

BỆNH VIỆN ĐKKV THÁP MƯƠI



# BẢN TIN THÔNG TIN THUỐC

BULLETIN OF DRUG INFORMATION

SỐ 02-2025



**ANTIBIOTICS**

## LỜI NÓI ĐẦU

Đề kháng kháng sinh hiện nay là một vấn đề được quan tâm hàng đầu không chỉ ở nước ta mà còn là vấn đề có tính toàn cầu. Vấn đề đề kháng kháng sinh đang trở nên phức tạp hơn làm giảm hiệu quả điều trị, tăng tỉ suất bệnh tật, tăng chi phí điều trị và tăng tỷ lệ tử vong.

Việc điều trị kháng sinh không thích hợp gồm cả việc điều trị không đủ liều, việc lạm dụng kháng sinh là một thực tế rất đáng báo động. Làm tăng gánh nặng chi phí cho bệnh viện, tăng tần suất các phản ứng ngoại ý của thuốc, làm tăng tỷ lệ đề kháng kháng sinh của vi khuẩn.

Hy vọng thông qua những chuyên đề được đưa ra trong bản tin thông tin thuốc 02-2025 sẽ góp phần giúp các bác sĩ, dược sĩ, điều dưỡng tham khảo, cập nhật thêm thông tin về thuốc, cải thiện được hiệu quả, tính an toàn của thuốc trong quá trình điều trị cho bệnh nhân. Tổ Dược lâm sàng mong nhận được ý kiến đóng góp của các đồng nghiệp để các bản tin thông tin thuốc sau sẽ ngày càng hoàn thiện hơn cả về nội dung và phương thức tiếp cận.

### BIÊN SOẠN

1. BSCKII. Nguyễn Văn Bé
2. BSCKII. Nguyễn Văn Khoẻ
3. BSCKII. Đỗ Nguyên Phương
4. BSCKI. Đoàn Đức Thi
5. DSCKII. Hà Thanh Liêm
6. DSCKI. Bùi Văn Nhi

**MỤC LỤC****CHUYÊN ĐỀ SỬ DỤNG KHÁNG SINH AN TOÀN, HỢP LÝ, HIỆU QUẢ VÀ CHỨNG CỨ LÂM SÀNG TRONG SỬ DỤNG KHÁNG SINH**

|                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Truyền kéo dài betalactam: Ứng dụng PK/PD tăng hiệu quả sử dụng thuốc trong thực hành lâm sàng..... | 04 |
| 2. Kháng sinh imipenem và độc tính thần kinh liên quan đến imipenem-cilastatin liều cao.....           | 07 |
| 3. Dược động lực học Vancomycin trong thực hành lâm sàng .....                                         | 10 |
| 4. Góc nhìn về sử dụng Metronidazol trong quản lý sử dụng kháng sinh.....                              | 18 |
| 5. Colistin: Các cơ sở sử dụng và liều dùng.....                                                       | 22 |
| 6. Sử dụng hợp lý, an toàn, hiệu quả kháng sinh nhóm Aminoglycosid.....                                | 24 |

## CHUYÊN ĐỀ SỬ DỤNG KHÁNG SINH AN TOÀN, HỢP LÝ, HIỆU QUẢ VÀ CHỨNG CỨ LÂM SÀNG TRONG SỬ DỤNG KHÁNG SINH



**Quyết định số 708/QĐ-BYT ngày 02/3/2015**

Về việc ban hành “Hướng dẫn sử dụng kháng sinh”.

**Quyết định 5631/QĐ-BYT ngày 31/12/2020 của Bộ Y tế**

Về việc ban hành tài liệu “hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện”

**Quyết định số 2115/QĐ-BYT ngày 11/5/2023.**

Về việc ban hành “Sổ tay hướng dẫn thực hiện chương trình quản lý sử dụng kháng sinh dành cho Bệnh viện tuyến Huyện

## TRUYỀN KÉO DÀI BETALACTAM: TỪ CƠ SỞ LÝ THUYẾT ĐẾN THỰC HÀNH LÂM SÀNG

### 1. Đặc tính dược động học – dược lực học của kháng sinh nhóm betalactam

Kháng sinh nhóm **beta-lactam** có hiệu lực **diệt khuẩn phụ thuộc thời gian** (chỉ số  $\%fT>MIC$  – thời gian nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn MIC).

Do thời gian bán thải ngắn và không có tác dụng hậu kháng sinh, nồng độ thuốc cần duy trì trên MIC càng lâu càng tốt để tối ưu hiệu quả điều trị.

Mức  $\%fT>MIC$  cần đạt để duy trì và tối ưu hiệu quả điều trị:

- $\geq 40-50\%$  với penicillin/cephalosporin
- $\geq 40\%$  với carbapenem
- $\approx 100\%$  ở bệnh nhân nhiễm trùng nặng, nguy kịch.

Để tối ưu hiệu quả điều trị, giải pháp truyền kéo dài được đánh giá đem lại hiệu quả cao, khuyến khích áp dụng. Đặc biệt, chứng minh đem lại nhiều lợi ích trong điều trị bệnh nhân nặng.

### 2. Lợi ích của truyền kéo dài betalactam trong điều trị bệnh nhân nặng

Để tăng hiệu quả của beta-lactam, có 03 cách có thể áp dụng trên lâm sàng:

- Tăng liều
- Tăng số lần dùng
- Truyền kéo dài hoặc liên tục.

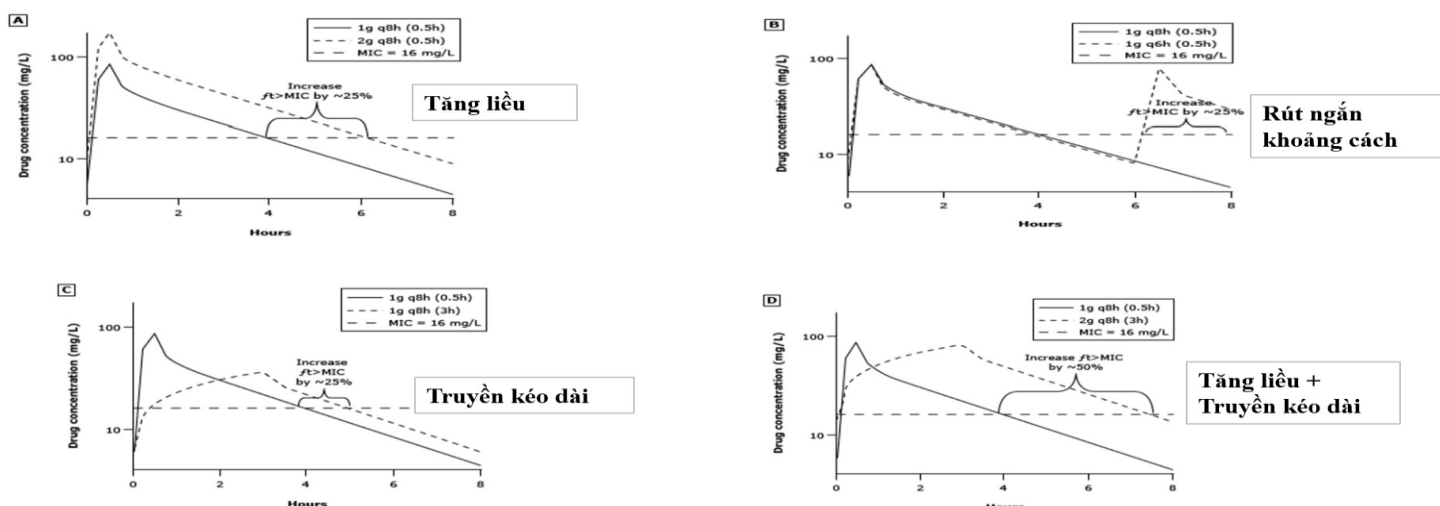
Tăng số lần dùng là một giải pháp an toàn tuy nhiên không mang lại hiệu quả đáng kể đối với các trường hợp bệnh khuẩn nặng.

Giải pháp truyền liên tục kéo dài (~3 giờ) hoặc truyền liên tục là giải pháp được chứng minh đem lại hiệu quả tốt hơn. Đây là giải pháp được ưu tiên sử dụng cho những bệnh nhân nhiễm trùng nặng.

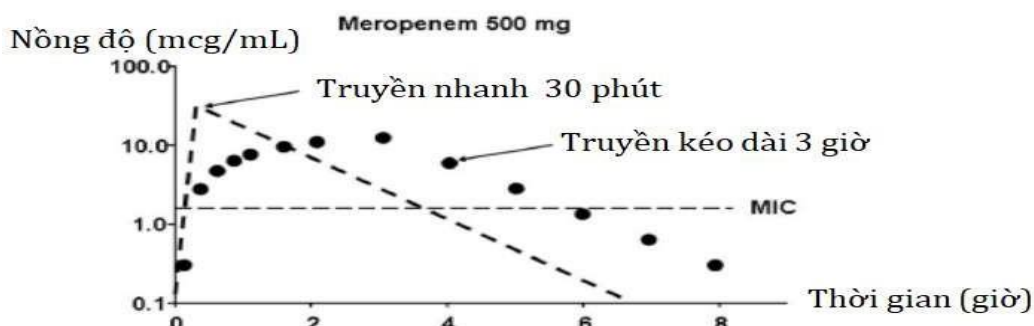
Hiệu quả của việc truyền kéo dài được chứng minh qua nhiều nghiên cứu khoa học. Theo Teo và cộng sự, phân tích 29 nghiên cứu với 2.206 bệnh nhân (18 RCT và 11 nghiên cứu quan sát) cho thấy truyền kéo dài có khả năng **giảm 31% nguy cơ tử vong** so với truyền ngắt quãng. Đồng thời giảm chi phí điều trị do thời gian sử dụng thuốc và thời gian nằm viện giảm.

Giải pháp truyền kéo dài đã chứng minh được hiệu quả về lâm sàng và si sinh đối với các nhóm cephalosporin (cefepim), penicillin (piperacillin/tazobactam), carbapenem (imipenem, meropenem, ...). Đặc biệt hiệu quả với các bệnh nhân nặng: sốc nhiễm khuẩn, bỏng, chấn thương.

Tuy nhiên, khi sử dụng giải pháp truyền kéo dài cần chú ý đến sự ổn định của thuốc. Đặc biệt, nhóm carbapenem chỉ ổn định trong 4 giờ. Và chú ý về tương kỵ thuốc khi truyền đồng thời với các thuốc khác trên cùng chạc chữ Y.



Hình 1. Các cách tối ưu hóa chế độ liều betalactam

Hình 2. Truyền tĩnh mạch kéo dài làm tăng  $T > MIC$ : kết quả với meropenem

(Nguồn: Dandekar PK et al., Pharmacotherapy, 2003, 23, 988-991)

Bảng 2. Khuyến cáo chế độ liều truyền betalactam theo Sanford Guide

| KHÁNG SINH                     | LIỀU KHUYẾN CÁO                                                                                                                                                                                                                                        | Đánh giá khả năng áp dụng                                  |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| <b>Ampicillin-sulbactam</b>    | 9g (6g ampicillin + 3g sulbactam) IV truyền trong 4 giờ mỗi 8 giờ                                                                                                                                                                                      | Áp dụng cho các bệnh nặng, nguy cơ nhiễm vi khuẩn đa kháng |
| <b>Meropenem</b>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Nếu CrCl <math>\geq 50</math>: 2g (truyền trong 3 giờ) mỗi 8 giờ</li> <li>Nếu CrCl 30-49: 1g (truyền trong 3 giờ) mỗi 8 giờ</li> <li>Nếu CrCl 15-29: 1g ((truyền trong 3 giờ) mỗi 12 giờ</li> </ul>             |                                                            |
| <b>Piperacillin/Tazobactam</b> | Liều nạp: 4.5g truyền 30 phút, sau 4 giờ truyền: <ul style="list-style-type: none"> <li>Nếu CrCl <math>\geq 20</math>: 3.375g (truyền trong 4 giờ) mỗi 8 giờ</li> <li>Nếu CrCl <math>&lt; 20</math>: 3.375g (truyền trong 4 giờ) mỗi 12 giờ</li> </ul> |                                                            |

Bảng 2. Lưu ý về tương kỵ của thuốc khi truyền kéo dài đồng thời nhiều thuốc

|                      | Pip/tazo | Ceftazidim | Cefepim   | Meropenem |
|----------------------|----------|------------|-----------|-----------|
| <b>Amikacin</b>      | <b>C</b> | <b>C</b>   | <b>C</b>  | <b>C</b>  |
| <b>Ciprofloxacin</b> | <b>I</b> | <b>C</b>   | <b>I</b>  | <b>I</b>  |
| <b>Levofloxacin</b>  | <b>I</b> | <b>C</b>   | <b>C</b>  | <b>U</b>  |
| <b>Colistin</b>      | <b>C</b> | <b>C</b>   | <b>U</b>  | <b>C</b>  |
| <b>Hydrocortison</b> | <b>C</b> | <b>C</b>   | <b>C</b>  | <b>C</b>  |
| <b>Dobutamin</b>     | <b>I</b> | <b>I</b>   | <b>CD</b> | <b>C</b>  |
| <b>Dopamin</b>       | <b>C</b> | <b>C</b>   | <b>C</b>  | <b>C</b>  |
| <b>Epinephrin</b>    | <b>C</b> | <b>C</b>   | <b>U</b>  | <b>U</b>  |
| <b>Furosemid</b>     | <b>C</b> | <b>C</b>   | <b>C</b>  | <b>C</b>  |
| <b>Ringer Lactat</b> | <b>C</b> | <b>C</b>   | <b>C</b>  | <b>I</b>  |
| <b>Vancomycin</b>    | <b>C</b> | <b>CD</b>  | <b>I</b>  | <b>I</b>  |

*C: tương hợp, I: tương kỵ, CD: tương hợp phụ thuộc vào nồng độ, U: chưa rõ*

### Kết luận

Truyền kéo dài là giải pháp hiệu quả đối với các bệnh nhân nặng như sốc nhiễm khuẩn, bỏng, chấn thương. Tại đơn vị có thể áp dụng Piperacillin/Tazobactam, Imipenem/Cilastatin, Meropenem, Ampicillin/Sulbactam.

Cần chú ý tương kỵ thuốc khi sử dụng chung các thuốc trên với ciprofloxacin, Levofloxacin, dobutamin, Ringer Lactat hay Vancomycin (tham khảo bảng tương kỵ trong bản tin).

### Tài liệu tham khảo

1. BYT (2022), Dược thư Quốc gia Việt Nam
2. BYT (2015), Hướng dẫn sử dụng kháng sinh
3. Bệnh viện Chợ Rẫy (2020), Hướng dẫn sử dụng kháng sinh
4. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2022.
5. IDSA 2024
6. Bệnh viện Chợ Rẫy (2020), Hướng dẫn sử dụng kháng sinh

## KHÁNG SINH IMIPENEM VÀ ĐỘC TÍNH THẬN KINH LIÊN QUAN ĐẾN IMIPENEM-CILASTATIN LIỀU CAO

### 1. Sơ lược về Imipenem

Imipenem là beta-lactam có phổ tác dụng rộng, được chỉ định trong các trường hợp nhiễm khuẩn nặng điều trị tại bệnh viện đã kém đáp ứng với các kháng sinh khác và/hoặc có nguy cơ nhiễm vi sinh vật đa kháng thuốc.

Imipenem được quản lý sử dụng theo quy trình đã ban hành tại Bệnh viện theo quy định của nhóm kháng sinh ưu tiên quản lý theo quyết định 5631/QĐ-BYT. Là kháng sinh cần hội chẩn trước khi chỉ định sử dụng.

Imipenem có tác dụng diệt khuẩn với các:

+ Vi khuẩn gram âm: các chủng *Enterobacteriace* như *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella*, *Shigella*, *Haemophilus influenza*, *Nisseria* spp., *Acinetobacter* spp... Nhóm carbapenem đang là giải pháp cho nhiễm khuẩn do vi khuẩn sinh beta-lactamase phổ rộng như ESBL, AmpC, thậm chí phối hợp điều trị trong trường hợp một số chủng sinh carbapenemase.

+ Các cầu khuẩn gram dương, các vi khuẩn kỵ khí.

Tuy nhiên imipenem bị kháng tự nhiên bởi các chủng *Stenotromonas maltophilia*.

Imipenem có khả năng phân bố rộng nên chỉ định được trên nhiều vị trí nhiễm trùng khác nhau. Nhưng cần sử dụng phù hợp và đúng thời điểm để đạt hiệu quả tối ưu.

Imipenem là một trong các kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc vào thời gian. Để phát huy tối ưu hiệu quả điều trị, ngưỡng %fT > MIC cần đạt tối thiểu 40% để đảm bảo hiệu quả lâm sàng.

Imipenem chống chỉ định với:

- + Quá mẫn với các kháng sinh khác trong nhóm carbapenem.
- + Tiền sử có sốc phản vệ với bất kỳ kháng sinh nào trong Beta-lactam

### 2. Sử dụng imipenem

Truyền kéo dài imipenem từ 3-4 giờ là giải pháp tối ưu để giúp duy trì ngưỡng %fT > MIC cần đạt tối thiểu 40%. Không áp dụng truyền liên tục trong 24 giờ với imipenem vì kháng sinh này chỉ ổn định trong 4 giờ (ở nhiệt độ thường).

Cần chú ý điều chỉnh liều thuốc đối với các đối tượng như: bệnh nhân béo phì, phù, suy giảm chức năng thận hoặc tăng thanh thải thận, có can thiệp thuốc vận mạch, lọc thận hay dẫn lưu.

### 3. Liều dùng

Đối với người lớn và trẻ vị thành niên

Đối với bệnh nhân có chức năng thận bình thường (độ thanh thải creatinin

>90ml/phút), liều khuyến cáo là:

- 500mg/500mg mỗi 6 giờ hoặc 1000mg/1000mg mỗi 8 giờ hoặc mỗi 6 giờ.
- Nếu nhiễm khuẩn do hoặc nghi ngờ do chủng vi khuẩn ít nhạy cảm (ví dụ *Pseudomonas aeruginosa*) hoặc nhiễm khuẩn rất nặng (ví dụ ở bệnh nhân giảm bạch cầu có sốt), khuyến dùng liều 1000mg/1000mg mỗi 6 giờ.

Cần giảm liều khi độ thanh thải creatinin  $\leq 90$ ml/phút

Tổng liều tối đa hàng ngày không nên vượt quá 4.000mg/4.000mg.

Bệnh nhân suy thận:

| Độ thanh thải Creatinin (ml/phút)   | Tổng liều hằng ngày là 2g/ngày | Tổng liều hằng ngày là 3g/ngày | Tổng liều hằng ngày là 4g/ngày |
|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| $\geq 90$ (bình thường)             | 500mg mỗi 6 giờ                | 1000mg mỗi 8 giờ               | 1000mg mỗi 6 giờ               |
| Giảm liều cho bệnh nhân bị suy thận |                                |                                |                                |
| $< 90 - \geq 60$                    | 400mg mỗi 6 giờ                | 500mg mỗi 6 giờ                | 750mg mỗi 8 giờ                |
| $< 60 - \geq 30$                    | 300mg mỗi 6 giờ                | 500mg mỗi 8 giờ                | 500mg mỗi 6 giờ                |
| $< 30 - \geq 15$                    | 200mg mỗi 6 giờ                | 500mg mỗi 12 giờ               | 500mg mỗi 12 giờ               |

#### 4. Độc tính cần theo dõi

Rung cơ, trạng thái lú lẫn và đặc biệt là cơn co giật (co giật toàn thể thường xảy ra nhất trong các cơn động kinh) – là những tác dụng phụ của Imipenem được ghi nhận trong y văn và có tỷ lệ xuất hiện, ghi nhận báo cáo ADR cao, nhất là khi dùng imipenem liều cao.

| STT                                                                                                                                                                                                        | Thuốc                 | Tỷ lệ gây cơn co giật được ghi nhận |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------|
| 1                                                                                                                                                                                                          | Imipenem – cilastatin | 3-33%                               |
| 2                                                                                                                                                                                                          | Meropenem/Doripenem   | 1%                                  |
| 3                                                                                                                                                                                                          | Ertapenem             | 0,18%                               |
| - Tỷ lệ cơn co giật cao được phân tích có thể do imipenem có tính thấm qua hàng rào máu não cao hơn nên gây độc tính cao hơn so với các betalactam khác như piperacillin, cefepim, ertapenem và meropenem. |                       |                                     |

Theo khuyến cáo, các trường hợp điều trị viêm màng não mủ có chỉ định nhóm carbapenem, meropenem thường được khuyến cáo ưu tiên trên tiêu chí an toàn hơn so với imipenem.

#### 5. Các yếu tố gây tăng nguy cơ co giật

- Nguy cơ co giật tăng lên khi sử dụng imipenem với các bệnh nhân có tiền sử chấn thương mạch máu não, chấn thương đầu hoặc tiền sử động kinh.
- Trong đó, sử dụng liều cao và bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận là nguyên nhân tăng nguy cơ co giật cao. FDA chấp thuận liều tối đa của imipenem là 1g

mỗi 6 giờ (tối đa 4g/ngày). Tuy nhiên, đây là liều tối đa được phê duyệt, Imipenem với chế độ liều cao hơn 2g/ngày đã ghi nhận các cơn co giật là 3,6% => Nên cần chú ý khi theo dõi khi chỉ định liều >2g/ngày. Chỉ sử dụng chế độ liều cao trên: Bệnh nhân nặng, bệnh nhân tăng thanh thải hoặc vi khuẩn đề kháng trung gian không có lựa chọn khác thay thế.

Chú ý thận trọng khi dùng cho bệnh nhân suy thận nặng. Cần nhắc tránh sử dụng trên bệnh nhân có ClCr <15ml/phút trừ khi được thăm phân máu trong vòng 48 giờ.

#### 6. Xử trí trường hợp bị co giật và các ADR khác trên thần kinh trung ương

- Cần duy trì thuốc chống co giật trên bệnh nhân có tiền sử co giật. Nếu xuất hiện rung cơ, co giật, cần phải đánh giá chức năng thần kinh của bệnh nhân, dùng thuốc chống co giật (Khi ghi nhận phản ứng co giật, liệu pháp chống co giật như benzodiazepin nên được cân nhắc), đồng thời xem xét lại liều dùng của imipenem và cilastatin để đánh giá xem có cần giảm liều hay ngừng thuốc không.

- Tương tác giữa carbapenem và acid valproic hoặc divalproex natri làm giảm nồng độ acid valproic đến mức dưới ngưỡng điều trị, làm tăng nguy cơ co giật. Nếu bệnh nhân đang kiểm soát tốt cơn co giật bằng acid valproic hoặc divalproex natri, không nên dùng imipenem/cilastatin. Nếu bắt buộc phải dùng imipenem và cilastatin trên bệnh nhân tiền sử co giật,, nên phối hợp thêm thuốc chống co giật khác.

- Sử dụng đồng thời Imipenem/Cilastatin với thuốc chống đông đường uống có thể làm tăng tác dụng chống đông. Cần thay đổi chỉ số INR thường xuyên trong khi và 01 thời gian ngắn sau khi sử dụng kháng sinh và thuốc chống đông đường uống.

#### Kết luận

Sử dụng hiệu quả, an toàn imipenem:

- Nhiễm trùng nặng có nguy cơ nhiễm khuẩn đa kháng.
- Tối ưu hóa chế độ liều với chế độ truyền kéo dài 3 giờ để tối ưu hiệu quả diệt khuẩn trên các đối tượng bệnh nhân nặng đang điều trị tại ICU.
- Cần chú ý theo dõi độc tính thần kinh khi sử dụng imipenem. Cần theo dõi cơn co giật khi sử dụng chế độ liều cao (>2g/ngày) vì liều cao có thể tăng nguy cơ gây co giật.
- Benzodiazepin là giải pháp chống co giật có thể cân nhắc khi ghi nhận bệnh nhân có cơn co giật khi dùng imipenem.
- Cần nhắc tránh dùng với bệnh nhân suy thận nặng (ClCr<15ml/phút) trừ khi bệnh nhân được thăm phân máu trong vòng 48h.

#### Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế (2022), Dược thư Quốc gia Việt Nam
2. Sanford Guide 2022, chuyên luận Imipenem-cilastatin
3. Bộ Y tế (2022), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Covid 19
4. Bệnh viện Chợ Rẫy (2020), Hướng dẫn sử dụng kháng sinh
5. Bệnh viện Thống Nhất (2025), Hướng dẫn sử dụng kháng sinh
6. IDSA 2024
7. Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.

## DUỐC ĐỘNG LỰC HỌC VANCOMYCIN TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG

### 1. Nhiễm khuẩn do tụ cầu kháng methicillin (MRSA)

- *Staphylococcus aureus* là nhóm cầu khuẩn Gram dương, không di động, không sinh nha bào, đứng riêng lẻ hoặc thành từng đôi. Nhiễm trùng có tỷ lệ cao đề kháng với methicillin (*Methicilline resistance Staphylococcus aureus*, MRSA).

- Các đối tượng nguy cơ nhiễm *S.aureus*:

- + Trẻ em, người già, người suy dinh dưỡng, suy giảm miễn dịch.
- + Nhiễm trùng huyết do MRSA thường có nguồn gốc từ nhiễm trùng da, mô mềm hay viêm phổi.

| Điều trị nhiễm khuẩn do MRSA: |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Thuốc đầu tay                 | Vancomycin đơn trị liệu.<br>Hoặc phối hợp với gentamycin hoặc fosfomycin hoặc rifampicin để tăng hiệu lực diệt khuẩn.                                                                                                                                                                                                                                      |
| Lựa chọn thay thế             | Sử dụng trong trường hợp kém dung nạp hoặc dị ứng với Vancomycin: Linezolid, telavancin, daptomycin, co-trimoxazol, quinupristin/dalfopristin.<br><br>Linezolid là một lựa chọn thay thế cho vancomycin khi chuyển đổi từ đường tiêm sang đường uống, thuốc có sinh khả dụng xấp xỉ 100% và hầu như không cần hiệu chỉnh liều cho các bệnh nhân khác nhau. |

### 2. Tổng quan về vancomycin

Nhóm kháng sinh nhóm glycopeptid.

Phổ kháng khuẩn

| Vi khuẩn gram dương                                                                                                                                            | Vi khuẩn kỵ khí                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Streptococcus spp.<br>Enterococcus spp.<br>Staphylococcus spp (bao gồm các chủng kháng methicillin như MRSA)<br>Listeria monocytogenes<br>Corynebacterium spp. | Clostridium spp. (ngoại trừ <i>Clostridium innocuum</i> )<br>Eubacterium spp./<br>Peptostreptococcus spp |

Vancomycin là kháng sinh phụ thuộc thời gian (hoặc không phụ thuộc nồng độ) có phổ hẹp, tác dụng chủ yếu trên vi khuẩn Gram (+), đặc biệt dùng điều trị methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Đối với MRSA thì vancomycin cần đạt nồng độ trong máu khoảng từ 400-600 để có hiệu quả diệt khuẩn và tránh được

chọn lọc chủng đề kháng, an toàn trên thận.

Thêm vào đó, vancomycin là thuốc có khoảng trị liệu hẹp nên giám sát nồng độ vancomycin (TDM) để duy trì AUC<sub>0-24</sub>/MIC trong khoảng giới hạn là cần thiết để đảm bảo hiệu quả và tối thiểu hóa độc tính trên tai và thận.

Ngoài ra, khi có kết quả kháng sinh đồ, cần lưu ý nếu MIC của vi khuẩn với vancomycin >1mg/L thì cần cân nhắc trong việc sử dụng thuốc:

| Kết quả vi sinh | Xử trí                                           |
|-----------------|--------------------------------------------------|
| MIC > 1,5mg/L   | Cân nhắc khi sử dụng và cần phải hiệu chỉnh liều |
| MIC > 2mg/L     | Cân nhắc sử dụng kháng sinh khác thay thế        |

**Bảng 1. Các thông số dược động học dựa trên dân số chung của Vancomycin**

| Thông số                                                   | Người lớn                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Liều trung bình                                            | Liều tải (không bắt buộc): 25-30 mg/kg theo cân nặng thực tế<br>Liều duy trì: 15-20 mg/kg theo cân nặng thực tế mỗi 8-12 giờ |
| Thời gian bán thải (t <sub>1/2</sub> , giờ)                | 4-6 (CN thận bình thường)                                                                                                    |
| Thể tích phân bố (V <sub>d</sub> , L/kg)                   | 0.864 (0.388 – 2.04)                                                                                                         |
| Total Body Clearance (Cl)                                  | 0.051 L/kg/giờ                                                                                                               |
| Thời gian truyền tối thiểu tương ứng tốc độ truyền ít nhất | 1000mg/ 1 giờ                                                                                                                |
| Hệ số Muối (S)                                             | 1.0                                                                                                                          |
| Sinh khả dụng (F) và dạng dùng                             | IV: 1.0 (750, 1000mg)<br>Viên nang uống: không đáng kể (125, 250mg)                                                          |
| Gắn kết protein                                            | 55% với CN thận bình thường (18% với suy thận giai đoạn cuối)                                                                |
| Khả năng thấm qua dịch não tủy                             | 15 – 50% nồng độ huyết tương                                                                                                 |

### 3. Tính liều Vancomycin

#### 3.1. Liều tải – Loading Dose (LD)

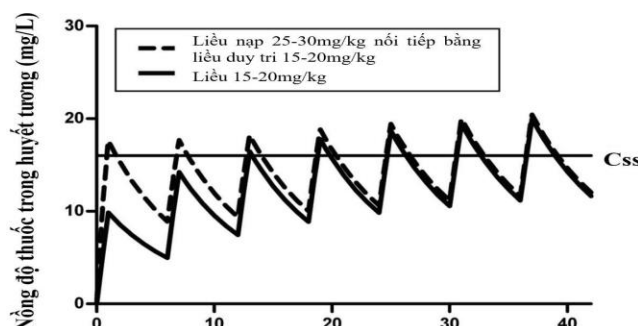
Liều tải vancomycin có thể cân nhắc trên bệnh nhân nặng. Liều tải 25-30mg/kg (nối tiếp bởi chế độ truyền ngắt quãng hoặc liên tục) có thể cần thiết để đạt sớm nồng độ thuốc cân bằng (C<sub>ss</sub>) trong huyết tương. Theo nghiên cứu, liều nạp vancomycin giúp tăng khả năng đạt đích pK/pD và giảm 41% độc tính trên

thận so với nhóm chứng.

$$LD \text{ (mg)} = 25\text{-}30\text{mg/kg}$$

$$BN \text{ béo phì } LD \text{ (mg)} = 20\text{-}25\text{mg/kg}$$

Tính theo trọng lượng thực của bệnh nhân MAX 3000mg/liều



**Hình 3. So sánh dược động học của vancomycin với hai chế độ liều**

Liều tải nếu muốn áp dụng với bệnh nhân suy thận hoặc tăng thanh thải thận phải đi kèm với việc theo dõi nồng độ thuốc trong máu.

### 3.2. Liều duy trì – Maintenance Dose (MD)

Liều duy trì tính dựa vào độ thanh thải – Clearance (Cl) và  $AUC_{0-24}/MIC$  dự kiến đạt mục tiêu 400-600mg\*h/L. Sử dụng phương pháp Bayesian để ước tính liều kinh nghiệm cho bệnh nhân.

Ước tính độ thanh thải vancomycin bằng độ thanh thải creatinin ( $CrCl$ ), và được xác định bằng công thức the Cockcroft – Gault (>18 tuổi).

Cần lưu ý khi áp dụng công thức cho các trường hợp: béo phì (*Đối với bệnh nhân béo phì: Độ thanh thải creatinin xác định theo công thức Salazar-Corcoran*), suy kiệt, cơ bắp phát triển, creatinin máu thay đổi. Không áp dụng cho bệnh nhân đang lọc máu và trẻ em (Trẻ em áp dụng công thức Schwartz).

Công thức Cockcroft-Gault (Bệnh nhân  $\geq 18$  tuổi)

$$\text{Nam } CrCL_{(ml/min)} = \frac{(140 - \text{Tuổi}) (IBW)}{(72) (SCr)}$$

*IBW: Cân nặng lý tưởng*

$$(72) (SCr)$$

*SCr: Serum creatinine – Creatinin máu*

$$\text{Nữ } CrCL_{(ml/min)} = \frac{(140 - \text{Tuổi}) (IBW)}{(72) (SCr)} \times 0.85$$

- Liều duy trì phụ thuộc rất lớn vào độ lọc cầu thận và được xác định dựa trên độ thanh thải creatinin ước tính. Có thể xác định liều vancomycin dựa vào đề nghị của tờ hướng dẫn sử dụng, các sách chuyên khảo, các toán đồ hoặc giám sát nồng độ vancomycin trong máu...

**Bảng 1. Liều duy trì vancomycin theo chức năng thận (Sanford Guide)**

| Mức lọc cầu thận (ml/phút) | Chế độ liều     |
|----------------------------|-----------------|
| >100                       | 15-20 mg/kg q8h |

|        |                  |
|--------|------------------|
| 50-100 | 15-25 mg/kg q12h |
| 20-49  | 15-20 mg/kg q24h |
| <20    | 15-20 mg/kg q48h |

- Việc ước tính AUC<sub>0-24</sub> để hiệu chỉnh liều có thể dựa trên các phương trình dược động học bậc 1 hoặc theo phương pháp *Bayesian* (theo hướng dẫn ASHP 2020) với sự hỗ trợ của các nền tảng ứng dụng trực tuyến như *clincalc.com*, *globalrph.com*, *smartdose*.

**Hình 4. Giao diện clincalc.com tính toán chế độ liều vancomycin**

### 3.3. Chế độ liều truyền liên tục (Continuous infusion of Vancomycin – CI-V)

Nguy cơ độc tính trên thận tương tự hoặc ít hơn so với chế độ truyền ngắt quãng. Chế độ liều truyền liên tục được khuyến cáo trong các trường hợp có thể đem lại hiệu quả điều trị tốt hơn.

- Bệnh nhân có hiện tượng tăng thanh thải ARC (CG-CrCl) >130ml/phút) hoặc nghi ngờ ARC theo thang điểm ARC hoặc ARCTIC.

#### Thang điểm ARC và ARCTIC

|                  | Thang điểm ARC               | Thang điểm ARCTIC          |
|------------------|------------------------------|----------------------------|
| <b>Tiêu chí</b>  | Tuổi ≤50 = 6 điểm            | SCr < 62umol/L = 3 điểm    |
|                  | Chấn thương = 3 điểm         | Giới nam = 2 điểm          |
|                  | Điểm SOFA* ≤4 = 1 điểm       | Tuổi < 56 = 4 điểm         |
|                  |                              | Tuổi 56 – 75 tuổi = 3 điểm |
| <b>Diễn giải</b> | 0 – 6 điểm: nguy cơ ARC thấp | 6 điểm: nguy cơ ARC cao    |

|                                                                                                                               |                              |                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|---------------------------|
|                                                                                                                               | 7 – 10 điểm: nguy cơ ARC cao | <6 điểm: nguy cơ ARC thấp |
| Độ nhạy                                                                                                                       | 100%                         | 84%                       |
| Tính đặc hiệu                                                                                                                 | 71%                          | 68%                       |
| Chú thích: *SOFA (Sequential Organ Failure Assessment): Đánh giá suy chức năng đa cơ quan; SCr: Nồng độ Creatinin huyết thanh |                              |                           |

- Bệnh nhân tình trạng lâm sàng KHÔNG CẢI THIẾN khi đã sử dụng vancomycin liều ngắt quãng (II-V) tổng liều  $\geq 4\text{g/ngày}$  VÀ Ctrough  $< 10\text{mg/ml}$  hoặc KHÔNG đạt được  $\text{AUC}_{0-24}/\text{MIC}$  mục tiêu (thường  $< 400\text{mg.h/L}$ )/ Lưu ý khi chuyển đổi từ II-V sang CI-V cần hội chẩn và sử dụng chế độ liều tải (LD).

Đối với các bệnh nhân này có thể áp dụng liều truyền liên tục giúp tăng hiệu quả điều trị. Tuy nhiên, cần có dữ liệu TDM để thực hiện chế độ liều này.

### 3.4. Dược động học vancomycin ở bệnh nhân tăng thanh thải thận

- Tăng thanh thải thận (augmented renal clearance, ARC) là hiện tượng tăng cường chức năng thận với ngưỡng được đồng thuận nhiều nhất là  $\text{CrCl} > 130\text{mL/phút}/1,73\text{m}^2$ . Tỷ lệ ARC được báo cáo khoảng 30-65% ở bệnh nhân nặng điều trị tại các khoa hồi sức (ICU) mặc dù nồng độ creatinin ở mức bình thường. Trẻ tuổi, nam giới, chấn thương và điểm qSOFA thấp là yếu tố nguy cơ của ARC.

- Các nghiên cứu cho thấy trên nhóm bệnh nhân ghi nhận ARC, sự thải trừ nhanh có thể làm giảm nồng độ vancomycin trong máu. Ở bệnh nhân nặng có ARC, nguy cơ điều trị dưới mức đã được ghi nhận với vancomycin. Theo Campassi và cộng sự (2014), 100% bệnh nhân có ARC không đạt được nồng độ đáy mục tiêu 15-25mg/L trong 3 ngày đầu nếu không có sự tăng liều so với mức khuyến cáo.

- Một mô hình dược động học quần thể cho thấy liều vancomycin giúp đạt mục tiêu lần lượt là 33mg/kg/ngày và 42mg/kg/ngày ở nhóm bệnh nhân không ghi nhận và có ghi nhận ARC. Các tác giả khuyến cáo dùng một liều nạp 25mg/kg, sau đó nối tiếp bằng liều 15-20mg/kg mỗi 8-12h ở các bệnh nhân có mức  $\text{CrCl} > 130\text{mL/phút}$ . Truyền liên tục 24 giờ vancomycin có thể là giải pháp phù hợp trên những bệnh nhân có chức năng thận biến đổi không ổn định.

- Giám sát nồng độ vancomycin trong máu dưới điều kiện truyền liên tục 24h nên được áp dụng trong quá trình điều chỉnh liều trên những bệnh nhân này.

## 4. ADR và Hướng dẫn cách xử trí ADR thường gặp

**Hội chứng người đỏ:** Để giảm thiểu nguy cơ xảy ra hội chứng “người đỏ”, cần truyền thuốc chậm trong ít nhất 60 phút. Dùng thuốc kháng histamin trước khi truyền vancomycin làm giảm bớt nguy cơ của các phản ứng này. Nếu bị tụt huyết áp nặng, cần sử dụng thuốc kháng histamin, corticosteroid, truyền dịch.

**Độc tính trên thính giác** thường được bắt đầu bằng ù tai. Do vậy phải ngừng thuốc ngay nếu thấy dấu hiệu này.

**Viêm đại tràng nhẹ:** Các trường hợp viêm đại tràng nhẹ sẽ tự hết khi ngừng thuốc. Tuy nhiên các trường hợp nặng cần truyền dịch, điện giải, bổ sung protein và có thể cần dùng kháng sinh thích hợp (ví dụ metronidazol).

**Nguy cơ độc tính trên thận** của vancomycin tăng lên ở những bệnh nhân có phổi hợp piperacillin/tazobactam hoặc aminoglycosid.

### 5. Lưu ý sự tương hợp của vancomycin với các thuốc khác khi dùng chung đường truyền

Khi xét về bản chất thuốc, vancomycin tương hợp với các thuốc theo bảng 11. Tuy nhiên, thực tế lâm sàng cần xét đến khuyến cáo của Nhà sản xuất đối với từng chế phẩm cụ thể. Cần tham khảo tờ HDSD của chế phẩm trước khi sử dụng chung đường truyền với vancomycin.

|                                                                           |                                     |
|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| VANCOMYCIN<br>Không tương hợp (Incompatible)                              | Aminophylline                       |
|                                                                           | Flucloxacillin                      |
|                                                                           | Furosemide                          |
|                                                                           | Heparin                             |
|                                                                           | Methylprednisolone Sodium Succinate |
|                                                                           | Moxifloxacin                        |
|                                                                           | Pantoprazole                        |
|                                                                           | Phenytoin                           |
|                                                                           | Piperacillin/Tazobactam             |
|                                                                           | Propofol                            |
|                                                                           | Sodium Valproate                    |
|                                                                           | Trimethoprim/Sulfamethoxazole       |
| Vancomycin không được pha chung hoặc truyền chung line với các thuốc trên |                                     |

### - Tương hợp với các thuốc dùng chung ICU với vancomycin

| Tương hợp (Compatible) |                        |
|------------------------|------------------------|
| Adrenaline             | Ketamine               |
| Amiodarone             | Labetalol              |
| Anidulafungin          | Magnesium Sulphate     |
| Argatroban             | Meropenem              |
| Azithromycin           | Metronidazole          |
| Ciprofloxacin          | Midazolam              |
| Clindamycin            | Milrinone              |
| Dexmedetomidine        | Morphine               |
| Dobutamine             | N-Acetyl-Cystine (NAC) |

|          |                    |
|----------|--------------------|
| Dopamine | Potassium Chloride |
| Fentanyl | Remifentanyl       |
| Insulin  | Vasopressin        |

## 6. Theo dõi SCr khi dùng Vancomycin

- Chức năng thận, huyết động ổn định => mỗi 3-5 ngày.
- Chức năng thận, huyết động không ổn định, dùng chung với các thuốc gây suy thận => mỗi 1-2 ngày.
- Khi giảm niệu, vô niệu => đo kiểm tra NỒNG ĐỘ ngay lập tức.
- Lưu ý các mẫu máu nên được lấy qua **tĩnh mạch ngoại biên**.

## 7. Hướng dẫn pha, truyền và bảo quản vancomycin

Ưu tiên tham khảo, pha truyền và bảo quản theo hướng dẫn tại tờ hướng dẫn sử dụng thuốc của từng biệt dược.

### 7.1. Hướng dẫn cách pha

- Dung môi pha truyền thích hợp: NaCl 0,9%, Dextrose 5%.
- Hoàn nguyên: Lấy 10ml dung môi vào lọ 500mg hoặc 20ml vào lọ 1g vancomycin lắc cho tan.
- Pha loãng dung dịch thu được để được dung dịch có thể tích như sau: Ít nhất 100ml với lượng thuốc vancomycin 500mg; Ít nhất 200ml với lượng thuốc vancomycin 1g.

### 7.2. Cách truyền

Truyền tĩnh mạch với tốc độ không quá 10mg/phút và không truyền dưới 60 phút.

| Liều dùng (g)                    | Thời gian truyền tối thiểu (phút) | Tốc độ truyền (giọt/phút) |
|----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| $\leq 0,5$                       | 60                                | 20-30                     |
| $0,5 < \text{Liều} \leq 1$       | 100                               | 30                        |
| $1 < \text{Liều} < 1,5$          | 120                               | 30                        |
| $1,5 \leq \text{Liều} < 2,25$    | 180                               | 30                        |
| $2,25 \leq \text{Liều} \leq 2,5$ | 240                               | 30                        |

### 7.3. Cách bảo quản

Dung dịch sau khi pha có thể bảo quản trong tủ lạnh (2-8°C) trong vòng không quá 24 giờ.

**Kết luận**

- Vancomycin là thuốc lựa chọn đầu tay trong điều trị bệnh nhân nhiễm MRSA.
- Cần đảm bảo tuân thủ về thời gian truyền để hạn chế các ADR có thể xảy ra, đặc biệt hội chứng người đỏ.
- Vancomycin là thuốc có khoảng trị liệu hẹp, độc tính trên thận, tai. Cần chú ý về liều thuốc khi sử dụng trên các đối tượng bệnh nhân khác nhau. Nếu có thể, khuyến khích triển khai theo dõi nồng độ thuốc trong máu để điều chỉnh liều phù hợp nâng cao hiệu quả điều trị, hạn chế tối đa độc tính.

**Tài liệu tham khảo:**

1. Bộ Y tế (2022). Dược thư Quốc gia Việt Nam.
2. Bộ Y tế (2015). Hướng dẫn sử dụng kháng sinh.
3. Bệnh viện Thống Nhất (2025), Hướng dẫn sử dụng kháng sinh
4. Tài liệu hướng dẫn sử dụng thuốc.
5. Bệnh viện Chợ Rẫy (2020), Hướng dẫn sử dụng kháng sinh.

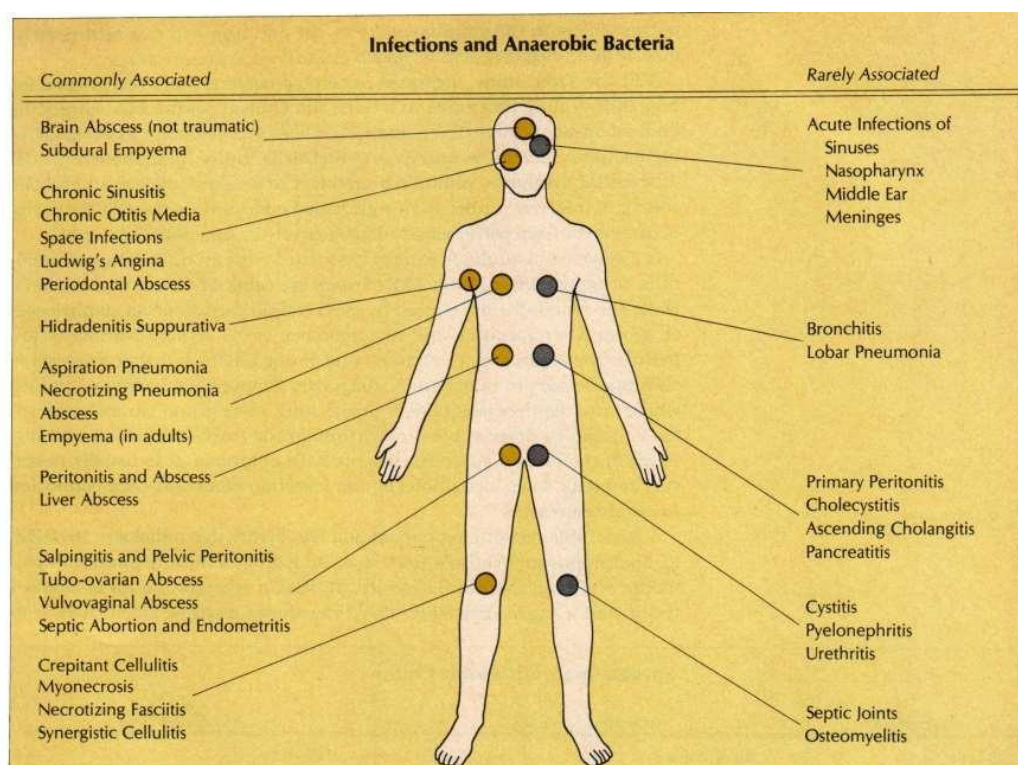
## GÓC NHÌN VỀ METRONIDAZOL TRONG QUẢN LÝ SỬ DỤNG KHÁNG SINH

### 1. Nhiễm khuẩn do vi khuẩn kỵ khí

Dựa theo đặc điểm dinh dưỡng và sự dung nạp oxy, các chủng vi khuẩn được chia thành các nhóm gồm: hiếu khí, kỵ khí, hiếu khí tùy nghi. Một số chủng vi khuẩn kỵ khí bắt buộc sẽ nhân lên ở nơi có nồng độ oxy thấp (ví dụ: mô hoại tử, mô không có mạch máu). Với những loại vi khuẩn này, oxy là chất độc đối với chúng. Vi khuẩn kỵ khí bắt buộc là thành phần chính của hệ vi sinh vật bình thường trên các màng nhày niêm mạc, đặc biệt là miệng, đường tiêu hoá dưới và âm đạo; các vi khuẩn kỵ khí này gây bệnh khi hàng rào niêm mạc bình thường bị phá vỡ.

Vi khuẩn kỵ khí gram âm và một số nhiễm trùng do chúng gây ra bao gồm:

- Các chủng thuộc chi *Bacteroides* (*B.fragilis*, *B.ovatus*...): thường gặp nhất trong nhiễm trùng trong ổ bụng.
- *Fusobacterium sp*: thường gặp trong các ổ abscess, nhiễm trùng vết thương, nhiễm trùng phổi và nhiễm trùng nội sọ.
- *Porphyromonas*: thường gặp trong viêm phổi hít và viêm quanh răng
- *Prevotella sp*: nhiễm trùng trong ổ bụng và viêm mô mềm



**Hình 1. Một số nhiễm trùng liên quan đến vi khuẩn kỵ khí**

**(Tally, Francis P. (1981). *Hospital Practice*, 16(12), 117–132.)**

Kỵ khí Gram dương và một số nhiễm trùng do chúng gây ra bao gồm

- *Actinomyces*: Nhiễm trùng ở đầu, cổ, bụng, vùng chậu và viêm phổi do

hít.

- *Clostridia*: Nhiễm khuẩn ổ bụng (viêm ruột hoại tử do clostridium), nhiễm khuẩn phần mềm, và hoại thư sinh hơi gây ra.
- *Clostridioides difficile* gây tiêu chảy (viêm đại tràng giả mạc).
- *Peptostreptococcus*: Nhiễm trùng trong miệng, đường hô hấp, và nhiễm trùng trong ổ bụng.
- *Propionibacterium*: Nhiễm trùng vật liệu nhân tạo từ bên ngoài đưa vào cơ thể (ví dụ dẫn lưu não thất ổ bụng, khớp giả, hoặc thiết bị tim).

Nhiễm trùng kỵ khí điển hình là thường có các biểu hiện tạo mủ, hình thành áp xe và hoại tử mô; đôi khi có huyết khối tĩnh mạch nơi nhiễm khuẩn, sinh hơi hoặc cả hai. Nhiều vi khuẩn kỵ khí có thể sản xuất enzym gây phá hủy mô. Thông thường, vi khuẩn kỵ khí có mặt đồng thời với vi khuẩn hiếu khí (nhiễm trùng kỵ khí hỗn hợp).

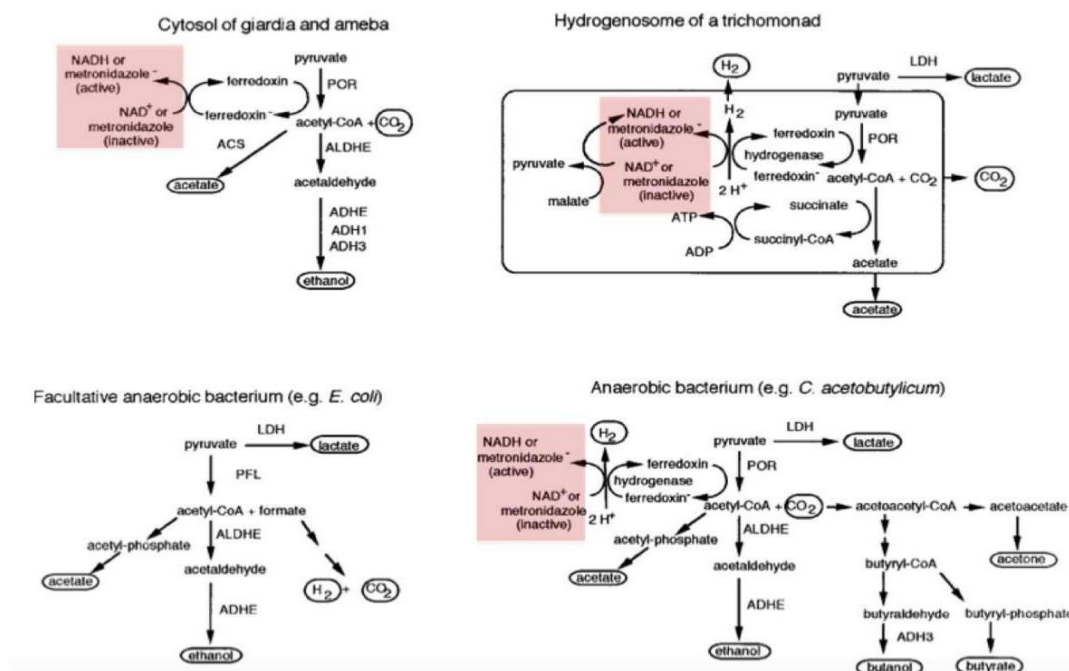
Các dấu hiệu gợi ý nhiễm trùng kỵ khí bao gồm:

- Khí trong mủ hoặc trong mô tổn thương.
- Mủ hoặc mô tổn thương có mùi thối.
- Hoại tử mô tổn thương.
- Khu vực nhiễm trùng gần niêm mạc, nơi có vi khuẩn kỵ khí trong hệ vi sinh vật bình thường.

## 2. Vai trò của metronidazol trong nhiễm khuẩn kỵ khí

Metronidazol là một dẫn chất 5-nitro-imidazol chỉ *Bacteroides*, *Fusobacterium* và các vi khuẩn kỵ khí bắt buộc khác, nhưng không có tác dụng trên vi khuẩn hiếu khí.

### Metronidazole is activated on entering anaerobic organisms



## Hình 2. Cơ chế tác dụng của metronidazol trên các chủng kỵ khí

Cơ chế của metronidazol có thể liên quan đến hiện tượng khử hóa nhóm nitro thành các chất trung gian độc với tế bào. Các chất này liên kết với cấu trúc xoắn của phân tử DNA làm vỡ các sợi này và cuối cùng làm tế bào chết. Nồng độ trung bình có hiệu quả của metronidazol là 8 microgam/ml hoặc thấp hơn đối với hầu hết các vi khuẩn nhạy cảm. Một chủng vi khuẩn kỵ khí phân lập được coi là nhạy cảm với thuốc khi MIC không quá 16 microgam/ml.

Metronidazol thường hấp thu nhanh và hoàn toàn sau khi uống. Khoảng 80 - 100% liều được hấp thu từ đường tiêu hóa. Vì vậy, khuyến cáo chỉ dùng dung dịch truyền (thời gian truyền  $\geq 60$  phút) cho người bệnh không thể uống được thuốc. Khi người bệnh có thể uống được thì chuyển sang dạng uống.

Khi bị nhiễm cả vi khuẩn ái khí và kỵ khí, phối hợp metronidazol với các thuốc kháng khuẩn khác có thể cần thiết, tuy nhiên cần lưu ý về hiện tượng chồng phổ khi phối hợp thuốc.

- *Bacteroides fragilis* hoặc *Melaninogenicus* thường gây nhiễm khuẩn phổi dẫn đến áp xe sau thủ thuật hút đờm dãi, viêm phổi hoại tử kèm áp xe phổi và viêm màng phổi mủ. Khi đó cần phối hợp metronidazol hoặc clindamycin với một kháng sinh loại beta lactam.

- Áp xe não hoặc nhiễm khuẩn răng do cả vi khuẩn ái khí và kỵ khí cũng điều trị theo cùng nguyên tắc trên.

- Trong nhiễm khuẩn ổ bụng kèm abscess như abscess ruột thừa, nhiễm khuẩn sau phẫu thuật ruột và áp xe gan, và khi nhiễm khuẩn phụ khoa như viêm nội mạc tử cung nhiễm khuẩn và abscess cần kết hợp metronidazol với một kháng sinh loại beta lactam, chẳng hạn như cefoperazon hoặc ceftazidim.

- Metronidazol tác dụng tốt chống *Bacteroides* nên thường dùng trong dự phòng trước phẫu thuật dạ dày - ruột, ví dụ như cắt ruột thừa.

## 3. Quản lý sử dụng kháng sinh trong nhiễm khuẩn kỵ khí: cần tránh trùng lặp phổ tác dụng

Trong trường hợp nghi ngờ liên quan đến vi khuẩn kỵ khí (như nhiễm khuẩn ổ bụng, viêm phổi hít, hay nhiễm khuẩn hậu phẫu), việc kê đơn cần hạn chế phối hợp chồng lấp phổ kỵ khí. Đây là một nội dung tiếp cận trong quản lý sử dụng kháng sinh hợp lý tại bệnh viện theo quyết định 5631/QĐ-BYT của Bộ y tế.

Theo một nghiên cứu trên 163 bệnh nhân phẫu thuật liên quan đến nhiễm khuẩn ổ bụng, phối hợp piperacillin/tazobactam với metronidazol không mang lại lợi ích so với nhóm sử dụng piperacillin đơn trị và trong một số trường hợp có thể mang lại kết cục lâm sàng xấu. Những phối hợp như thế này được gọi là chồng lấp phổ kỵ khí (double coverage anaerobics).

Theo nghiên cứu của Shang và cộng sự, không có lợi ích khi phối hợp giữa meronidazol với các betalactam/ức chế betalactamase hoặc carbapenem trên những bệnh nhân phẫu thuật viêm ruột thừa cấp. Kết quả nghiên cứu không khuyến cáo các phối hợp này.

Với góc độ dược lý học lâm sàng, một số kháng sinh có phổ tác dụng đã bao

phủ tác nhân kỵ khí, **không cần** phải phối hợp thêm metronidazol khi điều trị nhiễm khuẩn nghi có vai trò của vi khuẩn kỵ khí.

**Bảng 1. Một số kháng sinh có phổ trên vi khuẩn kỵ khí**

|                              |                                                                                                          |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Cephalosporine</b>        | Cefoxitin, Cefotaxim                                                                                     |
| <b>Ức chế beta-lactamase</b> | Amoxicillin/clavulanate,<br>Ampicillin/sulbactam,<br>Piperacillin/tazobactam,<br>Ticarcillin/clavulanate |
| <b>Carbapenem</b>            | Ertapenem, Meropenem, Imipenem, Doripenem                                                                |
| <b>Các kháng sinh khác</b>   | Clindamycin, Moxifloxacin, Vancomycin,<br>Tigecyclin                                                     |

Theo các khuyến cáo điều trị và tiếp cận quản lý sử dụng kháng sinh tại bệnh viện, không khuyến cáo sử dụng đồng thời hai hoặc nhiều thuốc kháng sinh có hoạt tính chống kỵ khí (ví dụ như carbapenem và metronidazol, hay amoxicillin/clavulanat và metronidazol) ngoại trừ một số trường hợp nhất định. Chống lặp phổ kỵ khí không cần thiết có liên quan đến tăng chi phí bệnh viện, nguy cơ nhiễm mầm bệnh kháng thuốc do tổn hại phụ cận, tăng nguy cơ gặp các phản ứng có hại và tương tác thuốc.

Mặt khác, không khuyến cáo sử dụng metronidazol đơn trị, đặc biệt trong các trường hợp nhiễm khuẩn bệnh viện do vi khuẩn kỵ khí chỉ là một tác nhân gây bệnh phối hợp với các chủng khác (gram dương hoặc gram âm). Trong trường hợp phối hợp, nếu kháng sinh điều trị gram dương hoặc gram âm có hoạt lực bao phủ được vi khuẩn kỵ khí thì không cần chỉ định metronidazol để tránh trùng lặp phổ không cần thiết.

### Kết luận

**- Việc phối hợp metronidazol với các kháng sinh phổ rộng có hoạt tính kỵ khí (như carbapenem, moxifloxacin, tigecyclin và betalactam/ức chế betalactamase) là không cần thiết, không mang lại lợi ích nhưng có thể gây tổn hại phụ cận dẫn đến đề kháng, biến cố bất lợi do thuốc và tăng chi phí điều trị không cần thiết.**

**Chỉ dùng dung dịch truyền cho người bệnh không thể uống được thuốc. Khi người bệnh có thể uống được thì chuyển sang dạng uống.**

### Tài liệu tham khảo:

1. Bộ Y tế (2020), Quyết định 5631/QĐ-BYT về hướng dẫn Quản lý sử dụng kháng sinh tại bệnh viện;
2. Bộ Y tế (2015), Hướng dẫn sử dụng kháng sinh
3. Bộ Y tế (2022), Dược thư Quốc gia Việt Nam
4. Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.
5. Bệnh viện Chợ Rẫy (2020), Hướng dẫn sử dụng kháng sinh.
6. Bệnh viện Thống Nhất (2025), Hướng dẫn sử dụng kháng sinh.
7. Sanford Guide 2022.

**COLISTIN: CÁC CƠ SỞ SỬ DỤNG VÀ LIỀU DÙNG**

**Nhóm thuốc:** Kháng sinh nhóm Polymyxin.

**Phổ tác dụng:** Có phổ trên vi khuẩn gram âm kháng thuốc như *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia Coli*, *Klebsiella pneumoniae*.

**Chỉ định:**

**Dạng tiêm:** Điều trị nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn Gram âm đa kháng thuốc. Là lựa chọn thay thế, khi bị thất bại với phác đồ kháng sinh điều trị đầu tay hoặc trước đó. Là kháng sinh dự trữ trong trường hợp bệnh nhân nhiễm khuẩn Gram âm đa kháng thuốc và còn nhạy cảm (hoặc nhạy trung gian) với colistin. Khuyến cáo sử dụng phối hợp với các kháng sinh khác.

**Chuyển đổi đơn vị của Colistin**

| CMS (triệu đơn vị, MIU) | CMS (mg) | CBA (mg) |
|-------------------------|----------|----------|
| 0,0125                  | 1        | 0,4      |
| 0,15                    | 12       | 5        |
| 1                       | 80       | 34       |
| 4,5                     | 360      | 150      |
| 9                       | 720      | 300      |

Chú thích: CMS: Colistimethate Sodium = Colistin Methanesulfonate (Colistin dạng không có hoạt tính); CBA: Colistin-base Activity (colistin dạng có hoạt tính).

**Liều dùng đường truyền tĩnh mạch**

- Liều tải: 9MIU.
- Liều duy trì: sử dụng sau liều nạp 12 giờ.

| Loại liều duy trì                                                      | Hiệu chỉnh theo chức năng thận                      |                                                      |                                                    |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Liều duy trì /ngày<br>(chia làm 2 lần)<br>theo đồng thuận<br>polymycin | <b>CrCl &gt; 90:</b><br>= 6MIU q12h (180mg q12h)    | <b>CrCl 40-&lt;50:</b><br>= 3MIU q12h (110mg q12h)   | <b>CrCl 5-&lt;10:</b><br>= 2MIU q12h (72,5mg q12h) |
|                                                                        | <b>CrCl 80-&lt;90:</b><br>=4,5MIU q12h (170mg q12h) | <b>CrCl 30-&lt;40:</b><br>=3MIU q12h (97,5mg q12h)   | <b>CrCl &lt;5:</b><br>=2MIU q12h (65mg q12h)       |
|                                                                        | <b>CrCl 70-&lt;80:</b><br>=4,5MIU q12h (150mg q12h) | <b>CrCl 20-&lt;30:</b><br>=2-3MIU q12h (87,5mg q12h) |                                                    |
|                                                                        | <b>CrCl 60-&lt;70:</b><br>=4,5MIU q12h              | <b>CrCl 10-&lt;20:</b><br>=2MIU q12h (80mg q12h)     |                                                    |
|                                                                        |                                                     |                                                      |                                                    |

|                                                     |                                                                            |                                                                 |                            |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                     | (137,5mg q12h)<br><b>CrCl 50-&lt;60:</b><br>=3-4MIU q12h<br>(122,5mg q12h) | q12h)                                                           |                            |
| Liều duy trì/ngày<br>(chia làm 2-3 lần)<br>theo EMA | <b>CrCl &gt;=50:</b> 9MIU                                                  | <b>CrCl 30-&lt;50:</b> 6MIU.<br><b>CrCl 10-&lt;30:</b> 4,5-6MIU | <b>CrCl &lt;10:</b> 3-4MIU |

**Liều cho bệnh nhân sử dụng liệu pháp thay thế thận**

|                                    |                                                                                                                                |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Liệu pháp thay thế thận</b>     | <b>Liều dùng hàng ngày để đạt nồng độ ổn định trung bình = 2mg/L</b>                                                           |
| Lọc máu ngắt quãng (IHD)           | Liều tải: 9MIU.<br>Sau 24 giờ, liều duy trì:<br>Ngày lọc máu: = 5-6MIU dùng sau lọc máu<br>- Ngày không lọc: 4MIU (2MIU q12h). |
| Thẩm phân phúc mạc liên tục (CAPD) | Liều tải: 9MIU.<br>Sau 24 giờ, liều duy trì: 4,5 -6 MIU mỗi 24 giờ.                                                            |
| Lọc máu liên tục (CRRT)            | Liều tải: 9MIU, sau 12 giờ, liều duy trì: =6MIU q12h<br>Hoặc thêm 0,4MIU/giờ CRRT vào liều 2MIU q12h                           |

**Điểm gãy MIC (mg/L) của colistin trên một số chủng vi khuẩn**

| Chủng vi khuẩn       | Acinetobacter baumannii |     |     | Pseudomonas aeruginosa |     |     | Enterobacterales |     |     |
|----------------------|-------------------------|-----|-----|------------------------|-----|-----|------------------|-----|-----|
|                      | S                       | I   | R   | S                      | I   | R   | S                | I   | R   |
| <b>CLSI (2024)</b>   | -                       | <=2 | >=4 | -                      | <=2 | >=4 | -                | <=2 | >=4 |
| <b>EUCAST (2024)</b> | <=2                     | -   | >2  | <=4                    | -   | >4  | <=2              | -   | >2  |

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Bộ Y tế (2022). Dược thư Quốc gia Việt Nam.
2. Bộ Y tế (2015). Hướng dẫn sử dụng kháng sinh.
3. Bệnh viện Chợ Rẫy (2020), Hướng dẫn sử dụng kháng sinh.
4. Bệnh viện Thống Nhất (2025), Hướng dẫn sử dụng kháng sinh.
5. Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.
6. Sanford Guide 2022.

## SỬ DỤNG HỢP LÝ MỘT SỐ AMINOGLYCOSID ĐƯỜNG TIÊM

### 1. Giới thiệu

Aminoglycosid – nhóm kháng sinh có hiệu quả trong điều trị **nhiễm khuẩn nặng** với hoạt tính diệt khuẩn nhiều loại vi khuẩn Gram (-) và Gram (+). Tuy nhiên, đây là nhóm kháng sinh khi sử dụng phải tuân thủ những hạn chế nghiêm ngặt về chỉ định, liều dùng vì có khoảng điều trị hẹp (độc tính trên thận và thính giác).

Cơ chế diệt khuẩn của Aminoglycosid: Ức chế Ribosom 30S, 50S. Aminoglycosid phá vỡ cầu nối magnesium giữa các phân tử lipopolysaccharide vận chuyển qua màng cần năng lượng. Hoạt tính của Aminoglycosid phụ thuộc nhiều vào pH. Hiệu quả kháng khuẩn có thể giảm khi pH thấp đã được phát hiện tại phổi và chất tiết phế quản. pH<6.5 có thể làm tăng MIC lên 5 lần (hiệu lực diệt khuẩn có thể giảm tương ứng).

Aminoglycosid có hai hiệu ứng quan trọng;

#### 1. Diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ

Cách tiếp cận liều hợp nhất có nhiều khả năng đạt được nồng độ đỉnh tối ưu có tác dụng diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ.

#### 2. PAE (tác dụng hậu kháng sinh)

Có hiệu quả PAE đối với vi khuẩn Gram âm là chủ yếu. Đối với khuẩn Gram dương chỉ có hiệu quả PAE đối với Staphylococcus aureus. PAE trên Gram âm dài hơn Gram dương. Thời gian PAE khoảng 3 giờ (khoảng 1 – 7,5 giờ). Và hoạt tính PAE giảm khi không có bạch cầu đa nhân trung tính.

### Dược lực học

Gentamicin, Tobramycin, Netilmicin có hoạt tính kháng khuẩn tương tự nhau. Nhưng Amikacin có MIC cao nhất nhưng đạt được nồng độ cao trong huyết thanh.

### Dược động học

Thải trừ chủ yếu qua thận. Thể tích phân bố nhỏ 0,3-0,4 l/kg. Phân bố kém đến các cơ quan như thần kinh trung ương, dịch não tủy, thủy dịch, ... Tỷ lệ gắn protein huyết tương khoảng 20%. T<sub>1/2</sub> khoảng 2 giờ ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Aminoglycosid có thể xuất hiện kháng thuốc trong thời gian điều trị (đề kháng thích nghi) ngay từ liều đầu tiên làm giảm tốc độ diệt khuẩn, tăng nồng độ ức chế tối thiểu và giảm thời gian tác dụng hậu kháng sinh ngay sau lần tiêm đầu tiên. Tác dụng tối đa C<sub>max</sub>/MIC = 8 – 10.

### 2. Chỉ định

Các aminoglycosid hiếm khi sử dụng đơn độc, trừ trường hợp điều trị một số nhiễm trùng đường niệu (viên cầu thận cấp ở người lớn và trẻ em, đặc biệt trong các trường hợp dị ứng với betalactam hoặc kháng với cephalosporin thế hệ 3, ...).

Aminoglycosid phối hợp với kháng sinh khác với các mục đích:

- Tăng tác dụng hiệp đồng diệt khuẩn
- Dự phòng kháng thuốc
- Mở rộng phổ kháng khuẩn.

**Chỉ định giới hạn:**

- Các sốc nhiễm khuẩn chưa rõ nguyên nhân.
- Điều trị kinh nghiệm các trường hợp có nguy cơ nhiễm khuẩn cao (nhiễm khuẩn bệnh viện muộn, nhiễm khuẩn ở bệnh nhân có cấy ghép cơ quan...).
- Trên bệnh nhân có nguy cơ (suy giảm miễn dịch kèm theo nhiễm khuẩn huyết nặng, trẻ sơ sinh, bệnh nhân mắc bệnh xơ nang).
- Một số trường hợp nhiễm trùng đường niệu.
- Nhiễm khuẩn đã được xác định bằng xét nghiệm vi sinh hoặc nghi ngờ do *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* tiết cephalosporinase (*Serratia* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp.), một số nhiễm khuẩn do cầu khuẩn đường ruột hoặc liên cầu *viridans* và liên cầu nhóm B.
- Viêm nội tâm mạc do cầu khuẩn gram (+) và *Bartonella* spp. (ưu tiên dùng gentamicin hoặc netilmicin).
- Nhiễm *Listeria* và viêm màng não do *Listeria monocytogenes*.

### 3. Cách sử dụng

Các aminoglycosid có thể được dùng qua đường tiêm bắp hoặc đường tĩnh mạch thời gian truyền khoảng 30 phút – 2 giờ (theo hướng dẫn sử dụng thuốc tại tờ HDSD thuốc). **Không khuyến cáo** dùng đường tiêm dưới da (do đặc tính động học, có thể gây hoại tử chỗ tiêm).

Trong hầu hết trường hợp, aminoglycosid được dùng 1 liều duy nhất trong ngày (tổng liều trong một ngày được tập trung trong 1 lần tiêm). Cách dùng này có nhiều ưu điểm được ghi nhận trong y văn như sau:

- Cho phép tối ưu hóa các thông số PK/PD ( $C_{max}/MIC \geq 8-10$ ): chỉ có cách dùng 1 liều duy nhất trong ngày cho phép đạt được thông số PK/PD mục tiêu đối với nhiều loại vi khuẩn, đặc biệt là *Pseudomonas aeruginosa*.
- Tăng cường thâm thuốc vào mô do tạo chênh lệch giữa nồng độ thuốc trong huyết tương và nồng độ trong mô đạt cao nhất.
- Có hiệu quả lâm sàng rõ rệt ít nhất tương đương với cách dùng nhiều lần một ngày.
- Ít gây độc tính đến thận và tai hơn.
- Giảm nguy cơ xuất hiện kháng thuốc.

Trong trường hợp viêm nội tâm mạc, liều dùng một ngày của aminoglycosid vẫn nên được chia làm 2-3 lần theo cách dùng thuốc truyền thống (do chưa có thêm dữ liệu khoa học về cách dùng 1 lần/ngày), trừ trường hợp viêm nội tâm mạc do liên cầu (khuyến cáo dùng 1 liều duy nhất trong ngày) hoặc do cầu khuẩn ruột (có thể cân nhắc dùng 1 liều duy nhất trong ngày).

Dùng liều truyền thống được khuyến cáo trong một số trường hợp đặc biệt sau:

- + Bệnh nhân bỏng >20% diện tích da.
- + Bệnh nhân cổ trướng.
- + Phụ nữ mang thai.
- + Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin <30ml/phút hoặc >120ml/phút.
- + Bệnh nhân có tiền sử hoặc dấu hiệu bị độc tính tai (giảm thính lực hoặc rối loạn tiền đình).
- + Dùng với mục đích tạo tác dụng đồng vận với kháng sinh khác trong điều trị vi khuẩn gram dương.

## 4. Liều dùng

### 4.1. Người lớn

Liều dùng của aminoglycosid thay đổi tùy theo mức độ nghiêm trọng của bệnh trên lâm sàng, đối tượng bệnh nhân, vi khuẩn phân lập được hoặc nghi ngờ và độ dài đợt điều trị:

- Gentamicin, tobramycin: 3-8 mg/kg cân nặng/ngày.
- Netilmicin: 4-8 mg/kg cân nặng/ngày.
- Amikacin: 15 mg/kg cân nặng/ngày. Tăng liều theo hướng dẫn đối với các trường hợp cần thiết.

Trong tất cả trường hợp bệnh nhân nặng có nguy cơ làm tăng thể tích phân bố (Vd) và/hoặc nhiễm chủng vi khuẩn có giá trị MIC tăng, cần phải dùng liều tối đa, đặc biệt khi bắt đầu đợt điều trị.

Ở người cao tuổi, khi nhiễm khuẩn ít nghiêm trọng hơn hoặc nhiễm loại vi khuẩn có giá trị MIC thấp: cân nhắc dùng liều thấp nhất do nhóm bệnh nhân này có nguy cơ làm tăng độc tính trên thận của thuốc.

### 4.2. Trẻ em

Liều tính theo mg/kg đối với trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ giống với liều của người lớn và vẫn tuân theo nguyên tắc dùng 1 liều duy nhất/ngày. Đối với trẻ mới sinh, đặc biệt là trẻ đẻ non, sự thay đổi nhanh chóng về sinh lý trong giai đoạn bào thai ảnh hưởng đến đặc tính dược động học của aminoglycosid. Thể tích phân bố thay đổi phụ thuộc vào cân nặng lúc sinh ra: cân nặng càng thấp, thể tích phân bố càng lớn. Độ thanh thải aminoglycosid (cùng với độ thanh thải creatinin) tăng nhanh theo

tuổi thai đến lúc sinh và tuổi của trẻ sau khi sinh. Do đó, nếu liều dùng một lần càng lớn thì khoảng cách giữa các lần dùng thuốc phải tăng tỷ lệ theo.

### 5. Độ dài đợt điều trị

Đợt điều trị kéo dài tối đa 5 ngày (kể cả nhiễm khuẩn huyết ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính hoặc sốc nhiễm khuẩn), trừ các trường hợp nhiễm khuẩn nội tâm mạc có thể kéo dài hơn nhưng phải theo dõi sát độc tính của thuốc.

### 6. Thận trọng

Nguy cơ mắc độc tính trên thận và thính giác tăng lên khi thời gian điều trị dài hơn 5-7 ngày, ngay cả ở những người khỏe mạnh; nguy cơ này cao hơn ở bệnh nhân có suy giảm chức năng thận. Độc tính trên thận không phụ thuộc vào nồng độ đỉnh đạt được trong máu.

#### Kết luận

- **Chế độ liều:** Thường có 02 chế độ liều là chế độ liều truyền thống – liều thấp khoảng cách ngắn (dùng nhiều lần/ngày) và liều cao khoảng cách liều dài (dùng 01 lần/ngày). Chế độ liều cao khoảng cách kéo dài được khuyến cáo sử dụng do hiệu quả tương đương hoặc cao hơn, nhưng độc tính trên thận ít hơn liều truyền thống.
- **Chỉ dùng liều truyền thống trong một số trường hợp đặc biệt sau:**
  - + Bệnh nhân bỏng >20% diện tích da.
  - + Bệnh nhân cổ trướng.
  - + Phụ nữ mang thai.
  - + Bệnh nhân có độ thanh thải creatinin <30ml/phút hoặc >120ml/phút.
  - + Bệnh nhân có tiền sử hoặc dấu hiệu bị độc tính tai (giảm thính lực hoặc rối loạn tiền đình).
  - + Dùng với mục đích tạo tác dụng đồng vận với kháng sinh khác trong điều trị vi khuẩn gram dương.

Đợt điều trị với các aminoglycosid chỉ nên kéo dài tối đa 5 ngày (kể cả nhiễm khuẩn huyết ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính hoặc sốc nhiễm khuẩn), trừ các trường hợp nhiễm khuẩn nội tâm mạc có thể kéo dài hơn nhưng phải theo dõi sát độc tính của thuốc.

#### Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế (2022). Dược thư Quốc gia Việt Nam.
2. Bộ Y tế (2015). Hướng dẫn sử dụng kháng sinh.
3. Bệnh viện Thống Nhất (2025), Hướng dẫn sử dụng kháng sinh.
4. Sanford Guide 2022.
5. Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc.
6. Cảnh giác dược, chuyên đề về SỬ DỤNG HỢP LÝ CÁC AMINOGLYCOSID ĐƯỜNG TIÊM: GENTAMICIN, TOBRAMYCIN, NETILMICIN, AMIKACIN.