiết kế chiến lược lấy mẫu dày (nhiều mẫu/1 khoảng đưa liều), với số lượng mẫu trung bình tương đối lớn, dao động từ 7,5 đến 11,9 mẫu/bệnh nhân [21, 22, 24, 25]. Các nghiên cứu đều thu thập mẫu nồng độ trong máu để mô tả dược động học của thuốc ở ngăn trung tâm và ngăn ngoại vi. Ngoài ra, nghiên cứu của Onita (2021) cũng thu thập các mẫu mô tuyến tiền liệt để mô tả dược động học, khả năng thâm của thuốc đến đích tác dụng này trong quá trình phẫu thuật [22]. Nghiên cứu của Yokoyama (2015) tích hợp thêm các dữ liệu nồng độ trong nước tiểu [20], trong khi nghiên cứu của Onita (2023) [23] hoàn toàn không tiến hành thu mẫu, mà phân tích dược động học của thuốc ở phổi dựa trên dữ liệu từ nghiên cứu của Frank (1990) [27] và sử dụng một số thông số dược động học đã phân tích trước đó từ nghiên cứu năm 2021 [22].

Các đặc điểm về xây dựng và kết quả của mô hình dược động học được trình bày trong **Bảng 4**. Đa số mô hình mô tả dược động học của ampicillin và/hoặc sulbactam đều là 2 ngăn, ngoại trừ 2 nghiên cứu của Onita (2021 và 2023) phân tích dược động học của thuốc trên ngăn thứ 3 là tuyến tiền liệt và phổi [22, 23]. Có 6/7 nghiên cứu xây dựng mô hình bằng phương pháp tham số trên phần mềm NONMEM, sử dụng các thuật toán ước tính bao gồm tối đa hóa kỳ vọng xấp xỉ ngẫu nhiên

(SAEM) [21], ước tính có điều kiện bậc nhất có hoặc không có tương tác (FOCE và FOCEI) [20, 24, 25], trong khi nghiên cứu của Setiawan (2023) sử dụng tiếp cận phi tham số (*non-parametric*) trên phần mềm Pmetrics [26]. Các nghiên cứu của Onita (2021 và 2023) không mô tả cụ thể thuật toán ước tính các thông số dược động học. Các nghiên cứu này sử dụng mô hình kết hợp (*hybrid model*), mô tả quá trình dược động học dựa trên sinh lý cơ bản (phân bố đến đích tác dụng cần đánh giá và thải trừ), sau đó sử dụng mô hình thống kê để tính toán thông số dựa trên dữ liệu thực [22, 23].

Các nghiên cứu đều tiến hành rà soát sự ảnh hưởng của nhiều yếu tố đối với các thông số dược động học của ampicillin và sulbactam (**Bảng 4**) [20, 21, 24, 25]. Độ thanh thải creatinin (ClCr) ước tính theo công thức Cockcroft & Gault (CG) là yếu tố ảnh hưởng đáng kể nhất đến độ thanh thải của thuốc (6/7 nghiên cứu). Riêng nghiên cứu của Jaruratanasirikul (2016) ghi nhận thêm yếu tố tuổi [21], nghiên cứu của Reeder (2023) có yếu tố suy tim [24] và nghiên cứu của Setiawan (2023) sử dụng trực tiếp giá trị creatinin huyết thanh (Scr) là chỉ báo cho chức năng thận ảnh hưởng đến thanh thải ampicillin-sulbactam [26]. Đối với thể tích phân bố của thuốc tại ngăn trung tâm và ngăn ngoại vi, một số nghiên cứu ghi nhận các yếu tố hemoglobin (Hb) [21], tổng diện tích bề mặt cơ thể (BSA) [24] và cân nặng [25].

Giá trị trung bình của các thông số dược động học, đặc trưng cho quần thể nghiên cứu (*typical value*) trong các mô hình được đề xuất cho ampicillin và sulbactam có sự dao động lớn. Độ thanh thải của ampicillin dao động từ 5,58 đến

11,03 L/h, độ thanh thải của sulbactam dao động từ 2,27 đến 10,5 L/h. Nghiên cứu của Yokoyama (2015) là nghiên cứu duy nhất đánh giá riêng biệt độ thanh thải của sulbactam qua thận và ngoài thận, với độ thanh thải ngoài thận trung bình của quần thể tương đối cao (2,35 L/h) [20]. Về thể tích phân bố ngăn trung tâm, Vc của ampicillin được ghi nhận từ 7,8 - 12,7 L, trong khi Vc của sulbactam có khoảng dao động 8,96 - 15,4 L.

Tất cả các mô hình đề xuất cho 2 thuốc đều xét đến biến thiên giữa các cá thể trong các thông số dược động học theo nhiều cách biểu diễn khác nhau, bao gồm hệ số biến thiên (CV%) (3/7 nghiên cứu) [21, 25, 26], phương sai (3/7 nghiên cứu) [20, 22, 23] và độ lệch chuẩn (1/7 nghiên cứu) [24], trong khi không phân tích biến thiên trong cùng cá thể theo thời gian. Quy đổi biến thiên cá thể trong các nghiên cứu về chỉ số chung là CV% cho thấy rất khác biệt giữa các nghiên cứu. Độ thanh thải của ampicillin và sulbactam dao động lần lượt trong khoảng 14,8 - 46,1% và 15,2 - 54,1%. Đáng chú ý, trong nghiên cứu của Onita (2021) và Setiawan (2023), sự biến thiên giữa các cá thể đối với thanh thải thuốc qua lại giữa ngăn trung tâm và ngăn ngoại vi lên đến > 80% [22, 26].

Các mô hình sau khi xây dựng đều được thẩm định nội thông qua các phương pháp bootstrap (3/7 nghiên cứu), biểu đồ khớp nồng độ dự đoán và nồng độ thực đo (GOF) (6/7 nghiên cứu) và VPC (5/7 nghiên cứu) trước khi mô phỏng đề xuất chế độ liều. Phần lớn các tác giả lựa chọn mục tiêu PK/PD là 30 - 60% (f)T > MIC (phần trăm thời gian nồng độ thuốc (tự do) trên nồng độ ức chế tối thiểu của vi khuẩn) đối với cả 2 hoạt chất ampicillin và sulbactam. Một số nghiên cứu mô phỏng với mục tiêu cao hơn như 50% T > 0,5 x MIC [23], 100% fT > MIC [24], trong khi nghiên cứu của Reeder (2023) mô phỏng khả năng nồng độ thuốc cao hơn ngưỡng nồng độ tối hạn tối thiểu (minimal critical concentration) là 4 mg/L và 8 mg/L [24].

Diễn biến nồng độ sulbactam theo thời gian của các nghiên cứu

Nghiên cứu mô phỏng nồng độ sulbactam trong huyết tương theo thời gian tương ứng đối

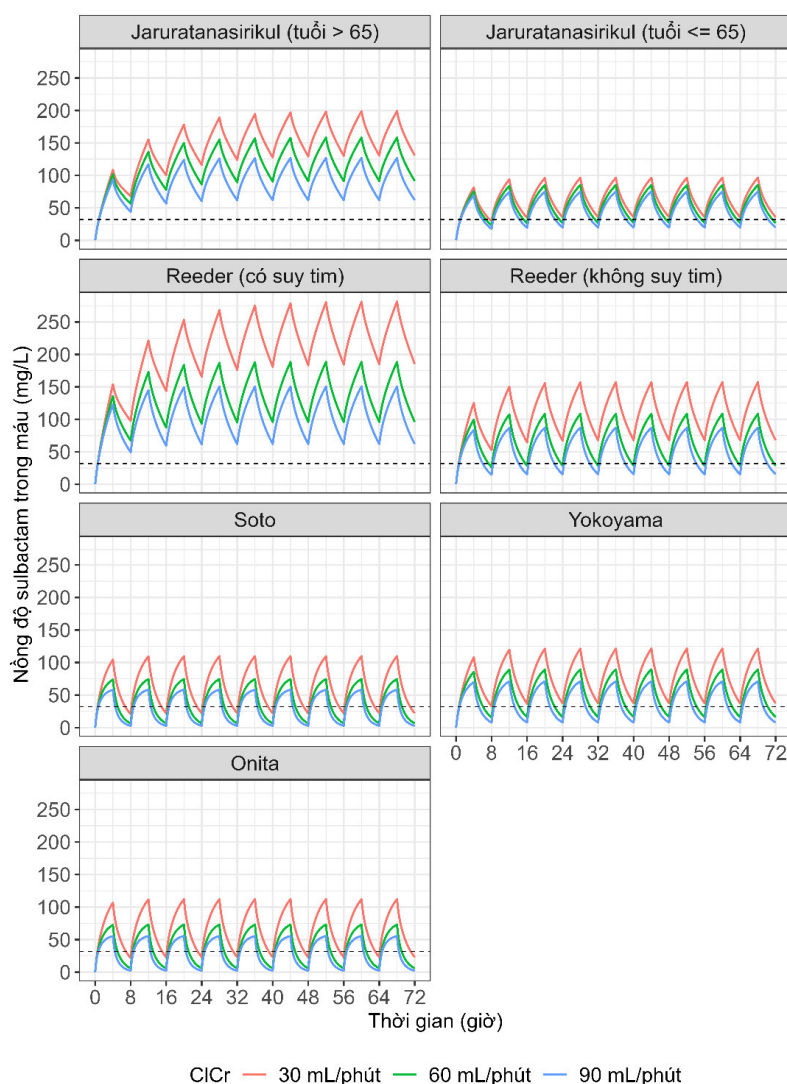
với mô hình Jaruratanasirikul (2016), Yokoyama (2015), Reeder (2023), Soto (2014) và Onita với nồng độ thuốc tại ngăn trung tâm, loại trừ mô hình của Seatiwan (2023) do xây dựng theo tiếp cận phi tham số.

Dựa trên yếu tố ảnh hưởng xuất hiện trong các mô hình, đặc điểm bệnh nhân được đánh giá cụ thể bao gồm nhóm tuổi > 65 và ≤ 65 tuổi, có và không suy tim, độ thanh thải creatinin (ClCr) lần lượt là 30, 60 và 90 mL/phút. Các yếu tố còn lại về BSA, Hb và WT được cố định tại giá trị trung vị của quần thể nghiên cứu gốc tương ứng, lần lượt là 1,96 m²; 9,5 g/L và 51 kg. Kết quả mô phỏng với chế độ liều 3g mỗi 8 giờ, truyền kéo dài trong 4 giờ được biểu diễn tại **Hình 2**.

Nồng độ sulbactam rất khác nhau giữa các quần thể bệnh nhân khác nhau. Chức năng thận có xu hướng ảnh hưởng tới nồng độ sulbactam. Đặc biệt rõ trên nhóm bệnh nhân có suy tim và > 65 tuổi. Các bệnh nhân này có nồng độ có xu hướng rất cao và là đối tượng cần phải có điều chỉnh liều tương ứng. Các bệnh nhân với chức năng thận còn bảo tồn trong nghiên cứu từ Nhật của Soto và Onita có xu hướng nồng độ khá thấp do thải trừ thuốc nhanh. Việc truyền kéo dài đóng vai trò quan trọng để đảm bảo nồng độ thuốc đạt được đích PK/PD.

Bàn luận

Hiểu biết về mô hình dược động học của thuốc là bước quan trọng làm tiền đề cho xây dựng chế độ liều phù hợp trên các đối tượng bệnh nhân thông qua mô phỏng dược động học/dược lực học. Trong bối cảnh hiện nay, chế phẩm phối hợp sulbactam-durlobactam chưa có sẵn tại nhiều quốc gia và Việt Nam, ampicillin-sulbactam là lựa chọn được khuyến cáo trong điều trị các trường hợp nhiễm trùng nặng gây ra bởi *A. baumannii* kháng carbapenem [6]. Năm 2025, Poornachandran và cộng sự [13] đã tiến hành tổng quan các mô hình dược động học quần thể đề xuất đồng thời cho ampicillin-sulbactam hoặc riêng sulbactam, với điều kiện bệnh nhân không sử dụng phối hợp thêm các kháng sinh khác trong phác đồ điều trị ngoài ampicillin. Các tác giả không lựa chọn nghiên



Hình 2. Diễn biến nồng độ sulbactam trong huyết tương theo thời gian của các nghiên cứu (Đường nét đứt: giá trị biểu thị cho nồng độ ức chế tối thiểu của vi khuẩn là 32 mg/L)

cứ sử dụng chế phẩm chứa một trong hai thành phần trên kết hợp với chế phẩm kháng sinh khác nhằm mục đích loại bỏ yếu tố nhiễu khi phân giải các thông số dược động học của ampicillin và sulbactam. Theo đó, tổng quan không bao gồm nghiên cứu của Jaruratanasirikul (2016) do bệnh nhân sử dụng phác đồ phối hợp sulbactam và colistin [13]. Tuy nhiên trên thực tế, các hướng dẫn hiện nay khuyến cáo cần phối hợp sulbactam với ít nhất một trong số các kháng sinh bao gồm polymyxin B, colistin, minocyclin hoặc tigecyclin trong điều

trị nhiễm trùng do *A. baumannii* kháng carbapenem [6]. Bên cạnh đó, việc phối hợp thuốc, đặc biệt colistin, nhằm mục đích tạo tác dụng hiệp đồng hoặc giảm giá trị MIC của vi khuẩn với sulbactam để nâng cao hiệu quả cũng đang từng bước được nghiên cứu, bao gồm cả thử nghiệm in vitro và các bằng chứng lâm sàng quan sát được. Do vậy, hiểu biết về dược động học của sulbactam khi sử dụng đồng thời các kháng sinh này rất có ý nghĩa để xây dựng chế độ liều phù hợp với thực tế lâm sàng. Đáng chú ý, nghiên cứu của Jaruratanasirikul (2016) là

nghiên cứu duy nhất xây dựng mô hình dược động học của sulbactam trên bệnh nhân nhiễm trùng nặng, sepsis do *A. baumannii* đa kháng, đối tượng rất cần thiết phải tối ưu hóa liều kháng sinh để đạt hiệu quả diệt khuẩn [21]. Chính vì lý do này, tổng quan của chúng tôi không loại trừ nghiên cứu của Jaruratanasirikul (2016). Bên cạnh đó, tổng quan cũng trình bày mô hình đề xuất bởi Onita và cộng sự (2023) [23]. Mặc dù mô hình này được phát triển trên nền tảng mô hình của Onita năm 2021 [22] với bệnh nhân nam giới phì đại tuyến tiền liệt cần can thiệp phẫu thuật, các tác giả cũng tích hợp thêm dữ liệu về phân bố thuốc tại phổi. Trong bối cảnh nhiễm trùng nặng và nguy cơ tử vong cao ở bệnh nhân viêm phổi do *A. baumannii* đa kháng hiện nay [28, 29], đặc biệt viêm phổi bệnh viện và viêm phổi liên quan đến thở máy, mô hình mô tả dược động học của thuốc ở phổi cũng có ý nghĩa rất quan trọng để góp phần định hướng chế độ liều tối ưu. Bên cạnh các điểm khác biệt về lựa chọn nghiên cứu, trong tổng quan này, chúng tôi cũng thực hiện các phân tích mô phỏng dược động học nhằm làm rõ hơn những khác biệt về diễn biến nồng độ của sulbactam trên các đối tượng bệnh nhân khác nhau khi sử dụng cùng chế độ liều. Do vậy, tổng quan cũng góp phần gợi ý những đặc điểm bệnh nhân riêng biệt nên được cân nhắc trong các nghiên cứu đề xuất chế độ liều các thuốc này trong tương lai.

Hầu hết các nghiên cứu đã tổng quan tiến hành trên bệnh nhân châu Á với các đặc điểm tuổi, cân nặng và bệnh lý đa dạng. Các nghiên cứu áp dụng chiến lược lấy mẫu dày, sớm nhất sau 5 phút kể từ khi kết thúc truyền đến muộn nhất 12 giờ sau truyền, cho phép theo dõi diễn biến nồng độ thuốc từ pha phân bố đến pha thải trừ muộn. Điều này giải thích lý do đa số các nghiên cứu đều mô tả dược động học của ampicillin và sulbactam theo 2 ngăn, ngoại trừ các nghiên cứu của Onita (2021 và 2023) mô tả thêm dược động học của thuốc tại ngăn thứ 3 là vị trí đích cần tác dụng [22, 23].

Về mô hình chứa yếu tố ảnh hưởng, do đặc điểm chủ yếu thải trừ qua thận, các yếu tố liên

quan đến chức năng thận, bao gồm độ thanh thải creatinin và nồng độ creatinin huyết thanh là các yếu tố ảnh hưởng chính đến độ thanh thải của ampicillin và sulbactam. Ngoài ra, các yếu tố khác như tuổi [21] và tình trạng suy tim [24] cũng lần lượt được ghi nhận trong các nghiên cứu của Jaruratanasirikul (2016) và Reeder (2023). Trên thực tế, tuổi càng cao, chức năng thận của bệnh nhân càng suy giảm, dẫn đến giảm thải trừ thuốc. Trong nghiên cứu của Jaruratanasirikul (2016), nhóm tuổi > 65 có độ thanh thải sulbactam trung bình thấp hơn đáng kể so với nhóm còn lại (≤ 65) (2,27 L/h so với 7,64 L/h) [21]. Trong khi đó, tình trạng suy tim có thể tác động làm giảm đáng kể lưu lượng máu đến thận, do đó gián tiếp ảnh hưởng đến thải trừ cả ampicillin và sulbactam. Về yếu tố ảnh hưởng đến các thông số thể tích phân bố, cân nặng và BSA là các yếu tố được ghi nhận trong mô hình Reeder (2023) và Soto (2014). Ngoài ra, nghiên cứu của Jaruratanasirikul ghi nhận tình trạng giảm hemoglobin máu làm tăng thể tích phân bố ngăn trung tâm của sulbactam [21]. Tình trạng này được giải thích là hệ quả của quá trình truyền dịch và hạ albumin máu gây tăng thể tích phân bố của thuốc, thường gặp đối với bệnh nhân sepsis - đối tượng bệnh nhân trong nghiên cứu này [21]. Mặc dù ghi nhận nhiều yếu tố ảnh hưởng khác nhau đối với dược động học của thuốc, mô phỏng chế độ liều trong các nghiên cứu thường chỉ tập trung vào các nhóm chức năng thận khác nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả mô phỏng diễn biến nồng độ thuốc ban đầu gợi ý có thể cần tiến hành đánh giá khả năng đạt đích riêng biệt của từng chế độ liều đối với nhóm bệnh nhân cao tuổi, có bệnh lý nền suy tim so với nhóm còn lại. Các yếu tố ảnh hưởng đến thể tích phân bố như BSA, hemoglobin và cân nặng tác động chủ yếu đến nồng độ đỉnh sau khi kết thúc truyền so với thải trừ thuốc, do đó các nghiên cứu không tiến hành phân tầng các yếu tố này khi đánh giá khả năng đạt đích PK/PD với chỉ số % fT > MIC.

Về đánh giá chế độ liều, các nghiên cứu nhằm mục đích dự phòng phẫu thuật thường mô phỏng chế độ liều với phương thức truyền ngắn từ 15

phút [24] đến 30 phút [22]. Phương thức truyền này cũng được mô phỏng ở các nghiên cứu sử dụng thuốc với mục đích điều trị như Yokoyama (2015) (1 giờ) [20] và Soto (30 phút) [25]. Trong khi các nghiên cứu của Jararatanasirikul (2016) và Setiawan (2023) hướng đến mô phỏng phương thức truyền dài 4 giờ [21, 26] và truyền liên tục 24 giờ [21]. Kết quả mô phỏng trong nghiên cứu của Jararatanasirikul (2016) cho thấy chế độ liều 12 g/ngày truyền liên tục 24 giờ có thể đảm bảo 88,05% xác suất đạt mục tiêu 40% $fT > MIC$ và 60% $fT > MIC$ cho các chủng vi khuẩn có MIC sulbactam lên đến 32 mg/L [21]. Tuy nhiên cần lưu ý mục tiêu PK/PD được sử dụng trong nghiên cứu có thể chưa thực sự phù hợp trong điều trị nhiễm trùng nặng do *A. baumannii*. Đồng thuận châu Âu về truyền dài β -lactam gợi ý mục tiêu PK/PD có thể cần tăng lên mức 50 - 70% $fT > MIC$ khi truyền kéo dài và ngưỡng 100% $fT > 4 \times MIC$ khi truyền liên tục [30], cho thấy cần tiến hành thêm các nghiên cứu để làm sáng tỏ chế độ liều sulbactam phù hợp cho bệnh nhân nặng nhiễm trùng nghiêm trọng.

Nghiên cứu tổng quan này còn tồn tại một số nhược điểm. Thứ nhất, số lượng nghiên cứu được tìm thấy và tổng quan còn hạn chế. Thứ hai, sự khác biệt về đặc điểm dữ liệu, thiết kế nghiên cứu và phương pháp xây dựng mô hình popPK trong các nghiên cứu có thể tạo ra những thách thức nhất định trong việc so sánh và ngoại

suy các mô hình trên thực tế. Tuy nhiên, chúng tôi cũng nhấn mạnh vai trò của mô hình dược động học trong đề xuất chế độ liều điều trị tối ưu là rất quan trọng. Việc áp dụng các chế độ liều đề xuất cần cân nhắc đến tính phù hợp của mô hình với quần thể bệnh nhân định hướng quan tâm. Bên cạnh đó, cần lựa chọn và đánh giá các mô hình kỹ lưỡng trước khi thực hiện mô phỏng dược động học và đánh giá khả năng đạt đích PK/PD của các chế độ liều, đảm bảo tính ngoại suy của các nghiên cứu, đặc biệt là sự tương đồng giữa quần thể đích và quần thể bệnh nhân trong nghiên cứu gốc.

Kết luận

Tổng quan này đã cung cấp các thông tin chi tiết về dược động học quần thể của sulbactam và ampicillin-sulbactam, trong đó nhấn mạnh các yếu tố ảnh hưởng đến dược động học và khả năng thải trừ thuốc như chức năng thận, tuổi và bệnh lý nền suy tim. Các yếu tố này có thể được cân nhắc và cần tiếp tục đánh giá cẩn thận hơn để có căn cứ chặt chẽ cho việc tối ưu hóa liều sulbactam trên các đối tượng bệnh nhân, đặc biệt là bệnh nhân nặng nhiễm khuẩn do *A. baumannii* đa kháng.

Xung đột lợi ích

Không.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Clark NM, Zhanell GG, Lynch JP, 3rd. Emergence of antimicrobial resistance among *Acinetobacter* species: a global threat. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22(5):491-9.
2. Elhosseiny NM, Attia AS. *Acinetobacter*: an emerging pathogen with a versatile secretome. *Emerg Microbes Infect*. 2018;7(1):33.
3. Huang C, Gao Y, Lin H, Fan Q, Chen L, Feng Y. Prognostic Factors That Affect Mortality Patients with *Acinetobacter baumannii* Bloodstream Infection. *Infect Drug Resist*. 2024;17:3825-37.
4. Najafabadi MK, Soltani R. Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* and Ventilator-associated Pneumonia; Epidemiology, Risk Factors, and Current Therapeutic Approaches. *J Res Pharm Pract*. 2024;13(2):33-40.
5. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC beta-Lactamase-Producing *Enterobacteriales*, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections. *Clin Infect Dis*. 2022;74(12):2089-114.
6. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis*. 2024.
7. Makris D, Petinaki E, Tsolaki V, Manoulakas E, Mantzaris K, Apostolopoulou O, et al. Colistin versus Colistin Combined with Ampicillin-Sulbactam for Multiresistant *Acinetobacter baumannii* Ventilator-associated Pneumonia Treatment: An Open-label Prospective Study. (0972-5229 (Print)).

8. Betrosian AP, Frantzeskaki F, Xanthaki A, Douzinas EE. Efficacy and safety of high-dose ampicillin/sulbactam vs. colistin as monotherapy for the treatment of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *J Infect.* 2008;56(6):432-6.
9. Gatti M, Pea F. 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.* 2023;21(2):149-66.
10. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Lipman J. Monte Carlo simulations: maximizing antibiotic pharmacokinetic data to optimize clinical practice for critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(2):227-31.
11. National Institutes of Health. Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies 2019 [Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/in-devel op/cardiovascular-risk-reduction/tools/cohort>].
12. Chung E, Sen J, Patel P, Seto W. Population Pharmacokinetic Models of Vancomycin in Paediatric Patients: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(8):985-1001.
13. Poornachandran M, Harun SN, Yin TS, Yahaya N, Sheikh Ghadzi SM. Population Pharmacokinetic Models of Ampicillin-Sulbactam Among Adult Patients with Infectious Diseases: A Systematic Review. *Ther Drug Monit.* 2025.
14. Kanji S, Hayes M, Ling A, Shamseer L, Chant C, Edwards DJ, et al. Reporting Guidelines for Clinical Pharmacokinetic Studies: The ClinPK Statement. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(7):783-95.
15. Jansen KM, McLeay SC, Barras MA, Green B. Reporting a population pharmacokinetic-pharmacodynamic study: a journal's perspective. *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(2):111-22.
16. De Velde F, Mouton JW, de Winter BCM, van Gelder T, Koch BCP. Clinical applications of population pharmacokinetic models of antibiotics: Challenges and perspectives. *Pharmacol Res.* 2018;134:280-8.
17. Neely MN, van Guilder MG, Yamada WM, Schumitzky A, Jelliffe RW. Accurate detection of outliers and subpopulations with Pmetrics, a nonparametric and parametric pharmacometric modeling and simulation package for R. *Ther Drug Monit.* 2012;34(4):467-76.
18. Racine-Poon A, Wakefield J. Statistical methods for population pharmacokinetic modelling. *Stat Methods Med Res.* 1998;7(1): 63-84.
19. Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2012;1(9):e6.
20. Yokoyama Y, Matsumoto K, Ikawa K, Watanabe E, Morikawa N, Takeda Y. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic target attainment analysis of sulbactam in patients with impaired renal function: dosing considerations for *Acinetobacter baumannii* infections. *J Infect Chemother.* 2015;21(4):284-9.
21. Jaruratanasirikul S, Wongpoowarak W, Wattanavijitkul T, Sukarnjanaset W, Samaeng M, Nawakitransan M, et al. Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Modeling To Optimize Dosage Regimens of Sulbactam in Critically Ill Patients with Severe Sepsis Caused by *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(12):7236-44.
22. Onita T, Ikawa K, Nakamura K, Nishikawa G, Kobayashi I, Ishihara N, et al. Prostatic Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Evaluation of Ampicillin-Sulbactam for Bacterial Prostatitis and Preoperative Prophylaxis. *J Clin Pharmacol.* 2021;61(6):820-31.
23. Onita T, Ikawa K, Ishihara N, Tamaki H, Yano T, Naora K, et al. Pulmonary Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Evaluation of Ampicillin/Sulbactam Regimens for Pneumonia Caused by Various Bacteria, including *Acinetobacter baumannii*. *Antibiotics (Basel).* 2023;12(2).
24. Reeder JA, O'Sullivan CT, Xu M, Wu N, Ince D, Rogers WK, et al. Model-Informed Clinical Practice - Determining an Appropriate Ampicillin-Sulbactam Redosing Regimen in Surgical Patients by Utilizing Population Pharmacokinetics and Target Attainment Analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2023;67(4):e0124822.
25. Soto E, Shoji S, Muto C, Tomono Y, Marshall S. Population pharmacokinetics of ampicillin and sulbactam in patients with community-acquired pneumonia: evaluation of the impact of renal impairment. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(3):509-21.
26. Setiawan E, Cotta MO, Abdul-Aziz MH, Widjanarko D, Sosilya H, Lukas DL, et al. Population Pharmacokinetics and Dosing Simulations of Ampicillin and Sulbactam in Hospitalised Adult Patients. *Clin Pharmacokinet.* 2023;62(4):573-86.
27. Frank U, Schmidt-Eisenlohr E, Joos-Wurtemberg A, Hasse J, Daschner F. Concentrations of sulbactam/ampicillin in serum and lung tissue. *Infection.* 1990;18(5):307-9.
28. Dao ND, Nguyen TH, Truong TP, Truong TH. Investigating Characteristics of Bacteria Causing Hospital-acquired Pneumonia at the Intensive Care Unit - Bach Mai Hospital in 2023. *VMJ.* 2025;547(1) (in Vietnamese).
29. Nguyen KL, Bui THT, Tran MC, Hoang BH. Prevalence and Antimicrobial Resistance of *Acinetobacter baumanii* in Ventilator-associated Pneumonia at Hanoi Medical University Hospital. *JMR.* 2025;194(9):443-9 (in Vietnamese).
30. Hong LT, Downes KJ, FakhriRavari A, Abdul-Mutakabbir JC, Kuti JL, Jorgensen S, et al. International consensus recommendations for the use of prolonged-infusion beta-lactam antibiotics: Endorsed by the American College of Clinical Pharmacy, British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Cystic Fibrosis Foundation, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Infectious Diseases Society of America, Society of Critical Care Medicine, and Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy.* 2023;43(8):740-77.