

TỐI ƯU HÓA SỬ DỤNG KHÁNG SINH Ở BỆNH NHÂN MẮC BỆNH NẶNG

BS. CKII. Nguyễn Thiên Bình

Trưởng khoa Hồi sức tích cực-chống độc - BV Trưng Vương

I. ĐẠI CƯƠNG

Chọn lựa kháng sinh ban đầu thích hợp ở nhóm bệnh nhân mắc bệnh nặng cải thiện tỷ lệ tử vong. Ở nhóm bệnh nhân nặng, việc chọn lựa kháng sinh ban đầu không những hướng đến mục tiêu là tối ưu hóa hiệu quả kháng sinh mà còn làm giảm sự phát triển của các dòng vi khuẩn kháng thuốc. Trong mỗi nhóm kháng sinh, có cả những kháng sinh có khả năng gây kháng thuốc cao hoặc những kháng sinh có khả năng gây kháng thuốc thấp. Hiện nay chưa rõ cơ chế vì sao có sự khác biệt này. Những kháng sinh có khả năng gây đề kháng thấp là những kháng sinh ít khi chọn lọc ra dòng vi khuẩn kháng thuốc cho dù được sử dụng thường xuyên, và sử dụng dài ngày. Chọn lựa kháng sinh nên dựa vào dược động học/dược lực học, và khả năng gây đề kháng thuốc thấp của kháng sinh.

II. TỐI ƯU HÓA HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ VÀ HẠN CHẾ ĐỀ KHÁNG THUỐC DỰA VÀO DƯỢC ĐỘNG HỌC/DƯỢC LỰC HỌC

Dược động học là hiệu năng của kháng sinh trong cơ thể (ví dụ: hấp thụ, thể tích phân bố, nồng độ thuốc trong mô/máu, chuyển hóa và bài tiết ở gan, bài tiết ở thận). Dược động học mô tả hiệu quả của kháng sinh trên cơ thể bệnh nhân và vi khuẩn gây bệnh. Kháng sinh được phân loại như là kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ hay phụ thuộc thời gian hay cả hai đặc tính này tùy thuộc vào kháng sinh sử dụng và tác nhân gây bệnh.

Khả năng diệt khuẩn của kháng sinh phụ thuộc nồng độ tăng khi nồng độ kháng sinh vượt trên nồng độ ức chế tối thiểu (C_{max}/MIC), ví dụ: fluoroquinolones, aminoglycosides, metronidazole, daptomycine. Để tối ưu hóa hiệu quả điều trị của nhóm kháng sinh này phải sử dụng liều cao. Chích thuốc liều cao, một lần trong ngày là cách thường được sử dụng ở kháng sinh có cửa sổ điều trị-độc tính rộng (aminoglycosides). Chiến lược này đảm bảo nồng độ đỉnh cao, ngăn ngừa tích tụ thuốc và giảm nguy cơ độc tính do nồng độ mô giảm nhanh. Ngoài ra, sử dụng thuốc một lần trong ngày cũng kéo dài hiệu quả hậu kháng sinh (PAE) của aminoglycosides.

Khả năng diệt khuẩn của kháng sinh phụ thuộc thời gian tùy thuộc vào thời gian nồng độ thuốc trong máu trên MIC giữa hai lần dùng thuốc ($T > MIC$, $AUC_{0-24}:MIC$), ví dụ: β -lactams, carbapenems, macrolides, linezolid. Ở những kháng sinh thuộc nhóm này, gia tăng nồng độ thuốc huyết thanh gấp 4-5 lần MIC không làm tăng hiệu quả diệt khuẩn.

Một số kháng sinh, như doxycycline hay vancomycine là những kháng sinh phụ thuộc nồng độ và thời gian tùy thuộc vào MIC của vi khuẩn gây bệnh. Khi MIC của cầu trùng gram dương nhỏ hơn $1\mu g/ml$, vancomycine là kháng sinh phụ thuộc thời gian. Khi MIC của cầu trùng gram dương lớn hơn $1\mu g/ml$, vancomycine là kháng sinh phụ thuộc nồng độ. Aminoglycosides và quinolone cũng có đặc tính kép này đối với vài tác nhân gây bệnh (C_{max}/MIC , $AUC_{0-24}:MIC$).

BẢNG 1 : CÁCH SỬ DỤNG KHÁNG SINH THEO QUAN ĐIỂM ĐỘNG LỰC HỌC	
PHÂN NHÓM KHÁNG SINH THEO ĐỘNG LỰC HỌC	CHIẾN LƯỢC TỐI ƯU HÓA LIỀU KHÁNG SINH
KHÁNG SINH PHỤ THUỘC NỒNG ĐỘ ($C_{MAX}:MIC$) <ul style="list-style-type: none"> • Quinolones • Aminoglycosides • Vancomycine nếu $MIC \geq 1 \mu g/ml$ • Tigecycline • Colistin • Doxycycline 	Sử dụng liều hiệu quả cao nhất nhưng không gây độc tính
KHÁNG SINH PHỤ THUỘC THỜI GIAN ($T > MIC$) <ul style="list-style-type: none"> • Thời gian nồng độ Penicilline trong máu trên MIC dài hơn 70% khoảng thời gian giữa 2 lần dùng thuốc • Thời gian nồng độ Beta-lactam trong máu trên MIC dài hơn 60% khoảng thời gian giữa 2 lần dùng thuốc • Thời gian nồng độ Carbapenems trong máu trên MIC dài hơn 40% khoảng thời gian giữa 2 lần dùng thuốc 	
Vancomycin nếu $MIC \leq 1\mu g/ml$	Sử dụng liều cao (tăng nồng độ thuốc trong huyết thanh và kéo dài thời gian trên MIC giữa 2 lần dùng thuốc)
CÁC KHÁNG SINH KHÁC ($C_{MAX}:MIC / T > MIC$ VÀ/HOẶC $AUC_{0-24}:MIC$) Quinolones >125 (hiệu quả) >250 (hiệu quả cao hơn)	Sử dụng liều hiệu quả cao nhất nhưng không gây độc tính

Nồng độ đỉnh trong huyết thanh, thể tích phân bố, thời gian bán hủy, gắn kết protein, chức năng gan và thận ảnh hưởng đến nồng độ thuốc trong huyết thanh. Nồng độ đỉnh trong huyết thanh, gắn kết protein và thể tích phân bố xác định nồng độ thuốc trong mô tế bào bị nhiễm trùng.

Kháng sinh phụ thuộc thời gian là những kháng sinh kìm khuẩn ngoại trừ penicillins, carbapenem và monobactams. Trong khi đó, kháng sinh phụ thuộc nồng độ là những kháng sinh diệt khuẩn và có hiệu quả hậu kháng sinh.

BẢNG 2 : CÁC ĐẶC ĐIỂM DƯỢC LỰC HỌC CỦA KHÁNG SINH SỬ DỤNG TRONG ICU		
Thông số dược lực học của kháng sinh	Nhiễm trùng huyết làm tăng tính thấm mao mạch (sự thẩm dịch từ trong lòng mạch ra mô kẽ) *	Liều dùng khuyến cáo
KHÁNG SINH TAN TRONG NƯỚC (thể tích phân bố V_D thấp)		
<ul style="list-style-type: none"> • Thái trừ qua thận • Nồng độ trong huyết thanh cao • Thẩm vào mô hạn chế 	<ul style="list-style-type: none"> • Tăng V_d → giảm nồng độ trong huyết thanh 	<ul style="list-style-type: none"> • Tăng liều kháng sinh tan trong nước • Thay đổi sang kháng sinh tan trong mỡ
KHÁNG SINH TAN TRONG MỠ (thể tích phân bố V_D cao)		
<ul style="list-style-type: none"> • Thái trừ qua gan • Thẩm vào mô tốt • Nồng độ trong huyết thanh cao 		<ul style="list-style-type: none"> • Không thay đổi V_d nên không thay đổi nồng độ thuốc trong huyết thanh hay trong mô • Không cần thay đổi thuốc

*Tương tự trong các tình huống: thông khí cơ học, bông hay giảm albumin máu

BẢNG 3 : KHẢ NĂNG SINH ĐỀ KHÁNG CỦA MỘT SỐ KHÁNG SINH		
Kháng sinh có khả năng gây đề kháng cao	Chủng vi khuẩn thường sinh kháng thuốc	Kháng sinh thay thế (kháng sinh khả năng gây đề kháng thấp)
AMINOGLYCOSIDES		
Gentamicin/Tobramycin	P.aeruginosa	Amikacin
CEPHALOSPORINS		
Ceftazidime	P.aeruginosa	Cefepime
TETRACYCLINES		
Tetracycline	S.pneumoniae S.aureus	Doxycycline hoặc Minocycline
QUINOLONES		
Ciprofloxacin Ciprofloxacin	S.pneumoniae P.aeruginosa	Levofloxacin hoặc Moxifloxacin Levofloxacin
GLYCOPEPTIDES		
Vancomycin	MSSA MRSA	Linezolid hoặc Daptomycin hoặc Minocycline
CARBAPENEMS		
Imipenem	P.aeruginosa	Meropenem hoặc Doripenem
MACROLIDES		
Azithromycin	S.pneumonia	Không lựa chọn các Macrolide khác Kháng sinh thay thế bao gồm doxycycline, levofloxacin, hoặc moxifloxacin
ỨC CHẾ DIHYDROFOLATE REDUCATASE		
TMP-SMX	S.pneumonia	Doxycycline

BẢNG 4 : KHÁNG SINH THEO KINH NGHIỆM CHO CÁC BỆNH LÝ NHIỄM TRÙNG THƯỜNG GẶP TRONG ICU				
Vị trí nhiễm trùng	Tác nhân thường gặp	Tác nhân thường không phải là nguyên nhân	Kháng sinh theo kinh nghiệm có khả năng gây đề kháng thấp	Dị ứng penicillin
NHIỄM KHUẨN HUYẾT LIÊN QUAN ĐẾN CVC *				
	MSSA MRSA CoNS GNBs (hiếu khí) VSE	B.fragilis Liên cầu không thuộc nhóm D	Meropenem kèm với vancomycin (nếu có nguy cơ nhiễm MRSA) hoặc linezolid (nếu có nguy cơ nhiễm VRE)	Meropenem kèm với vancomycin (nếu có nguy cơ nhiễm MRSA) hoặc linezolid(nếu có nguy cơ nhiễm VRE)
NHIỄM KHUẨN TỪ Ổ BỤNG				
Viêm túi mật/viêm đường mật	E.coli K.pneumoniae VSE	B.fragilis	Levofloxacin hoặc moxifloxacin	Levofloxacin hoặc moxifloxacin
Viêm phúc mạc/thủng đại tràng	B.fragilis GNBs (hiếu khí)	Liên cầu không thuộc nhóm D	Ertapenem hoặc piperazillin/tazobactam hoặc moxifloxacin hoặc tigecycline	Ertapenem hoặc moxifloxacin hoặc tigecycline
VIÊM PHỔI BỆNH VIỆN/VIÊM PHỔI DO THỞ MÁY (VAP / NP)	P.aeruginosa GNBs (hiếu khí)	B.fragilis MSSA/MRSA VSE/VRE Burkholderia cepacia A.baumannii S.maltophilia	Meropenem hoặc doripenem hoặc Levofloxacin (750 mg) hoặc cefepime Cefoperazone/sulbactam	Meropenem hoặc doripenem hoặc levofloxacin(750 mg) Colistin và meropenem.
NHIỄM KHUẨN HUYẾT TỪ ĐƯỜNG TIẾT NIỆU				
Cộng đồng	GNBs (hiếu khí) VSE	B.fragilis MSSA/MRSA	Piperazillin/tazobactam hoặc meropenem	Meropenem
Bệnh viện	P.aeruginosa GNBs (hiếu khí)	B.fragilis MSSA/MRSA	Piperazillin/tazobactam hoặc meropenem	Meropenem
NHIỄM TRÙNG DA VÀ MÔ MỀM				
Viêm mô tế bào	Liên cầu nhóm A,B,C,G	MSSA/MRSA	Ceftriaxone hoặc cefazolin	Vancomycin hoặc clindamycin
Abcess	MSSA/MRSA	Liên cầu nhóm A,B,C,G	Ceftaroline hoặc minocycline hoặc vancomycine hoặc linezolid	Vancomycin hoặc linezolid hoặc minocycline

CoNS, tụ cầu coagulase âm; CVC, catheter tĩnh mạch; GNB, trực khuẩn gram âm; ICU, KHSTC-CD; MRSA, tụ cầu vàng kháng methicillin; MSSA, tụ cầu vàng nhạy methicillin; NP, VPBV; VAP, VPTM; VRE, cầu trùng đường ruột kháng vancomycin; VSE, cầu trùng đường ruột nhạy vancomycin

III. KHÁNG SINH ĐỒ VÀ ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH

Chưa có đồng thuận quốc tế về định nghĩa “kháng thuốc” hay “nhạy cảm”. Điểm cắt được sử dụng trong thử nghiệm nhạy cảm dựa trên nồng độ kháng sinh trong huyết thanh đạt được khi sử dụng các liều kháng sinh khuyến cáo trong trường hợp nhiễm trùng huyết. Phải cẩn thận khi giải thích kết quả nhạy cảm từ các phân lập vi sinh không phải từ máu. Nhiễm trùng khó điều trị khi kháng sinh chọn lựa không thâm nhập đủ vào các mô đích (ví dụ: tiền liệt tuyến hoặc hệ thần kinh trung ương). Các bác sĩ phải ngoại suy nồng độ kháng sinh trong mô tại vị trí nhiễm trùng từ nồng độ huyết thanh đạt được. Thất bại trong việc xem xét vấn đề này có thể dẫn đến thất bại lâm sàng để loại trừ nhiễm trùng mặc dù kết quả KSD chỉ ra tác nhân gây bệnh nhạy cảm với kháng sinh sử dụng. Cần phải nhớ một số tác nhân gây bệnh (ví dụ, tụ cầu kháng methicillin [MRSA]) KSD nhạy cảm không dự đoán được hiệu quả lâm sàng. Nguyên nhân có thể do sự khác biệt môi trường sinh lý của bệnh nhân với môi trường cấy, tính acid của mô nhiễm trùng và giảm oxy làm giảm hoạt động của một số kháng sinh.

BẢNG 5 : NHỮNG KHÓ KHĂN TRONG BIỆN LUẬN KẾT QUẢ KHÁNG SINH ĐỒ
<ol style="list-style-type: none">1. Tác nhân phân lập được có thể không phải là tác nhân gây bệnh (vi khuẩn gây hại quần cư ở da, trong dịch tiết cơ thể)2. Điều trị các vi khuẩn gây hại quần cư từ dịch/dịch tiết trong vùng hữu khuẩn thường dễ bỏ sót tác nhân gây bệnh thật sự3. Lựa chọn kháng sinh dựa trên kết quả cấy vi khuẩn gây hại quần cư thường gây hiểu lầm.4. Lựa chọn kháng sinh dựa trên kết quả kháng sinh đồ không bảo đảm chắc chắn hiệu quả lâm sàng của kháng sinh.5. Kết quả phân lập chủng vi khuẩn kháng thuốc không có nghĩa là chủng vi khuẩn đó luôn luôn kháng thuốc; trong thực tế, các chủng vi khuẩn này thường là không nhạy (nonsusceptible) hoặc kháng tương đối (nhạy cảm với liều cao kháng sinh)
KẾT QUẢ KSD SO VỚI HIỆU QUẢ THỰC SỰ TRÊN LÂM SÀNG
<ol style="list-style-type: none">1. Không có sự thống nhất về điểm cắt để xác định vi khuẩn kháng thuốc giữa Châu Âu và Mỹ2. Kết quả KSD không phải luôn luôn tiên đoán được hiệu quả lâm sàng Ví dụ :<ul style="list-style-type: none">• MRSA nhạy với doxycycline và TMP-SMX trên KSD có lẽ không có hiệu quả lâm sàng• MRSA nhạy với quinolones hay cephalosporin (ngoại trừ ceftarolin) trên KSD có lẽ không có hiệu quả lâm sàng.• Klebsiella pneumonia nhạy với TMP-SMX trên KSD có lẽ không có hiệu quả lâm sàng• Liên cầu nhóm A-D nhạy với aminoglycosides trên KSD có lẽ không có hiệu quả lâm sàng• L.monocytogenes nhạy trên KSD nhưng không hiệu quả trên lâm sàng3. Tác nhân phân lập không nhạy trên KSD có thể nhạy trên lâm sàng nếu sử dụng liều cao hoặc đủ để đạt nồng độ thuốc trên MIC

MIC, nồng độ ức chế tối thiểu; MRSA, tụ cầu kháng methicillin; TMP-SMX, trimethoprim -sulfamethoxazole.

Mặc dù không có những yếu tố gây nhiễu, cũng cần phải lưu ý sự khác biệt giữa tính nhạy cảm trong KSD và hiệu quả lâm sàng. Ví dụ, điều trị MRSA với trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX), doxycycline, hoặc clindamycin có thể thất bại trong lâm sàng mặc dù KSD nhạy cảm. Điều trị MRSA với các kháng sinh như minocycline, linezolid, daptomycin, hoặc vancomycin, có thể đạt được thành công lâm sàng. *Listeria monocytogenes* nhạy cảm với cephalosporin, nhưng kinh nghiệm lâm sàng chỉ ra rằng kháng sinh này không hiệu quả trong bệnh viêm màng não (Bảng 5).

Khả năng gây đề kháng (cao hay thấp) là một đặc tính cố hữu của thuốc kháng sinh (Bảng 6). Những kháng sinh gây đề kháng cao (ví dụ: macrolides, TMP-SMX, ampicillin) mất hiệu quả điều trị thường xảy ra trong và suốt thời gian sử dụng. Kháng sinh gây đề kháng thấp (ví dụ: doxycycline, ceftriaxone, amikacin) ít bị ảnh hưởng khi sử dụng rộng rãi/kéo dài. Khi tất cả các yếu tố khác không đổi, đề kháng có nhiều khả năng phát triển khi nồng độ mô dưới ngưỡng điều trị trong các mô kháng sinh khó xâm nhập vào (ví dụ, viêm tuyến tiền liệt mạn tính, áp xe, nhiễm trùng liên quan đến màng sinh học). Kháng sinh kháng tương đối, ví dụ vaminoglycoside, có thể được khắc phục nếu nồng độ kháng sinh trong mô cao hơn so với MIC của tác nhân gây bệnh (Bảng 3). Sử dụng liều không độc cao nhất để điều trị nhiễm trùng nặng ở bệnh nhân ICU luôn luôn có lợi.

BẢNG 6 : CÁCH THỨC LỰA CHỌN KHÁNG SINH HIỆU QUẢ GIẢM THIỂU KHẢ NĂNG SINH ĐỀ KHÁNG
<ol style="list-style-type: none"> 1. Tránh bao phủ các vi khuẩn gây hại quần cư không gây nhiễm khuẩn tại vị trí nhiễm trùng. 2. Chọn kháng sinh hiệu quả, ít có khả năng sinh đề kháng với các tác nhân gây bệnh xác định thường gặp tại vị trí nhiễm trùng 3. Luôn cân nhắc đến tính thấm của kháng sinh để đạt được nồng độ điều trị hiệu quả tại vị trí nhiễm trùng 4. Dùng liều “tải” và liều cao trong 3 ngày đầu để giảm khả năng chọn lọc dòng vi khuẩn kháng thuốc 5. Sử dụng liệu trình kháng sinh hiệu quả ngắn nhất có thể, cân nhắc yếu tố kí chủ, kích thước vùng cây và độc tính của vi khuẩn.
CÁCH TIẾP CẬN KHÔNG HIỆU QUẢ ĐỂ HẠN CHẾ KHÁNG THUỐC
<ol style="list-style-type: none"> 6. Khi sử dụng kháng sinh có khả năng gây đề kháng thấp việc chuyển từ kháng sinh phổ rộng sang phổ hẹp thường không làm giảm đề kháng thuốc 7. Kết hợp kháng sinh không ngăn được đề kháng thuốc 8. Xoay vòng không ngăn được đề kháng thuốc 9. Liệu pháp xuống thang làm giảm sử dụng kháng sinh không cần thiết hoặc quá mức nhưng không làm giảm đề kháng thuốc. 10. Giảm số lượng kháng sinh sử dụng giảm chi phí và giảm nhiễm <i>Clostridium difficile</i> nhưng không ngăn được đề kháng thuốc 11. Tránh sử dụng kháng sinh liều thấp, kéo dài.

IV. CÁC NHÓM KHÁNG SINH

Beta-lactam

Beta-Lactam là kháng sinh diệt khuẩn, phụ thuộc thời gian. Nhóm kháng sinh này có hiệu quả sau kháng sinh (PAE), trong thời gian ngắn khi sử dụng điều trị vi khuẩn gram dương, nhưng không có hiệu quả này khi sử dụng điều trị vi khuẩn gram âm. Hiệu quả diệt khuẩn tối đa đạt được khi nồng độ thuốc ở mức $5 \times \text{MIC}$ của tác nhân gây bệnh. Khi tăng nồng độ thuốc trên ngưỡng này thì không làm tăng hiệu quả điều trị. Mục tiêu điều trị là duy trì nồng độ kháng sinh trong huyết thanh lớn hơn MIC trong thời gian dài nhất có thể, ít nhất 60% (penicillin) đến 70% (cephalosporin) thời gian giữa 2 lần tiêm thuốc. Chiến lược để đạt được hiệu quả dược lực học này bao gồm gia tăng tần suất liều, cho β -lactam có thời gian bán hủy dài hoặc truyền liên tục. Khi sử dụng β -lactam trong ICU, kết hợp liều cao với tăng tần suất sử dụng sẽ tối đa hóa hiệu quả kháng sinh mà không làm tăng nguy cơ phát triển đề kháng thuốc. Trong nhóm cephalosporin, cefepime có phổ hoạt động kháng *Pseudomonas aeruginosa*. Thuốc này thường sử dụng đơn trị liệu hoặc kết hợp với một aminoglycoside (ví dụ, amikacin) để điều trị nhiễm *Pseudomonas aeruginosa* toàn thân và sốt giảm bạch cầu. Đối với các trường hợp vi khuẩn đa kháng, tiết beta-lactamase phổ rộng (MDROs với MIC = 4-8 mg/mL), và nhiễm *Pseudomonas aeruginosa*, nên sử dụng "liều cao" cefepime.

Carbapenem

Có cấu trúc tương tự như beta-lactam, carbapenems cũng là kháng sinh diệt khuẩn, phụ thuộc thời gian. Mục tiêu điều trị là duy trì nồng độ thuốc ở mức $5 \times \text{MIC}$, trong khoảng thời gian $\geq 40\%$ khoảng cách liều. Chiến lược để đạt được mục tiêu này là sử dụng liều cao hoặc thuốc có thời gian bán hủy dài (ví dụ, ertapenem cho vi khuẩn nhạy cảm).

Quinolones

Fluoroquinolones là kháng sinh phụ thuộc cả thời gian và nồng độ. Tỷ số $\text{AUC}_{0-24} / \text{MIC}$ có liên quan trực tiếp với kết quả lâm sàng. Tỷ số $\text{AUC}_{0-24} / \text{MIC}$ lớn hơn 125 tiên đoán hiệu quả điều trị vi khuẩn gram âm. Sử dụng liều quinolone cao nhất để đạt được tỷ số $\text{AUC}_{0-24} / \text{MIC}$ lớn hơn 250 có thể tốt hơn và làm giảm sự phát triển đề kháng thuốc. Chiến lược liều này cũng tối đa hóa $\text{C}_{\text{max}} / \text{MIC}$.

Vancomycine

Dược lực học của vancomycin thay đổi tùy theo MIC của loại tụ cầu gây bệnh. Trong trường hợp MIC lớn hơn 1, vancomycin là kháng sinh phụ thuộc nồng độ. Khi MIC dưới 1, Vancomycine là kháng sinh phụ thuộc thời gian. Cần sử dụng liều cao nhất có thể để tối đa hóa hiệu quả điều trị bởi vì những lo ngại về tác dụng phụ trên thận của vancomycin phần lớn là không có cơ sở. Sử dụng liều trung bình vancomycin đã gắn liền với sự phát triển đề kháng thuốc. Vì vậy một chiến lược liều ưa thích là sử dụng liều cao vancomycin (ví dụ, 60 mg/kg truyền tĩnh mạch mỗi 24 giờ) với liều được điều chỉnh phù hợp theo chức năng thận.

Linezolid

Linezolid là kháng sinh phụ thuộc thời gian, có hoạt tính kìm khuẩn đối với Staphylococci và Enterococci, nhưng có hoạt tính diệt khuẩn đối với nhóm Streptococci không D. Mặc dù có hoạt tính kìm khuẩn đối với Staphylococci, linezolid được sử dụng thành công để điều trị viêm nội tâm mạc cấp do vi khuẩn so với các kháng sinh khác. Không cần hiệu chỉnh liều linezolid trong rối loạn chức năng thận/gan.

Daptomycin

Daptomycin là diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ, có đặc điểm dược lực học kép (C_{max} / MIC cũng như tỷ số AUC_{0-24} / MIC) và hiệu quả hậu kháng sinh (PAE) kéo dài. Liều của daptomycin phụ thuộc vào vị trí nhiễm trùng. Sử dụng liều thấp daptomycin cho nhiễm trùng da và mô mềm, trong khi liều cao daptomycin được sử dụng để điều trị nhiễm trùng huyết. Kháng hoàn toàn hoặc kháng tương đối có thể xảy ra khi bệnh nhân nhiễm tụ cầu được điều trị với vancomycin trước đó, do sự dày lên của thành tế bào. Trong trường hợp nghi ngờ kháng tương đối, Liều cao daptomycin (10-12 mg / kg TM q24h) đã được sử dụng để điều trị thành công. Tránh dùng daptomycin để điều trị viêm phổi vì canxi có trong lớp surfactant bất hoạt các kháng sinh.

Tigecycline

Tigecycline, dẫn xuất của minocycline và có cấu trúc tương tự như tetracycline, là kháng sinh phụ thuộc thời gian. Theo y văn, khả năng thất bại của tigecycline liên quan đến kháng tigecycline tự nhiên (ví dụ, *P. aeruginosa*) hoặc sử dụng thuốc không đủ liều. Chưa có một chiến lược tối ưu tigecycline được khuyến cáo, nên sử dụng một liều tải, thường gấp đôi liều duy trì. Do khối lượng

phân phối cao (Vd) của thuốc (8 L/ kg), liều ban đầu có thể không đủ để đạt được nồng độ điều trị trong huyết thanh. Khi điều trị vi khuẩn gram âm kháng thuốc, cần một liều cao hơn. Thời gian bán hủy của tigecycline là dài ($t_{1/2} = 42$ giờ) sau liều nạp, Liều duy trì (một nửa liều) nên được cho mỗi 24 giờ.

Aminoglycosides

Aminoglycosides là kháng sinh phụ thuộc nồng độ. Amikacin có hoạt tính kháng *Pseudomonas aeruginosa* cao nhất và đạt được tỷ lệ huyết thanh/MIC lớn hơn các aminoglycoside khác nên thích hợp trong điều trị các bệnh nặng. Amikacin có thể được sử dụng đơn trị liệu để điều trị nhiễm khuẩn huyết do gram âm hoặc trong liệu pháp phối hợp để tăng độ che phủ (ví dụ, tigecycline cộng với amikacin) hoặc tăng cộng lực (ví dụ, levofloxacin cộng với amikacin). Sử dụng một lần trong ngày tối ưu hóa PK/PD của amikacin và hạn chế nguy cơ nhiễm độc thận và độc tính trên tai.

Colistin

Colistin được sử dụng để điều trị nhiễm *Acinetobacter.spp* và *Pseudomonas aeruginosa* đa kháng thuốc. Đề kháng với colistin rất ít gặp, nhưng nhiều vi khuẩn gram âm có đề kháng nội tại với colistin (ví dụ: *Proteus*, *Morganella*, *Serratia*, *Burkholderia*. spp). Độc tính trên thận giới hạn sử dụng colistin. Những nghiên cứu gần đây cho thấy sử dụng colistin liều đúng cách ít tác dụng phụ trên thận hơn. Nên sử dụng liều tải và liều duy trì mỗi 8 giờ (1,7 mg/kg). Phải theo dõi chức năng thận bởi vì suy thận làm tăng thời gian bán hủy của thuốc từ 3.5 giờ lên đến 48-72 giờ. Vì colistin là kháng sinh duy nhất để điều trị các dòng *Acinetobacter.spp* và *Pseudomonas aeruginosa* đa kháng thuốc, nên chỉ sử dụng colistin như là vũ khí cuối cùng.

V. KẾT LUẬN

Khi lựa chọn kháng sinh theo kinh nghiệm cho bệnh nhân ICU mắc nhiễm trùng, các bác sĩ phải lưu ý phổ hoạt động của kháng sinh, phân phối thuốc đến vị trí nhiễm trùng, khả năng gây đề kháng thuốc, tối ưu hóa liều dựa vào PK/ PD, và thời gian điều trị cần thiết để tiêu diệt nhiễm trùng. Sử dụng liều hiệu quả cao nhất có thể nhưng tránh độc tính trong những trường hợp có đề kháng tương đối (ví dụ, phế cầu kháng penicillin). Chỉ điều trị những trường hợp nhiễm trùng thật sự, không điều trị vi khuẩn gây hại quần cư (colonization), sốt không rõ nguyên nhân, tăng bạch cầu vì làm tăng nguy cơ phát triển đề kháng kháng sinh (Bảng 4).

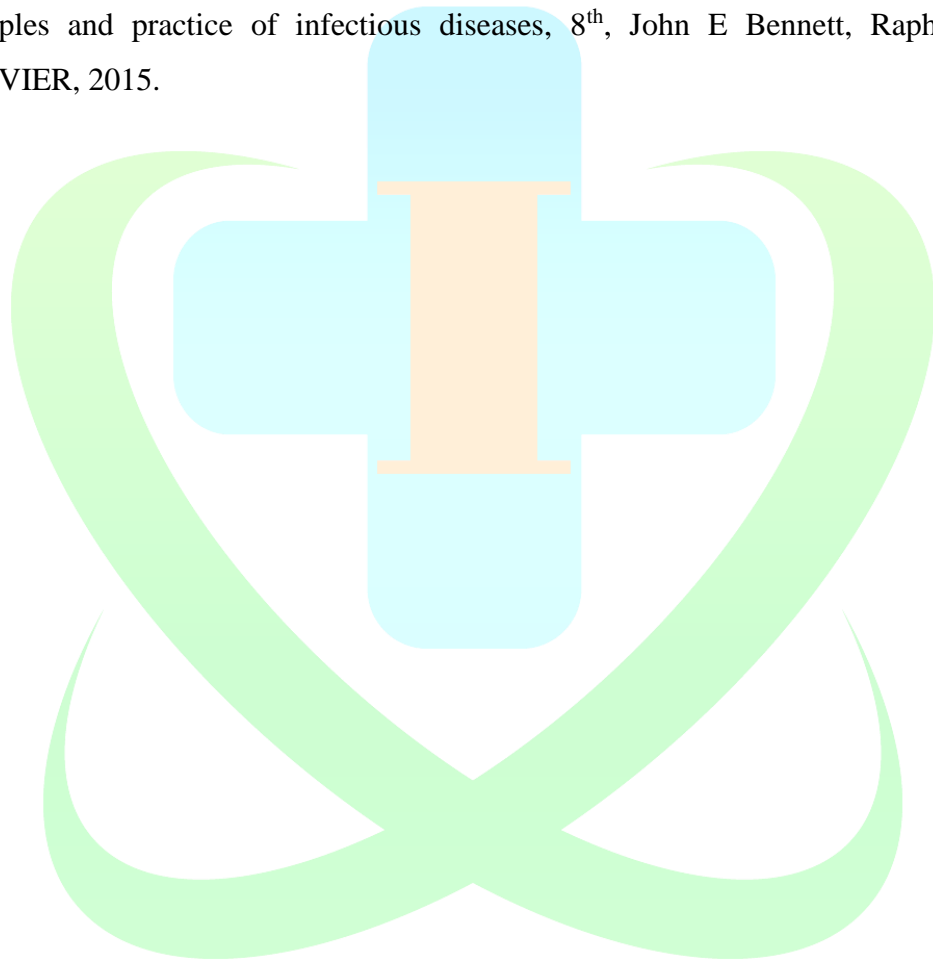
Cuối cùng, khi sử dụng thuốc kháng sinh trong môi trường ICU, phải chọn kháng sinh có khả năng gây đề kháng thấp, liều hiệu quả cao nhất có thể, thời gian điều trị ngắn nhất cần thiết để tiêu diệt bệnh nhiễm trùng (Bảng 7 và 8).

BẢNG 7 TỐI ƯU HÓA LỰA CHỌN KHÁNG SINH THEO KINH NGHIỆM	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Lựa chọn kháng sinh theo kinh nghiệm phải bao phủ các tác nhân gây bệnh tại vị trí nhiễm trùng (tác nhân phân lập từ chủ mô phổi, không phải từ dịch tiết hô hấp). 2. Tránh chọn lựa kháng sinh dựa trên chủng vi khuẩn gây hại quần cư cấy được từ vùng hữu khuẩn <ul style="list-style-type: none"> • Chất tiết đường hô hấp ở bệnh nhân đặt nội khí quản • Nước tiểu từ bệnh nhân đặt sonde Foley • Vết thương không mủ 3. Lựa chọn kháng sinh có hoạt tính cao (và khả năng gây đề kháng thấp) với các tác nhân gây bệnh thường gặp tại ổ nhiễm khuẩn <ul style="list-style-type: none"> • Viêm phổi thở máy / viêm phổi bệnh viện : P.aeruginosa và GNBs hiếu khí (không phải MSSA/MRSA) • Nhiễm khuẩn từ đường tiết niệu : GNBs hiếu khí và cầu trùng đường ruột (không phải MSSA/MRSA hoặc B.fragilis) • Nhiễm khuẩn từ ổ bụng : B.fragilis và GNBs hiếu khí (không phải MSSA/MRSA) 4. Chọn lựa kháng sinh có khả năng gây đề kháng thấp có phổ phù hợp đối với vị trí nhiễm trùng để giảm đề kháng thuốc. 5. Sử dụng đủ liều /liều cao nhất có thể để tối ưu hiệu quả điều trị và giảm khả năng chọn lọc dòng vi khuẩn kháng thuốc 6. Áp dụng những biện pháp kiểm soát nhiễm khuẩn nghiêm ngặt để giảm lây lan chủng vi khuẩn đa kháng thuốc trong ICU và trong bệnh viện. 	

BẢNG 8 : HẬU QUẢ CỦA VIỆC ĐIỀU TRỊ KHÁNG SINH KHÔNG ĐỦ LIỀU	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Thất bại điều trị Hậu quả <ul style="list-style-type: none"> • Lãng phí nguồn lực (tốn tiền thuốc mà không hiệu quả) • Tốn tiền cho việc lựa chọn một kháng sinh khác hiệu quả hơn (thường là mắc tiền hơn và độc tính lớn hơn) • Tốn tiền để làm các xét nghiệm và tư vấn chuyên gia trong việc đánh giá điều trị và điều trị lại • Bao phủ hay “truy đuổi “ các vi khuẩn gây hại quần cư thường bỏ sót hay không chọn được kháng sinh hiệu quả tốt nhất để điều trị các tác nhân gây bệnh thật sự. • Tăng thời gian nằm viện • Tính pháp lý của thất bại điều trị 	
<ol style="list-style-type: none"> 2. Kháng thuốc Nguyên nhân : <ul style="list-style-type: none"> • Không chọn lựa được kháng sinh có khả năng gây đề kháng thấp • Không sử dụng đủ liều/liều cao nhất hiệu quả không gây độc. • Kháng sinh không có khả năng thâm vào mô đích bị nhiễm trùng đủ liều điều trị • Nồng độ kháng sinh dưới liều điều trị. Hậu quả : <ul style="list-style-type: none"> • Chi phí cách ly bệnh nhân mang vi khuẩn đa kháng (giảm lưu lượng bệnh nhân/hiệu quả sử dụng giường) • Nguy cơ lây lan vi khuẩn đa kháng thuốc trong ICU , bệnh viện , và cộng đồng • Giảm danh tiếng bệnh viện và hình ảnh cộng đồng 	

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Evidence based practice of critical care, 2th, Clifford S. Deutschman and Patrick J Neligan, ELSEVIER, 2016.
2. Principle of critical care, 4th, Jesse B Hall, Gregory A Schmidt and John P Kress, Mc Graw Hill, 2015.
3. Principles and practice of infectious diseases, 8th, John E Bennett, Raphael Dolin, ELSEVIER, 2015.



ICU

Trung Vuong Hospital