[Home](https://www.nhipcauduoclamsang.com/)[Thực hành](https://www.nhipcauduoclamsang.com/category/thuc-hanh/)[Dược điều trị](https://www.nhipcauduoclamsang.com/category/thuc-hanh/duoc-dieu-tri/)PK/PD và một số cân nhắc trong liệu pháp kháng sinh

**PK/PD và một số cân nhắc trong liệu pháp kháng sinh**

By [Thảo Uyên](https://www.nhipcauduoclamsang.com/author/huynhthithaouyen/) [Dược điều trị](https://www.nhipcauduoclamsang.com/category/thuc-hanh/duoc-dieu-tri/)  [0 Comments](https://www.nhipcauduoclamsang.com/pk-pd-va-mot-so-can-nhac-trong-lieu-phap-khang-sinh/#respond)

*DS. Nguyễn Thị Hiền*

**A. KHÁNG SINH DIỆT KHUẨN VÀ KÌM KHUẨN**

Trong phần lớn các bệnh nhiễm khuẩn, kháng sinh kìm khuẩn và kháng sinh diệt khuẩn ức chế hoặc tiêu diệt vi khuẩn ở cùng một tỷ lệ, vì vậy không nên xem tác dụng diệt khuẩn/kìm khuẩn là một yếu tố trong lựa chọn kháng sinh. Mặc dù các kháng sinh diệt khuẩn có lợi trong một số bệnh nhiễm khuẩn cụ thể như viêm nội tâm mạc, viêm màng não và chứng giảm bạch cầu có sốt, tuy nhiên vẫn có ngoại lệ trong các trường hợp này.

**B. ĐƠN TRỊ LIỆU VÀ PHỐI HỢP TRỊ LIỆU**

***Đơn trị liệu được xem là liệu pháp thích hợp hơn so với liệu pháp phối hợp thuốc trong phần lớn các bệnh nhiễm khuẩn.*** Cùng với lợi ích về chi phí điều trị, đơn trị liệu cho phép giảm các sai sót liên quan đến thuốc, sai sót về liều lượng hoặc tương tác thuốc. Liệu pháp phối hợp thuốc có thể hữu ích trong hiệp đồng điều trị hoặc các nhiễm khuẩn phổ rộng nằm ngoài khả năng điều trị với một thuốc. Tuy nhiên, hiệp đồng điều trị có thể khó để đánh giá và khả năng kháng thuốc luôn luôn tồn tại, do vậy sự phối hợp kháng sinh nên được dựa trên các xét nghiệm thực tế. Phối hợp thuốc không hiệu quả trong ngăn chặn đề kháng kháng sinh, ngoại trừ một số ít trường hợp.

**Bảng 1: Liệu pháp phối hợp thuốc và sự đề kháng kháng sinh**

|  |
| --- |
| **Ví dụ về phối hợp kháng sinh giúp ngăn chặn đề kháng thuốc** |
| Penicillin kháng trực khuẩn mủ xanh (carbenicillin) + aminoglycoside (gentamicin, tobramycin, amikacin)  Rifampin + các thuốc điều trị lao khác (INH, ethambutol, pyrazinamide)  5-flucytocine + amphotericin B |
| **Ví dụ về phối hợp kháng sinh không giúp ngăn chặn đề kháng thuốc** |
| TMP-SMX  Aztreonam + ceftazidim  Cefepim + ciprofloxacin  Aminoglycoside + imipenem  Phần lớn các phối hợp kháng sinh khác |

**C. CÁC CÂN NHẮC CHỌN LIỀU KHÁNG SINH DỰA TRÊN NGUYÊN TẮC DƯỢC ĐỘNG HỌC (PK)/ DƯỢC LỰC HỌC (PD)**

Chỉ số PK/PD của kháng sinh được thiết lập trên cơ sở dựa vào nồng độ thuốc trong huyết tương (giá trị đầu vào của dược động học) và nồng độ ức chế tối thiểu của kháng sinh đối với vi khuẩn (MIC) (giá trị đầu vào của dược lực học, thể hiện hoạt lực của kháng sinh trên vi khuẩn). Từ các nghiên cứu in vitro, có ba chỉ số PK/PD cơ bản đánh giá tác dụng của kháng sinh là:

* Cmax/MIC: Tỷ lệ giữa nồng độ đỉnh của kháng sinh và MIC
* T>MIC: thời gian nồng độ kháng sinh duy trì ở mức cao hơn MIC
* AUC0-24/MIC: Tỷ lệ diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian trong 24 giờ và MIC

Như vậy, đối với kháng sinh phụ thuộc nồng độ, chỉ số đặc trưng đó là Cmax/MIC và mục tiêu điều trị là tối ưu hóa nồng độ thuốc trong máu. Còn đối với kháng sinh phụ thuộc thời gian thì chỉ số T>MIC đóng vai trò quan trọng, mục tiêu điều trị là tối ưu hóa khoảng thời gian tiếp xúc của thuốc với vi khuẩn. Các kháng sinh phụ thuộc nồng độ/thời gian có tác dụng hậu kháng sinh kéo dài sẽ cần thêm chỉ số AUC0-24/MIC nhằm tối ưu hóa liều kháng sinh để đảm bảo kháng sinh có tác dụng diệt khuẩn trong một khoảng thời gian nhất định giữa các lần đưa thuốc.

**Bảng 2: Chọn liều kháng sinh: các cân nhắc dựa trên nguyên tắc PK/PD**

|  |  |
| --- | --- |
| **Kháng sinh** | **Chiến lược chọn liều tối ưu** |
| **Kháng sinh phụ thuộc nồng độ (Cmax/MIC)** | |
| §  Quinolone  §  Aminoglycoside  §  Vancomycin (nếu MIC ≥ 1 mcg/ml)  §  Doxycycline  §  Tigecycline  §  Colistin | Sử dụng liều cao nhất có hiệu quả (không gây độc tính) |
| **Kháng sinh phụ thuộc thời gian (T>MIC)** | |
| §  Nồng độ penicillin > MIC được duy trì  ≥ 60% khoảng cách đưa liều  §  Nồng độ beta-lactam > MIC được duy trì ≥ 75% khoảng cách đưa liều  §  Nồng độ carbapenem > MIC được duy trì ≥ 40%  khoảng cách đưa liều  §  Vancomycin (nếu MIC ≤ 1 mcg/ml) | Sử dụng liều cao (tăng nồng độ thuốc trong huyết tương và tăng T>MIC) |
| **Các kháng sinh khác (Cmax:MIC/T>MIC và/hoặc AUC0-24/MIC)** | |
| §  Quinolone  > 125 (hiệu quả)  > 250 (hiệu quả hơn) | Sử dụng liều cao nhất có hiệu quả (không gây độc tính) |

**D. LIỆU PHÁP CHUYỂN ĐỔI KHÁNG SINH ĐƯỜNG TĨNH MẠCH (IV) VÀ ĐƯỜNG UỐNG (PO)**

Bệnh nhân nhập viện thường được bắt đầu điều trị với liệu pháp kháng sinh đường tĩnh mạch, sau đó chuyển đổi sang kháng sinh đường uống ở liều tương đương nếu có cải thiện trên lâm sàng hoặc hạ sốt (thường trong vòng 72 giờ). Các lợi ích của chiến lược chuyển đổi IV sang PO sớm bao gồm:

* ***Giảm chi phí điều trị,***
* ***Bệnh nhân được xuất viện sớm,***
* ***Giảm nhu cầu sử dụng liệu pháp IV tại nhà,***
* ***Giảm thiểu các nhiễm khuẩn xảy ra do thủ thuật tiêm truyền tĩnh mạch.***

Các thuốc thích hợp cho liệu pháp chuyển đổi IV sang PO hoặc điều trị hoàn toàn bằng đường uống bao gồm: doxycycline, minocycline, clindamycin, metronidazole, chloramphenicol, amoxicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole, quinolone, and linezolid.

***Phần lớn các bệnh nhiễm khuẩn nên được điều trị bằng đường uống trừ khi bệnh nặng, bệnh nhân không thể dùng kháng sinh bằng đường uống hoặc không có sự tương đương giữa kháng sinh đường tĩnh mạch với kháng sinh đường uống.*** Nếu bệnh nhân có thể uống/hấp thu kháng sinh đường uống, các nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt trên lâm sàng giữa việc sử dụng kháng sinh đường tĩnh mạch hoặc đường uống ở các liều tương đương. Nó là quan trọng để cân nhắc về các yếu tố như phổ kháng khuẩn, sinh khả dụng và khả năng thấm qua mô của kháng sinh hơn là đường sử dụng thuốc. ***Hầu hết tất cả các bệnh nhân với tình trạng bệnh không nặng trên lâm sàng nên được điều trị một phần hoặc toàn bộ bằng kháng sinh đường uống.*** Khi chuyển đổi từ liệu pháp IV sang PO, kháng sinh đường uống được lựa chọn nên có phổ kháng khuẩn VÀ có khả năng đạt được nồng độ trong máu và trong mô giống như kháng sinh đường tĩnh mạch ở liều tương đương.

**Bảng 3: Sinh khả dụng và liều dùng IV – PO của một số kháng sinh**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Thuốc** | **Sinh khả dụng** | **Liều dùng đường IV** | **Liều dùng đường PO** |
| **Nhóm thuốc có sinh khả dụng lớn và giống nhau về liều giữa IV-PO** | | | |
| Metronidazole | 95-100% | 500 mg mỗi 8h | 500 mg mỗi 8h |
| Levofloxacin | 95-100% | 500-750 mg mỗi 12h | 500-750 mg mỗi 12h |
| Linezolid | 95-100% | 600 mg mỗi 8h | 600 mg mỗi 12h |
| Fluconazole | 95-100% | 200-400 mg mỗi 24h | 200-400 mg mỗi 24h |
| Doxycycline | 95-100% | 100 mg mỗi 12h | 100 mg mỗi 12h |
| Ciprofloxacin | ≈ 80% | 400 mg mỗi 12h | 400 mg mỗi 12h |
| **Nhóm thuốc có sinh khả dụng lớn và khác biệt về liều giữa IV-PO** | | | |
| Aminopenicillin | ≈ 90% | Ampicillin: 1-2 g mỗi 4-6h | Amoxicillin: 500 mg – 1 g, 3 lần mỗi ngày |
| Cephalosporin  thế hệ 1 | ≈ 90% | Cefazolin: 1-2 g mỗi 8h | Caphalexin: 500 mg, 4 lần mỗi ngày |
| **Nhóm thuốc có sinh khả dụng thấp và khác biệt về liều giữa IV-PO** | | | |
| Cefuroxime | ≈ 40% | 750 mg mỗi 8h | 500 mg, 2 lần mỗi ngày |
| Acyclovir | ≈ 25% | 5 mg/kg mỗi 8h | 400 mg, 3 lần mỗi ngày |

**E. LIỆU PHÁP KHÁNG SINH ĐƯỜNG TIÊM Ở BỆNH NHÂN NGOẠI TRÚ (OPAT – outpatient parenteral antibiotic therapy)**

OPAT được sử dụng trong điều trị các loại nhiễm khuẩn đường tĩnh mạch ở bệnh nhân ngoại trú hoặc để hoàn thành liệu pháp kháng sinh đường tĩnh mạch được bắt đầu trong quá trình nằm viện. Các kháng sinh thích hợp cho liệu pháp này là những kháng sinh có ít tác dụng không mong muốn và có thời gian bán hủy kéo dài. Phổ biến nhất là ceftriaxone và vancomycin. Các kháng sinh khác với thời gian bán hủy lý tưởng cho liệu pháp OPAT trong nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng do MRSA bao gồm telavancin 10 mg (IV) mỗi 24 giờ; dalbavancin 1 g (IV)/1 liều, sau đó 500 mg (IV)/liều trong 7 ngày; tedizolid 200 mg (IV) mỗi 24 giờ trong 6 ngày, sau đó 200 mg (PO) mỗi 24 giờ trong 6 ngày; oritavancin 1200 mg (IV)/liều. Liệu pháp thay thế cho OPAT là các kháng sinh đường uống, ví dụ: trong điều trị MRSA, minocycline hoặc linezolid có hiệu quả tương đương với liệu pháp OPAT.

**F. THỜI GIAN ĐIỀU TRỊ**

Phần lớn các nhiễm khuẩn được điều trị với kháng sinh trong 1-2 tuần. Thời gian điều trị có thể cần kéo dài ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch như bệnh nhân mắc bệnh tiểu đường, SLE, bệnh gan do rượu, giảm bạch cầu trung tính, suy giảm chức năng lách hoặc các bệnh nhiễm khuẩn mạn tính như viêm nội tâm mạc, viêm tủy xương, nhiễm virus và nhiễm nấm mạn tính hoặc các nhiễm khuẩn nội bào.

**Bảng 4: Các bệnh nhiễm khuẩn cần điều trị trong thời gian dài**

|  |  |
| --- | --- |
| **Liệu pháp** | **Các bệnh nhiễm khuẩn** |
| 3 tuần | Bệnh hột xoài (Lymphogranuloma venereum)  Giang mai (giai đoạn muộn)  H. pylori  Viêm tuyến tiền liệt mạn tính |
| 4 tuần | Viêm tai giữa mạn tính  Viêm xoang mạn tính  Viêm tủy xương cấp tính  Viêm bể thận mạn tính  Apxe não  SBE |
| 4-6 tuần | Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn cấp tính (S . aureus, Listeria, enterococcal)  Viêm tủy xương mạn tính |
| 3 tháng | Apxe phổi  Bệnh melioidosis  Bệnh bartonella |
| 6 tháng | Lao phổi  Lao ngoài phổi  Nhiễm Actinomyces  Nhiễm nocardia  Các nhiễm khuẩn liên quan vật liệu thay thế, vật liệu cấy ghép nhân tạo\* |
| 12 tháng | Bệnh Whipple |
| Trên 12 tháng | Bệnh phong  HIV  Sốt Q (SBE/PVE) |

* Các vật liệu thay thế, cấy ghép nhân tạo nghi ngờ có liên quan đến nhiễm khuẩn (valve giả, cấy ghép mạch máu, thay thế khớp, chạy thận nhân tạo) nên được loại bỏ càng sớm càng tốt ngay sau khi được chẩn đoán. Nếu không thể loại bỏ, liệu pháp ức chế kéo dài (chronic suppressive therapy) có thể được sử dụng mặc dù thất bại điều trị là khó tránh khỏi.

**Tài liệu tham khảo**

1. Burke A. Cunha & Cheston B. Cunha (2015). Chapter 1. Overview of Antimicrobial Therapy. In Burke A. Cunha, MD, MACP. *Antibiotic essentials*, Fourteenth Edition, Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd, New Delhi, India.
2. Conan MacDougall & Jason C.Gallagher (2018). Chapter 3. Antibiotic Pharmacokinetics. In *Antibiotic Simplified*, Fourth Edition, Jones & Bartlett Learning LLC, Burlington, MA.
3. Bộ Y tế (2015). Chương 1. Đại cương về kháng sinh. Trong *Hướng dẫn sử dụng kháng sinh*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
4. Phạm Thị Thúy Vân (2012). “*Đánh giá tính hiệu quả và an toàn của amikacin với chế độ liều hiện dùng trong điều trị một số loại nhiễm khuẩn*”, Bảo vệ luận án Tiến sĩ, Đại học Dược Hà Nội.

**Share this:**