

NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG KHÁNG SINH HỢP LÝ - AN TOÀN

PGs TS. Mai Phương Mai

Trên phạm vi toàn cầu, bệnh nhiễm khuẩn là căn nguyên hàng đầu gây tử vong và từ khi phát hiện kháng sinh đầu tiên, trên 100 tác nhân đã được đưa vào sử dụng trị liệu. Tuy nhiên, các tác nhân này chỉ đại diện cho khoảng 10 loại kháng sinh chính và là các biến đổi về cấu trúc hóa học của các kháng sinh đã có từ trước nên chúng dễ bị đề kháng chéo.

Tình hình đề kháng kháng sinh đã được báo động trên khắp thế giới; đề kháng kháng sinh xảy ra rất thường ở bệnh viện, và cũng có ở cộng đồng. Theo một điều tra, có từ 20-50% kháng sinh sử dụng ở người không chắc chắn có hiệu quả điều trị và tất nhiên, việc sử dụng không hiệu quả còn có thể kèm theo các tác dụng không mong muốn của kháng sinh. Ở Việt Nam, thị trường thuốc rất phong phú nhưng chưa được quản lý chặt chẽ, tình trạng đề kháng kháng sinh gia tăng còn do việc dùng kháng sinh không qua kê đơn và không đúng cách. Vì vậy, song song với việc cải thiện hệ thống quản lý phân phối kháng sinh, kiểm soát và hạn chế sử dụng kháng sinh trong chăn nuôi thú y, việc phòng chống nhiễm trùng, vệ sinh cơ sở điều trị thì sự hiểu biết, nắm vững các nguyên tắc sử dụng kháng sinh an toàn, hợp lý là vấn đề vô cùng thiết thực đối với đội ngũ điều trị, trong đó có vai trò rất quan trọng của người dược sĩ. Các kiến thức này sẽ giúp người Dược sĩ hoạt động ngoài cộng đồng cũng như ở bệnh viện góp phần vào việc nâng cao hiệu quả điều trị, tính an toàn và tiết kiệm trong sử dụng kháng sinh.

1. NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG KHÁNG SINH HỢP LÝ - AN TOÀN

Các nguyên tắc chính nhằm sử dụng hợp lý -an toàn kháng sinh là :

- + Chỉ sử dụng kháng sinh khi có nhiễm trùng.
- + Phải chọn đúng kháng sinh và đường cho thuốc thích hợp .
- + Phải sử dụng kháng sinh đúng liều lượng và đúng thời gian qui định .
- + Phải biết các nguyên tắc chủ yếu về phối hợp kháng sinh .

1.1. Chỉ sử dụng kháng sinh khi có nhiễm khuẩn :

Mỗi nhóm kháng sinh chỉ có tác dụng trên một số loại vi khuẩn nhất định và hầu hết không có hiệu quả đối với các tác nhân gây bệnh khác như : virus, ký sinh trùng, nấm,...Do đó, chỉ nên chỉ định sử dụng kháng sinh trong trường hợp có nhiễm khuẩn .

Việc sử dụng kháng sinh khi không có nhiễm trùng vừa dẫn đến thất bại trong trị liệu ,gây tốn kém, vừa có thể mang lại các tác dụng có hại cho người bệnh .Về mặt vi sinh học việc dùng bừa bãi kháng sinh còn có thể góp phần làm tăng các chủng đề kháng thuốc . Để quyết định việc sử dụng kháng sinh cần tiến hành :

a/ Thăm khám lâm sàng : là bước quan trọng nhất và cần thực hiện trong mọi trường hợp, bao gồm việc lấy thân nhiệt, thăm khám và phỏng vấn bệnh nhân.

Sốt là dấu hiệu điển hình khi có nhiễm khuẩn.Tuy nhiên, nhiễm virus cũng gây sốt và sốt còn là triệu chứng do phản ứng thuốc, do bệnh lupus ban đỏ cấp tính, bệnh bạch cầuDo đó, việc thăm khám ,phỏng vấn bệnh nhân và kinh nghiệm của người thầy thuốc là những

yếu tố giúp ích rất nhiều cho việc chẩn đoán tác nhân gây bệnh dựa vào các dấu hiệu đặc trưng của bệnh .

b/ Các xét nghiệm lâm sàng : bao gồm xét nghiệm công thức máu, X-quang và đo các chỉ số sinh hóa, sẽ góp phần khẳng định sự chẩn đoán của người thầy thuốc .

c/ Tìm vi khuẩn gây bệnh : là phương pháp chính xác nhất để xác định nguyên nhân gây bệnh .Tuy nhiên, việc phân lập vi khuẩn gây bệnh đòi hỏi thời gian và phương tiện tốn kém nên không nhất thiết phải thực hiện ngay từ đầu.Việc xác định vi khuẩn gây bệnh đặc biệt cần thiết trong các trường hợp nhiễm trùng nặng như : nhiễm trùng máu, viêm màng não, nhiễm trùng mắt phải ở bệnh viện, nhiễm trùng ở người bị suy giảm miễn dịch hoặc khi mà việc thăm khám lâm sàng không tìm thấy các dấu hiệu đặc trưng của bệnh .

1.2. Phải chọn đúng kháng sinh và đường cho thuốc thích hợp :

A. CHỌN LỰA KHÁNG SINH

Việc chọn lựa kháng sinh trong điều trị dựa trên 3 yếu tố chính : là vị trí nhiễm trùng, phổ tác dụng của kháng sinh và cơ địa bệnh nhân.

a/ Chọn lựa kháng sinh dựa vào vị trí nhiễm trùng :

Trong thực tế lâm sàng ,rất nhiều trường hợp phải bắt đầu ngay kháng sinh trị liệu do mức độ nhiễm trùng nặng không thể chờ đợi kết quả xét nghiệm vi trùng học.Khi đó ,dựa vào vị trí ổ nhiễm trùng, có thể suy đoán ra loại vi khuẩn gây bệnh và từ đó chọn kháng sinh thích hợp .

Khi lựa chọn kháng sinh theo vị trí nhiễm trùng cần lưu ý đến khả năng xâm nhập của kháng sinh vào ổ nhiễm trùng .

Thí dụ :

- Muốn điều trị viêm xương-khớp, cần chọn kháng sinh có khả năng xâm nhập tốt vào mô xương như : Quinolon II, rifampicin, Lincosamid, ac.fusidic, fosfomycin .
- Điều trị viêm màng não: chọn kháng sinh có khả năng thấm tốt vào định não tủy như : Quinolon II, Cephalosporin III, fosfomycin .
- Nhiễm trùng do vi khuẩn nội bào : Quinolon II, Macrolid, Cyclin, Lincosamid, Phenicol .
- Nhiễm trùng tuyến tiền liệt : Quinolon II, Macrolid, Cotrimoxazol, Phenicol,...

b/ Chọn lựa kháng sinh dựa trên phổ tác dụng :

Khi đã dự đoán hay biết được loại vi khuẩn gây bệnh nhưng chưa hay không thực hiện được kháng sinh đồ thì việc chọn kháng sinh sử dụng có thể dựa trên phổ tác dụng lý thuyết của kháng sinh .Khi lựa chọn, cần lưu ý đến mức độ nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh đối với kháng sinh ở địa phương, cơ sở trị liệu để phòng ngừa khả năng đề kháng thuốc , nghĩa là, phải kết hợp khả năng tác động trên lý thuyết với hiệu lực trong thực tế của kháng sinh đối với vi khuẩn gây bệnh.

Đối với một loại kháng sinh , có thể phân loại vi khuẩn theo mức độ nhạy cảm đối với kháng sinh này :

- Loại vi khuẩn thông thường nhạy cảm → Ký hiệu S .
- Loại vi khuẩn đề kháng → Ký hiệu R.
- Loại vi khuẩn tương đối còn nhạy cảm → Ký hiệu MS.
- Loại vi khuẩn có mức nhạy cảm khó dự đoán → Ký hiệu IS.

Thí dụ : với cefaclor : Streptococcus : S
 Enterococcus : R
 H.Influenza : MS
 E.Coli : IS.

Bảng 1 - Một số thí dụ về định hướng mầm bệnh dựa vào ổ nhiễm trùng

<i>Vị trí nhiễm trùng</i>	<i>Loại vi khuẩn gây bệnh thường gặp</i>
Viêm họng đỏ	Streptococcus pyogenes (nhóm A)
Viêm Amygdal	Staphylococcus, Streptococcus, vi khuẩn kỵ khí
Viêm xoang cấp tính ở người lớn	H.Influenzae, Streptococcus S.Pneumoniae, Staphylococcus
Nhiễm trùng răng miệng	Streptococcus, vi khuẩn kỵ khí Actinomyces
Viêm màng não mũ ở trẻ em dưới 6 tuổi	H. influenzae, S. pneumoniae N. meningitidis
Viêm nội mạc tim cấp tính	S. aureus, S. pyogenes , Enterobacterias (họ khuẩn đường ruột)
Tiêu chảy có sốt	Samonella, Shigella, Campylobacter jejuni, Yersinia
Nhiễm trùng đường hô hấp dưới ở bệnh viện	Trực khuẩn Gram(-) 60-80% nhất là Klebsiella , Serratia, Pseudomonas
Viêm phúc mô sau phẫu thuật	E.Coli, Klebsiella, vi khuẩn kỵ khí B.fragilis - Enterococcus
Viêm kết mạc ở trẻ sơ sinh	Chlamydia trachomatis - N.gonorrhoeae- Staphylococcus
Nhiễm trùng da : mụn , mủ, vết loét ,...	Propionibacterium acnes, Staphylococcus S.pyogenes
Viêm cổ tử cung -âm đạo	Trichomonas vaginalis .Vi khuẩn gây bệnh cơ hội.

Sự xếp loại vi khuẩn theo mức độ nhạy cảm này phải thường xuyên được cập nhật hóa theo diễn biến về tính nhạy cảm của các vi khuẩn đối với kháng sinh tại từng cơ sở điều trị hay từng vùng .

c/ Chọn lựa kháng sinh dựa trên cơ địa bệnh nhân :

Dược động học của các thuốc nói chung và của kháng sinh nói riêng đều có thể bị ảnh hưởng bởi các yếu tố sinh lý hay bệnh lý. Do đó, cơ địa của bệnh nhân là yếu tố rất quan trọng đối với việc chọn lựa kháng sinh sử dụng .

Tình trạng sinh lý

* Kháng sinh trị liệu ở trẻ em :

Ngoại trừ trẻ sinh non và trẻ sơ sinh, có ít chống chỉ định trong kháng sinh trị liệu dành cho trẻ em. Tuy nhiên, trong hầu hết trường hợp đều cần hiệu chỉnh liều lượng do có những khác biệt về sự phát triển của hệ thống men chuyển hóa thuốc theo tuổi tác .

Bảng 2 - Kháng sinh trị liệu ở trẻ em theo các lứa tuổi

Kháng sinh	Trẻ sinh non	Trẻ sơ sinh	Trẻ <2 tuổi	Trẻ >2 tuổi
Ac.fusidic	0	0	+	+
Aminosid	+	+	+	+
Betalactam trừ	+	+	+	+
Oxacillin và dẫn chất	0	0	+	+
Cotrimoxazol	0	0	+	+
Cyclin	0	0	0	0 cho <8 t
Fosfomycin	+	+	+	+
Lincosamid	0	0	+	+
Macrolid	+	+	+	+
Phenicol	0	0	0	+
Quinolon	0	0	0	0 cho <15 t
Rifampicin	+	+	+	+
Vancomycin	+	+	+	+
Isoniazid	+	+	+	+

Ghi chú :

+ : sử dụng được .

0 : Không nên dùng trừ trường hợp đặc biệt .

* Nhiễm trùng ở trẻ sơ sinh :

Đường sử dụng kháng sinh duy nhất là tiêm tĩnh mạch .Khi chưa xác định vi khuẩn gây bệnh, phối hợp ba kháng sinh được sử dụng trước tiên, thường là Aminopenicillin + C3G + Aminoglycosid. Khi có kết quả vi trùng học vào ngày 3, có thể giảm bớt một β -lactam và tiếp tục trị liệu bằng 2 kháng sinh đến ngày 10.

Cần lưu ý : với các kháng sinh được bài tiết một phần vào mật có thể gây loạn khuẩn đường ruột. Sự giảm số lượng vi khuẩn tổng hợp vitamin K ở ruột có thể gây hội chứng xuất huyết.

Ở trẻ sơ sinh, sự theo dõi nồng độ thuốc trong máu rất cần thiết đối với các kháng sinh có chỉ số trị liệu hẹp (Aminoglycosid, vancomycin,...).

* Kháng sinh trị liệu ở phụ nữ có thai:

Việc chọn lựa kháng sinh ở phụ nữ mang thai bị giới hạn do độc tính của thuốc có thể xảy ra đối với bào thai. Trong thực tế, hai nhóm kháng sinh được xem như an toàn đối với phụ nữ có thai là Macrolid và Betalactam. Trong các trường hợp đặc biệt cần sử dụng các nhóm khác, phải thận trọng cân nhắc về chỉ số *Rủi ro / Hiệu quả tác dụng* của thuốc .

Bảng 3 – Kháng sinh trị liệu ở phụ nữ có thai

Kháng sinh	Thời kỳ đầu (phôi thai)	Thời kỳ giữa	Thời kỳ cuối
Ac. fusidic	0	0	0
Aminosid	0	0	0
Amphotericin B	+	+	+
Ampicillin	+	+	+
Amoxicillin	+	+	+
Cephalosporin	+	+	+
Cotrimoxazol	0	0	0
Cyclin	0	0	0
Metronidazol	0	+	+
Lincomycin	0	0	0
Ketoconazol	0	0	0
Macrolid	+	+	+
Penicillin G	+	+	+
Phenicol	0	0	0
Quinolon	0	+	0
Rifampicin	0	0	0
Sulfamid	0	+	0
Trimethoprim	0	0	0
Vancomycin	+	+	+

Ghi chú :
 + : sử dụng được
 0 : không nên
 dùng trừ trường
 hợp đặc biệt

*** *Kháng sinh trị liệu ở người cao tuổi :***

- Sự lão hóa các cơ quan ở người cao tuổi có thể gây các biến đổi chức năng sinh lý (chứng thiếu năng tim, gan, thận sinh lý), và do đó gây các biến đổi về dược động của thuốc như :
 - Làm chậm sự hấp thu ở hệ tiêu hóa .
 - Kéo dài thời gian bán thải .
 - Làm tăng nồng độ thuốc trong máu do thay đổi chức năng thận .
 - Làm giảm thải trừ thuốc qua nước tiểu,....
- Có khoảng 20% các phản ứng dị ứng nặng do thuốc xảy ra ở người hơn 65 tuổi. Vì vậy , các biểu hiện dị ứng do kháng sinh xảy ra thường xuyên hơn ở người cao tuổi .
- Ở người cao tuổi các nhiễm trùng thường xảy ra và tái phát (nhất là nhiễm trùng phế quản –phổi, nhiễm trùng đường tiểu, nhiễm trùng sinh dục và da) ⇒ Kháng sinh trị liệu ở người cao tuổi không khác biệt so với người trẻ nhưng nên chọn các phân tử kháng sinh ít độc tính hơn trong nhóm và lưu ý đến khả năng dễ mẫn cảm với thuốc của đối tượng này. Ngoài ra, do các biến đổi về dược động của thuốc, cần phải hiệu chỉnh liều lượng kháng sinh khi cần.

Tình trạng bệnh lý

*** *Kháng sinh trị liệu ở người suy thận :***

Phần lớn các kháng sinh được thải trừ chủ yếu qua thận, nên cần hiệu chỉnh liều dùng ở người suy thận. Với các kháng sinh thải trừ chủ yếu qua mật thì không cần phải hiệu chỉnh liều.

Các kháng sinh có thể có độc tính trực tiếp trên thận hay gây độc tính ngoài thận. Trong trường hợp thứ hai, nguyên nhân dẫn đến độc tính có thể do sự tích tụ thuốc trong cơ thể người suy thận.

Các kháng sinh chính có độc tính trực tiếp trên thận gồm:

- | | |
|-------------------|---------------|
| - Aminoglycosid | - Cefaloridin |
| - Cyclin thế hệ I | - Vancomycin |
| - Sulfamid | - Colistin |

Khi sử dụng các kháng sinh này cho người suy thận, phải hết sức thận trọng (giảm liều, đo nồng độ thuốc trong máu nếu có thể) hay thay thế bằng thuốc khác không hay ít có độc tính trên thận.

Các kháng sinh được thải trừ qua thận và một phần qua mật có thể được dùng cho người suy thận nhưng cần dựa trên độ thanh lọc creatinin (Cl_{CR}) của người bệnh. Nếu $Cl_{CR} > 30\text{ml/phút}$ thì có thể sử dụng kháng sinh bình thường, nếu $Cl_{CR} < 30\text{ml/phút}$ phải hiệu chỉnh liều dùng thích hợp.

Cũng nên lưu ý đến các chất chuyển hóa của thuốc thường được thải qua thận và có thể tích lũy ở người suy thận.

Trường hợp bệnh nhân suy thận mãn được chạy thận nhân tạo định kỳ: nếu kháng sinh được loại bởi cơ thể bởi thận nhân tạo (như Aminoglycosid, Cephalosporin, Penicillin A, G..) thì không phải chỉnh liều, còn nếu kháng sinh không loại được bằng thận nhân tạo (meticcillin, vancomycin,...) thì phải tính liều như ở người suy thận nặng (và theo dõi nồng độ thuốc trong máu nếu được).

Nên thận trọng khi dùng kháng sinh có chứa 1 lượng đáng kể Na cho người suy thận mãn, bị phù do giảm khả năng bài tiết muối:

Thí dụ:

- 1x10⁶ đơn vị Peni G sodium chứa 48mg Na.
- 1g Carbenicillin chứa 122mg Na.
- 1g Fosfomycin chứa 330mg Na.

*** Kháng sinh trị liệu ở người suy gan:**

Đối bệnh nhân suy gan, nên tôn trọng các nguyên tắc trong kháng sinh trị liệu: Tránh dùng các kháng sinh có độc tính cao với gan và tránh các phối hợp có thể làm tăng nguy cơ nhiễm độc gan.

+ Một số kháng sinh có độc tính với gan:

- Macrolid (Erythromycin)
- Ketoconazol
- Isoniazid
- Fluconazol
- Pyrazinamid
- Sulfamid
- Nhóm Cyclin liều cao (nhất là với phụ nữ có thai)

+ Kết hợp cần tránh như:

- Isoniazid (INH) + Halothan.
- INH + chất cảm ứng men gan (Phenytoin, Rifampicin, ...).
- Erythromycin + Estrogen (trong thuốc ngừa thai).

+ Cần hiệu chỉnh liều dùng đối với kháng sinh được thải trừ qua mật (từ 50 – 70%) như :

- Cefoperazon
- Ketoconazol
- Ceftriaxon
- Macrolid
- Cefixim

‡ Kháng sinh *chuyển hóa chủ yếu ở gan (>70%)* như :

- Pefloxacin
- Quinolon I
- Rifampicin
- Amphotericin
- Metronidazol
- Ketoconazol
- Chloramphenicol
- Clindamycin

+ Các kháng sinh được xem là an toàn ở người suy gan do *ít bị chuyển hóa ở gan* :

- Aminosid
- Ofloxacin
- Phần lớn beta lactamin
- Ciprofloxacin
- Thiamphenicol
- Norfloxacin
- Fosfomycin
- Vancomycin .

*** Kháng sinh trị liệu ở người suy giảm miễn dịch :**

Tình trạng suy giảm miễn dịch có thể do nhiều nguyên nhân như : giảm bạch cầu hạt, ghép thận, ghép tủy, bệnh AIDS, cắt lách... Loại vi khuẩn gây nhiễm trùng cũng tùy vào loại suy giảm miễn dịch .

Thí dụ :

- Ở người ghép tủy thường bị nhiễm khuẩn Gram (-) .
- Người bị AIDS nhiễm Mycobacterium không điển hình, Str.pneumonia, Samonella,...

Các bệnh nhân này bị giảm sức đề kháng rất nhiều, do đó, bệnh nhiễm trùng sẽ tiến triển rất nhanh và nặng. Cần phải sớm tiến hành kháng sinh trị liệu bằng cách sử dụng phối hợp các chất sát khuẩn mạnh với nhau .

Phối hợp thường dùng là : Betalactamin + Aminosid ± Vancomycin. Nếu sau 48 – 72 giờ chưa thấy có sự cải thiện thì có thể nghĩ đến sự nhiễm nấm và sử dụng thuốc kháng nấm (Amphotericin B, Fluconazol,...)

B/ ĐƯỜNG SỬ DỤNG KHÁNG SINH

Đường cho thuốc kháng sinh tùy thuộc nhiều yếu tố như :

- Tính khẩn cấp trong trị liệu (IM, IV).
- Vị trí nhiễm khuẩn .
- Tình trạng mạch máu bệnh nhân .
- Khả năng dùng bằng đường uống của bệnh nhân .
- Đặc tính hấp thu của kháng sinh .

*** Đường uống (PO) :**

Ngoại trừ trường hợp khẩn cấp trị liệu, sự kém hấp thu bằng đường tiêu hóa, sự tương tác với các thuốc khác ở dạ dày ...thì đây là đường ưu tiên được chọn nếu có thể được, vì ít tổn kém, giữ nguyên được mạch máu và tránh được các tác dụng có hại do tiêm chích như : viêm tĩnh mạch huyết khối, bội nhiễm do catheter.

Nên nhớ khi dùng đường uống cần lưu ý đến các yếu tố ảnh hưởng đến sự hấp thu của thuốc. Thí dụ :

- Ampicillin, erythromycin, tetracyclin phải uống lúc đói .
- Sự hấp thu của một số kháng sinh giảm khi uống chung với các trung hòa dịch vị .

*** Đường tiêm chích :**

Ưu tiên cho các trường hợp nhiễm trùng nặng hay nhiễm trùng ở các vị trí đặc biệt : màng não, tim mạch, xương,... hay khi đường uống không thể thực hiện .

- Tiêm tĩnh mạch (IV) nhanh : với thời gian <1 phút (bolus) hay từ 3 – 5 phút , thường áp dụng cho các kháng sinh : Penicillin A, G, M, minocyclin, Cephalosporin I, aztreonam .

- Tiêm tĩnh mạch chậm : 30 – 60 phút thường dành cho các kháng sinh như : Aminoglycosid, aztreonam, Cepha II và III, imipenem, vancomycin, Carboxy và Ureido penicillin, Quinolon II, ...

- Tiêm truyền trong nhiều giờ : Amphotericin B .

Khi dùng đường IV, nồng độ tối đa của kháng sinh đạt rất nhanh nhưng sau đó sự suy giảm nồng độ thuốc trong máu cũng nhanh .

- Đường tiêm bắp (IM) : thường được dùng trong chữa trị các bệnh nhiễm trùng nặng với các betalactamin dùng chích, Aminosid, Lincosamid, cotrimoxazol. Đường IM bị chống chỉ định trong trị liệu có phối hợp với thuốc kháng đông máu .

- Đường tiêm dưới da (SC) : ít được sử dụng. Mức hấp thu thay đổi và nồng độ đỉnh đạt chậm .

*** Dùng kháng sinh tại chỗ :**

Chủ yếu dùng trong nhiễm trùng mắt, tai, da và âm đạo. Kháng sinh dùng ngoài da ít được chỉ định vì hiệu quả kém và có thể gây bội nhiễm hay đề kháng thuốc . Tốt hơn nên dùng chất sát khuẩn ngoài da như Iod hữu cơ, sulfadiazin Ag, chlorhexidin . Các kháng sinh dùng tại chỗ thường là : nhóm Macrolid, Lincosamid, Colistin, ac. fusidic .

Dạng khí dung : Aminoglycosid, thuốc kháng nấm và pentamidin . Dạng khí dung của pentamidin được dùng trong phòng ngừa bệnh phổi ở người nhiễm HIV .

1.3 Sử dụng kháng sinh đúng liều lượng và đúng thời gian qui định:

Liều lượng sử dụng kháng sinh:

Nên nhớ, việc áp dụng kháng sinh trị liệu được thực hiện trên bệnh nhân chứ không chỉ nhằm vào bệnh nhiễm trùng, và không có một liều lượng chuẩn duy nhất cho tất cả đối tượng .

Sự quyết định liều lượng kháng sinh dựa trên nhiều yếu tố :

- . Mức nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh đối với kháng sinh .
- . Tính chất dược động của kháng sinh .
- . Vị trí của ổ nhiễm trùng.
- . Cơ địa bệnh nhân .
- . Sự dùng phối hợp kháng sinh .

- Đối với các bệnh nhiễm trùng ở mức độ ít nặng, các liều sử dụng của kháng sinh nằm trong một "khoảng trị liệu" nhất định. Đó là các liều được qui định cho người trưởng thành (50 - 70Kg) hoặc cho trẻ em theo các lứa tuổi hay trọng lượng .

- Trong một số trường hợp, cần có sự hiệu chỉnh liều lượng cho thích hợp với tình trạng sinh lý hay bệnh lý như :

+ Thiếu năng thận hay gan (sinh lý) .

+ Bệnh nhân suy thận, gan mức độ nặng .

Liều sử dụng cũng có thể được gia tăng trong các trường hợp :

- Nhiễm trùng nặng, bội nhiễm .

- Có sự giảm nhạy cảm của vi khuẩn đối với kháng sinh .

- Vị trí nhiễm trùng đặc biệt khó tiếp cận .

- Bệnh nhân suy giảm miễn dịch .

Thí dụ :

+ Sự giảm nhạy cảm của một số chủng vi khuẩn như : *P.aeruginosae*, *S.pneumoniae* cho thấy rằng dùng các liều lượng kháng sinh cao hơn để đạt đến nồng độ hữu hiệu trong huyết thanh hay trong mô .

+ Trong viêm nội mạc tim, do kháng sinh rất khó tác dụng đến các vi khuẩn ẩn nấp trong các mảng sùi ở van tim, do đó cần phải tăng liều sử dụng .

Thời gian sử dụng kháng sinh :

Đến nay, việc ấn định khoảng thời gian kháng sinh trị liệu vẫn một phần dựa trên kinh nghiệm .

Nhờ những nghiên cứu có phạm vi rộng trên lâm sàng người ta đã có thể thống nhất về khoảng thời gian trị liệu đối với một số bệnh nhiễm trùng .

Thí dụ :

-Viêm phổi do phế cầu khuẩn (*S.pneumoniae*) : 10 ngày .

-Viêm màng não do màng não cầu khuẩn (*N.meningitidis*) : 5 - 7 ngày .

-Viêm amidan do *Streptococcus* : 10 ngày .

-Viêm nội tâm mạc nhiễm trùng : 30 - 40 ngày .

-Viêm bể thận cấp : 14 ngày .

Trong thực tế, với các trường hợp nhiễm khuẩn nhẹ, đợt điều trị thường kéo dài từ 7 - 10 ngày. Trong phần lớn những bệnh nhiễm trùng khác, thời gian kháng sinh trị liệu còn tùy thuộc diễn tiến lâm sàng của từng ca bệnh (có hết sốt và cải thiện thể trạng chung không; có biến chứng hay không; có tác dụng phụ của thuốc không ...) và tùy thuộc xét nghiệm sinh học, vi trùng học.

Nguyên tắc chung là khi diễn biến lâm sàng tốt, dùng thêm kháng sinh từ 2 -3 ngày ở người bình thường và từ 5 - 7 ngày ở người suy giảm miễn dịch .

Ngày nay, với sự xuất hiện của nhiều kháng sinh mới, người ta có thể rút ngắn thời gian trị liệu trong một số bệnh nhiễm trùng .

Thí dụ :

Nhiễm trùng đường tiểu dưới không biến chứng ở phụ nữ trẻ không có thai : dùng cotrimoxacol (BACTRIM-FORT) 3 viên uống 1 lần duy nhất hay pefloxacin 800mg uống 1 lần duy nhất .

Bệnh thương hàn : có thể dùng ceftriaxon, liều 2g/ngày trong 5 ngày hay một Quinolon II

*** Cần phân biệt :**

- *Cho sử dụng liều duy nhất/ngày hay trong nhiều ngày* : sử dụng một liều kháng sinh nhưng duy trì kéo dài được nồng độ hữu hiệu của thuốc tại vị trí nhiễm trùng. Thí dụ: dùng benzathin benzylpenicillin trong ngừa chống tái phát viêm khớp nhiễm trùng; dùng liều duy nhất Aminoglycosid/ngày (once a day) trong nhiễm trùng Gram âm nặng.

-*Điều trị chớp nhoáng (Traitement-Minute)* : sử dụng liều duy nhất của kháng sinh có thời gian tác dụng ngắn nhưng đủ hiệu lực điều trị nhiễm trùng. Thí dụ: dùng azithromycin liều duy nhất để trị viêm ống dẫn tiểu và cổ tử cung-âm đạo do Chlamydia trachomatis (hay dùng cotrimoxazol trong thí dụ bên trên).

1.4. Các nguyên tắc về phối hợp kháng sinh:

Phối hợp kháng sinh không chỉ đơn thuần là dùng lúc hai hay nhiều kháng sinh khác nhau mà đòi hỏi người thầy thuốc phải tuân theo một số nguyên tắc nhất định .

1.4.1 Mục đích của phối hợp kháng sinh :

Để trả lời câu hỏi : "Khi nào cần phối hợp kháng sinh ?" có 3 mục đích được nêu ra :

*** Mở rộng phổ kháng khuẩn :**

+ Để điều trị bước đầu cho một trường hợp nhiễm trùng nặng, khi chưa có kết quả xét nghiệm vi trùng học .

+ Để điều trị một bệnh bội nhiễm, nhất là trường hợp nhiễm trùng ở môi trường hở như khí quản - phổi, phụ khoa, nhiễm trùng bệnh viện, nhiễm trùng do giảm bạch cầu hạt,

*** Tăng cường hiệu lực diệt khuẩn :**

Trong trường hợp bệnh nhiễm trùng gây bởi: Chủng vi khuẩn đề kháng cao (Staphylococcus meti-R, Pseudomonas) hay vị trí nhiễm trùng khó tiếp cận (như viêm nội tâm mạc nhiễm trùng do Streptococcus), sự phối hợp kháng sinh cần thiết để làm tăng hiệu lực diệt khuẩn .

Thí dụ : phối hợp Ampicillin + Gentamicin cho hiệu quả cao trong điều trị nội tâm mạc nhiễm trùng, rút ngắn thời gian trị liệu .

*** Phòng ngừa sự phát sinh chủng đề kháng thuốc :**

Khả năng xuất hiện chủng vi khuẩn đột biến đề kháng cùng lúc với hai kháng sinh khác nhóm rất thấp, do đó việc phối hợp kháng sinh là biện pháp hữu hiệu để ngăn ngừa sự xuất hiện những chủng kháng thuốc. Hai trường hợp cần phối hợp kháng sinh nhằm mục đích này là :

Sự xuất hiện chủng đề kháng thuốc thường xảy ra ở mọi số loại vi khuẩn như : Staphylococcus, Pseudomonas, Serratia, Citrobacter, Enterobacter,... Do đó , điều trị nhiễm trùng gây bởi các vi khuẩn này cần sự phối hợp kháng sinh .

Một số loại kháng sinh rất dễ bị đề kháng khi sử dụng đơn độc như ac.fusidic, fosfomycin, rifampicin, nhóm Quinolon . Vi khuẩn đột biến nhanh chóng để trở nên đề kháng với các kháng sinh này, do đó cần phải phối hợp thêm với kháng sinh khác .

1.4.2. Nguyên tắc phối hợp kháng sinh :

*** Chọn kháng sinh phối hợp để có sự hiệp đồng tác động :**

Được gọi là phối hợp đồng vận (hay hiệp đồng) khi hai kháng sinh có tác dụng hỗ tương nhau, hiệu lực diệt khuẩn của phối hợp cao hơn nhiều so với hiệu lực của từng kháng sinh riêng lẻ . Cần tránh một phối hợp đối kháng vì hiệu quả của một hoặc cả hai kháng sinh bị giảm do sự hiện diện của kháng sinh kia .

Hiệu ứng hiệp đồng tác động của hai kháng sinh có thể chứng minh in vitro và in vivo; tuy nhiên không phải lúc nào hai kết quả này cũng phù hợp nhau .

Sau đây là các phối hợp chính được chấp nhận trên lâm sàng :

Với vi khuẩn *Staphylococcus meti - R* các phối hợp đồng vận là :

- Vancomycin + Aminositid / Fosfomicin .
- Fluoroquinolon + Aminositid / Rifampicin / Fosfomicin / ac.fusidic .
- Ac.Fusidic + Aminositid .
- Imipenem + Aminositid .

Nhiễm trùng vi khuẩn họ khuẩn đường ruột (*Enterobacterie*) :

- Betalactamin + Amikacin .
- Fluoroquinolon + Aminoglycosid / Betalactamin .
- Cotrimoxazol + Aminoglycosid .
- Fosfomicin + Aminoglycosid .

Nhiễm trùng trực khuẩn mủ xanh (*Pseudomonas aeruginosae*) :

- Aztreonam + Amikacin .
- Ceftazidim + Amikacin .
- Imipenem + Amikacin .
- Ciprofloxacin/ Amikacin / Imipenem

☛ **Một số phối hợp kháng sinh bị xem là đối kháng :**

- Penicillin (hoặc ampicillin) + Tetracyclin / Macrolid .
- Quinolon + Chloramphenicol .

* Khi phối hợp cần lưu ý đến khả năng xâm nhập của các kháng sinh vào vị trí nhiễm trùng, nếu chỉ một trong hai có thể xâm nhập thì chỉ là đơn trị và phối hợp xem như thất bại

* Cần lưu ý đến các tương tác có thể xảy ra khi phối hợp kháng sinh :

Tương tác làm tăng độc tính :

Thí dụ : Aminoglycosid + các kháng sinh độc với thận khác như cephaloridin, amphotericin B, vancomycin

Tương tác làm giảm hay mất tác dụng :

- Phối hợp 2 betalactam đều nhạy cảm với betalactamase.
- Betalactam- Imipenem (kháng sinh gây cảm ứng men ở vi khuẩn) .
- Phối hợp đối kháng .

1.5. Tác dụng phụ - Độc tính của kháng sinh

Ngoài bốn nguyên tắc chủ yếu trên, khi tiến hành kháng sinh trị liệu cũng cần :

- + Nắm vững các chống chỉ định của kháng sinh .
- + Theo dõi không chỉ hiệu quả trị liệu mà còn các tác dụng phụ của kháng sinh .
- + Biết rõ độc tính của kháng sinh sử dụng để có thể xử trí đúng khi có tai biến do kháng sinh gây ra.

Như vậy, kiến thức về tác dụng phụ-độc tính của kháng sinh rất quan trọng không những đối với người điều trị mà còn với cả đội ngũ tham gia công tác điều trị.

1.5.1. TÁC DỤNG PHỤ VỀ MẶT VI TRÙNG HỌC

- **RỐI LOẠN HỆ TẠP KHUẨN BÌNH THƯỜNG Ở ĐƯỜNG RUỘT:**

Có thể xảy ra khi dùng các kháng sinh có phổ kháng khuẩn rộng, nhất là khi dùng qua đường uống (Tetracyclin, Chloramphenicol...)

Kết quả: Hệ tạp khuẩn bình thường bị thay bằng các vi khuẩn đề kháng như tụ cầu khuẩn, khuẩn mũ xanh, vi khuẩn họ khuẩn đường ruột ... hay các nấm và dẫn đến

- Tiêu chảy kéo dài, viêm đại tràng giả mạc
- Bệnh nấm Candida ruột
- Thiếu vitamin

- **SỰ CHỌN LỌC RA CÁC CHỦNG ĐỀ KHÁNG:**

Kháng sinh được sử dụng có thể chọn lọc ra các vi khuẩn đề kháng với chính nó và đề kháng với nhiều kháng sinh khác.

Thí dụ Cephalosporin phổ rộng và piperacillin/tazobactam (Tazocillin) đều có thể bị ly giải bởi Betalactamase do các vi khuẩn có tính đề kháng cao như Enterobacter, Serratia, Citrobacter. Do đó dùng một trong hai loại kháng sinh trên sẽ chọn lọc vi khuẩn đề kháng được với cả 2 kháng sinh.

Nhiều nghiên cứu cho thấy việc sử dụng quá thường xuyên Fluoroquinolon và Cephalosporin thế hệ 3 đã dẫn đến sự xuất hiện các chủng E. Coli và Klebsiella tiết ESBL (Betalactamase phổ rộng-Extended spectrum beta lactamase). Vi khuẩn tiết enzym ESBL có tiềm năng kháng được hầu hết các Betalactam, kể cả CG3 và carbapenem (như imipenem). Tại Việt Nam, các chủng vi khuẩn đường ruột có ESBL dao động tùy theo từng khu vực, theo một báo cáo (2006-2007) BV Đại học Y Dược, gần 30% vi khuẩn đường ruột tiết ESBL, trong đó có 30.3% *Klebsiella*, 30.4 % *E.Coli* , 20% *Citrobacter*. Tại BV Việt Đức, tỉ lệ *Klebsiella* tiết ESBL là 39.3% và với *E.Coli* là 34.2%. Dựa trên kết quả nghiên cứu can thiệp vào phác đồ điều trị, Rahal JJ và cộng sự (1998) đã cho thấy việc cố giảm thiểu tối đa đến 80% sử dụng cephalosporin thế hệ 3, chỉ cho sử dụng trong các trường hợp đã được thông qua hội đồng dược bệnh viện như viêm màng não mũ .. thì tỉ lệ *Klebsiella pneumonia* tiết ESBL giảm rõ rệt đến 44%.

- **TAI BIẾN DO SỰ PHÓNG THÍCH MỘT LƯỢNG LỚN NỘI ĐỘC TỔ CỦA VI KHUẨN**

Thí dụ: Phản ứng trụ tim mạch khi dùng liều cao chloramphenicol để trị thương hàn (phản ứng Herxheimer)

1.5.2. PHẢN ỨNG DỊ ỨNG

Xảy ra do có sự quá mẫn ở một số người bệnh, có thể nhẹ như: mề đay, ban đỏ đến nặng như sốt, khó thở, tiểu ra đạm hay ra máu, choáng phản vệ có thể dẫn đến tử vong. Sự xuất hiện các phản ứng này không phụ thuộc liều dùng.

Các kháng sinh thường gây dị ứng như các Penicillin, Sulfamid

Nguyên tắc chung trong xử trí các phản ứng dị ứng thuốc :

- ✓ Ngưng thuốc và dùng chất đối kháng nếu có thể .
- ✓ Dùng thêm thuốc khác hoặc các biện pháp cần thiết để hạn chế tác dụng có hại.
- ✓ Áp dụng các biện pháp cấp cứu hồi sức chung: hô hấp, tuần hoàn, điều chỉnh cân bằng nước điện giải, tăng lọc qua thận...

1.5.3. TAI BIẾN DO ĐỘC TÍNH

Các tai biến này đặc trưng cho từng loại kháng sinh:

- Tai biến thận: Aminoglycosid, Sulfamid,...
- Tai biến thính giác: Aminoglycosid, Vancomycin,...
- Tai biến huyết học: Chloramphenicol, Sulfamid,...
- Tai biến thần kinh: Penicillin liều cao...
- Tai biến cho thai nhi: (Bị tổn hại hoặc quái thai, dị tật) Tetracyclin, Sulfamid, Chloramphenicol, Imidazol, Furantoin, Quinolon,...
- Tai biến cho trẻ con: Chloramphenicol, Tetracyclin,...

Sự hiểu biết về độc tính của của mỗi nhóm kháng sinh không những giúp người điều trị có hướng xử trí đúng đắn trong trường hợp xảy ra tai biến mà còn giúp sự theo dõi, ngăn chặn sự xuất hiện độc tính. Thí dụ sự đổi chức năng thận ở người cao tuổi, người có bệnh lý thận để hiệu chỉnh liều Aminoglycosid sử dụng, đồng thời theo dõi thính lực, khả năng thăng bằng để kịp thời hạn chế độc tính trên tai của nhóm kháng sinh này.

2. KHÍA CẠNH KINH TẾ – VẤN ĐỀ TIẾT KIỆM TRONG SỬ DỤNG KHÁNG SINH :

Sự gia tăng sử dụng kháng sinh trong bệnh viện, sự xuất hiện các phân tử mới ngày càng đắt tiền đặt ra yêu cầu cần thiết phải xem xét lại chiến lược sử dụng kháng sinh, cân nhắc giữa giá cả / hiệu quả hay giá cả/lợi ích. Làm thế nào vừa đảm bảo kết quả trị liệu vừa đảm bảo tính kinh tế trong điều trị ? Một số chuyên gia đã đưa ra các biện pháp để giảm thiểu giá thành trong kháng sinh trị liệu như sau:

- Theo dõi các chỉ định trị liệu, giảm bớt thời gian dùng thuốc kéo dài (nhưng vẫn đảm bảo hiệu quả điều trị).
- Kiểm soát tổng liều và các phân liều kháng sinh sử dụng dựa trên phác đồ điều trị, tránh sự phối hợp kháng sinh máy móc, không cần thiết.
- Sử dụng kháng sinh uống, ngay khi có thể chuyển đổi từ dạng chích.
- Áp dụng chiến lược điều trị chớp nhoáng (dùng liều duy nhất để điều trị) trong các trường hợp cho phép chỉ định.
- Không nhất thiết phải dùng các kháng sinh mới, đắt tiền khi vi khuẩn còn nhạy cảm với kháng sinh cũ rẻ hơn. Điều này đòi hỏi phải có sự phối hợp thường xuyên giữa khoa vi sinh và khoa lâm sàng để đánh giá mức độ đề kháng và nhạy cảm của vi khuẩn đối với kháng sinh.
- Áp dụng kháng sinh dự phòng trong một số phẫu thuật khi điều kiện cơ sở cho phép.

Tài liệu tham khảo:

- Phạm Hùng Vân . Đề kháng kháng sinh – Báo cáo chuyên đề BV – 2005
- Center for Disease Control (CDC) National Antimicrobial Resistance-Monitoring System (NARMS) .Antimicrobial Resistance in humans : Enteric bacteria. 2005.
- Marin H. Kollef. Serious Hospital Infection: Key Principles in Antibiotic Treatment CME/CE.2007.
- Mary S, Farkosh. Extended Spectrum Beta Lactamase producing Gram negative bacilli; www.hopkinsmedicine.org
- Richard D. Howland et al. Pharmacology ; Chemotherapy Drugs .Lippincott William&Wilkins, 2006.

