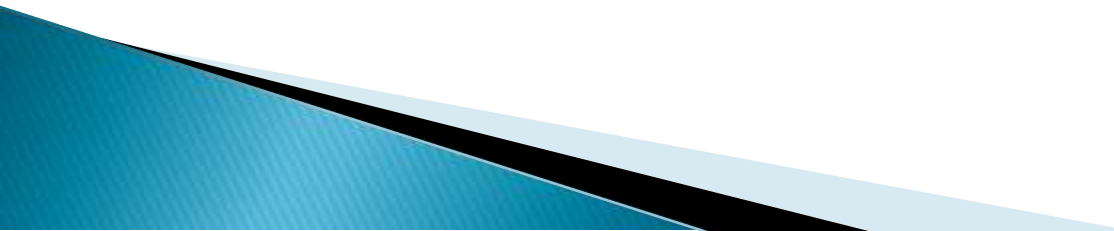


Cách sử dụng Kháng sinh trong Nhi khoa

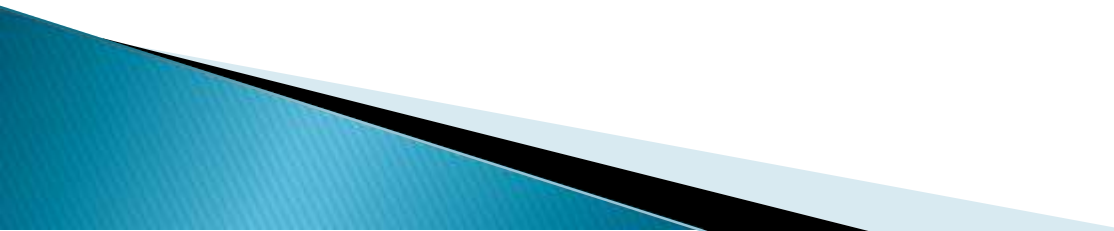
PGS.TS Phạm Nhật An

Mục tiêu

- ▶ Nhắc lại được các kiến thức cơ bản về KS và các nhóm kháng sinh, nguyên tắc cơ bản “sử dụng KS hợp lý”
 - ▶ Nắm vững chỉ định và nguyên tắc lựa chọn KS cho trẻ em, các cách tính liều lượng thuốc, đường dùng... các tai biến, tác dụng phụ của KS cho TE
 - ▶ Cập nhật vấn đề áp dụng kháng sinh điều trị những bệnh nhiễm trùng hay gặp trong Nhi khoa
- 

Một số khái niệm

Điều trị:

- Dùng thuốc
 - Không dùng thuốc
 - Kết hợp
 - Điều trị toàn diện (Comprehensive Treatment)
 - Quản lý thuốc điều trị (**Medication therapy management**)
- 

Những chú ý khi dùng thuốc cho trẻ em

- ▶ Chỉ định đúng, liều lượng đúng...
- ▶ Chọn loại thuốc, dạng bào chế thích hợp
- ▶ Đường dùng thích hợp
TM? Bắp? Uống? Sonde dạ dày? Dưới da?
Đường HM? Bôi? Tra? Khí dung?....
- ▶ Kỹ thuật áp dụng:
 - Dùng lúc no? Đói? Sốt? Tiêu chảy?
 - TS Dị ứng?...

Định nghĩa

- ▶ *Kháng sinh là những chất do vi sinh vật tiết ra hoặc những hoạt chất hóa học bán tổng hợp, tổng hợp có khả năng đặc hiệu kìm hãm sự phát triển hoặc tiêu diệt được các vi sinh vật khác với nồng độ rất thấp*
- ▶ “A drug used to treat infections caused by bacteria and other microorganisms. Originally, an antibiotic was a substance produced by one microorganism that selectively inhibits the growth of another. Synthetic antibiotics, usually chemically related to natural antibiotics, have since been produced that accomplish comparable tasks.”

Antibiotics

Antibacterial

Antifungal

Antimycobacterial

Antiparasitic

Antiviral

Biological Hep B–Hyperimmune globulinIntravenous immune globulinPalivizumabRabies– Hyper immune globulinTetanus– Hyperimmune globulinVIG (Vaccinia Immune Globulin)VaricellaZoster– Hyperimmune globulinrho (D) immune globulin

Other

Lindane Treatment of *Sarcoptes scabiei* (scabies)

Malathion *Pediculus capitis* = viêm nang (tóc, da...)

Permethrin (*Sarcoptes scabiei* var *hominis*)

Nhắc lại về các nhóm kháng
sinh chống vi khuẩn

1. Nhóm Beta-Lactams

- Đặc điểm phân tử cơ bản là có vòng Beta-lactam hoạt hoá
- Tác động lên thành tế bào
- Bao gồm:
 - Penicillins
 - Cephalopprins (4 thế hệ)
 - Carbapenems: Imipenem, Meropenem...

Chú ý: Là nhóm KS chủ chốt, nhiều loại có phổ rộng, được dùng khá rộng rãi – nhưng cần chú trọng tới phản ứng sốc phản vệ

Các Cephalosporines

Based on their spectrum of activity, cephalosporins can be broadly categorized into four generations.

▶ 1 generation:

- PO: Cephalexin, cephadroxil, cephradine...
- IM, IV: Cefazolin, cephalotin, cephapirin...

▶ 2 generation:

- Cefamandole IV/IM Cefuroxime IV/IM; Cefoxitin IV/IM; Cefotetan IV/IM Cefmetazole IV
- Cefaclor PO; Cefprozil 250–500mg PO; Cefpodoxime PO; Loracarbef PO

▶ 3 generation:

- Cefotaxime 1–2gm IV/IM; Ceftriaxone IV/IM; Ceftizoxime IV/IM; Ceftazidime IV/IM; Cefoperazone IV/IM;
- Cefixime PO

▶ 4 generation: Cefipime

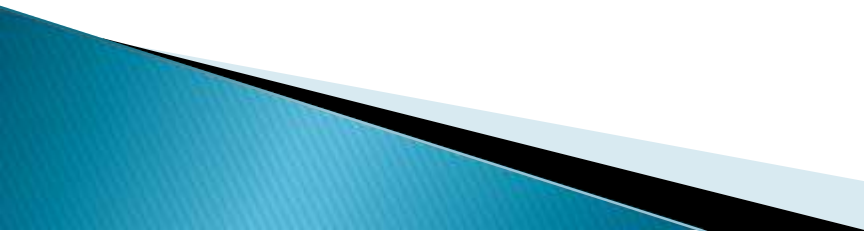
PHARMACOKINETICS of Cephalosporines:

Generally distributes well into the lung; kidney; urine; synovial, pleural, and pericardial fluids.

Penetration into the cerebral spinal fluid (CSF) of some 3rd generation cephalosporins (cefotaxime, ceftriaxone, and ceftazidime) is adequate to effectively treat bacterial meningitis.

Elimination is primarily via the kidneys

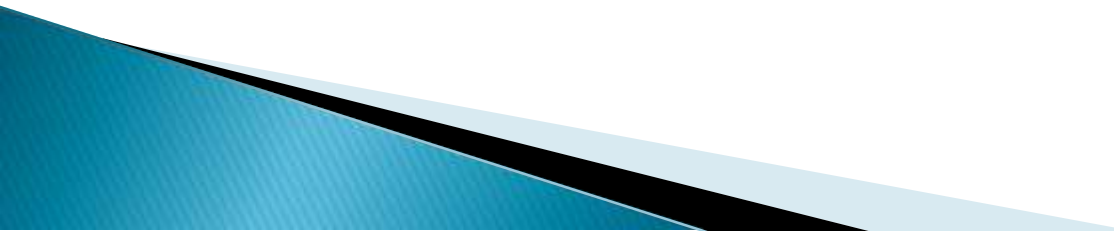
Few exceptions include **cefoperazone** and **ceftriaxone** which have significant biliary elimination.



GENERAL CLINICAL USES:

The earlier generation cephalosporins are commonly used for community-acquired infections

The later generation agents, with their better spectrum of activity against gram-negative bacteria make them useful for hospital-acquired infections or complicated community-acquired infections.



GENERAL SIDE EFFECTS/PRECAUTIONS

Hypersensitivity reactions

manifested by rashes, eosinophilia, fever (1–3%);
interstitial nephritis.

1–7% of patients with penicillin allergies will also be hypersensitive to cephalosporins.

Cephalosporins should be avoided in patients with immediate allergic reactions to penicillins (eg: anaphylaxis, bronchospasm, hypotension, etc.).

Cephalosporins may be tried with caution in patients with delayed or mild reactions to penicillin.

Thrombophlebitis (1–5%).

Các KS nhóm Carbapenem

(Mechanism of Action: inhibition of cell wall synthesis)

Group 1 includes broad-spectrum Carbapenems, with **limited** activity against non-fermentative Gram-negative bacilli, particularly suitable for community acquired infections (e.g. ertapenem).

Group 2 includes broad-spectrum Carbapenems, with activity against non-fermentative Gram-negative bacilli that are particularly suitable for nosocomial infections (e.g. imipenem and meropenem).

Group 3 includes Carbapenems with clinical activity methicillin-resistant Staphylococcus aureus

Amongst these the most widely used Carbapenems include: Meropenum ,Imipenum +Cilastin

Chỉ định Meropenem, Imipenem+cilastin...

Appropriate use

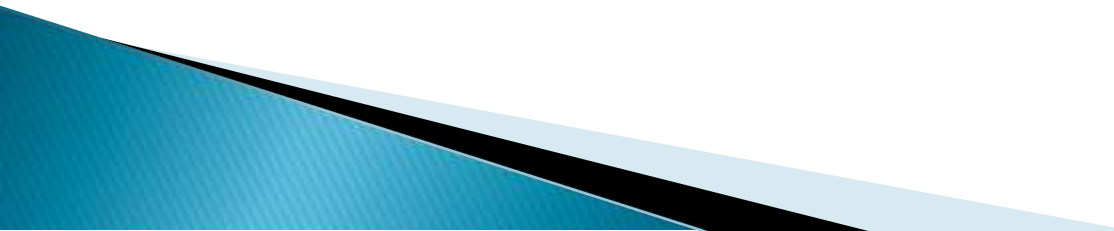
- ▶ Empiric treatment of severe nosocomial infections in critically ill patients or in ICU
- ▶ Failure of first-line antibiotics for Gram-negative bacterial (GNB) infections
- ▶ Directed treatment according to results of culture and susceptibility testing
- ▶ Chronic multiresistant pseudomonal infections
- ▶ In certain settings of neutropenic sepsis, severe nosocomial intra-abdominal sepsis and meningitis

Chỉ định Meropenem, Imipenem+cilastin...

Inappropriate use

- ▶ Routine treatment of otitis media
- ▶ Routine treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis
- ▶ Surgical prophylaxis
- ▶ Routine treatment of community-acquired pneumonia (CAP)
- ▶ Routine treatment of community-acquired gynaecological infections
- ▶ Routine treatment of community-acquired urological infections
- ▶ Nosocomial or community-acquired Gram-positive sepsis

2. Aminoglucoosides

- ▶ Là nhóm KS tác động lên sự tổng hợp Protein của VK
 - ▶ Tác dụng chủ yếu lên các trực khuẩn Gr(-)
 - ▶ Ít khi dùng đơn độc; thường phối hợp với nhóm Beta-Lactam như Penicillin và Ampicillin, các thuốc kháng lao...
 - ▶ Cần chú ý tới độc tính lên thính giác và thận
- 

Aminoglucosides

Cơ chế tác dụng: Ức chế tổng hợp Protein của VK

- Bao gồm:
 - Streptomycin
 - Gentamycin
 - Kanamycin
 - Amykacin
 - Neomycin
 - Neltimycin
 - Tobramycin
 - Spectinomycin
 - Flamycetin

3. Macrolides

- ▶ Erythromycin: Thường dùng ĐT NT do *Campylobacter*, *Mycoplasma pneumonia*, ho gà, *clamydia*...
- ▶ Clarithromycin: Tác dụng tốt hơn, hấp thu qua đường tiêu hoá tốt hơn Ery. Ngoài ra còn có tác dụng tốt với *Mycobacterium Avium*, *H. pylori*, *H. Influenza*.
- ▶ Azithromycin: Đặc biệt tác dụng tốt hơn với *H. Influenza*, có thể dùng 1 lần/ ngày với liều ngắn ngày
- ▶ Roxithromycin: Tương tự Azithromycin

4.Chloramphenicol

Cơ chế tác dụng: Ức chế tổng hợp Protein của VK

- ▶ Tác dụng với VK Gr(-), VK yếm khí
- ▶ Hấp thu tốt theo đường tiêu hóa
- ▶ Ngấm tốt vào màng não
- ▶ Chú ý độc tính với tủy xương

5. Tetracyclines

Cơ chế TD: Ức chế tổng hợp Protein của VK.

Tác dụng tốt lên các loại cầu khuẩn,
Rickettsia, Mycoplasma, Spirochaetes
(Treponema Pallidum), Chlamydia...

Độc với gan, thận, men răng trẻ nhỏ < 8 t.

Các sản phẩm chính:

- ▶ Tetracycline
- ▶ Doxycycline
- ▶ Minocycline

6. Glucopeptides

Cơ chế TD: Tác động lên vách VK

TD tốt với các VK Gr(+), đặc biệt cầu khuẩn
kháng Methicillin (Oxa. Cloxacillin)

Độc với thận, dị ứng da...

Sản phẩm chính:

- ▶ **Vancomycin**
- ▶ Teicoplanin

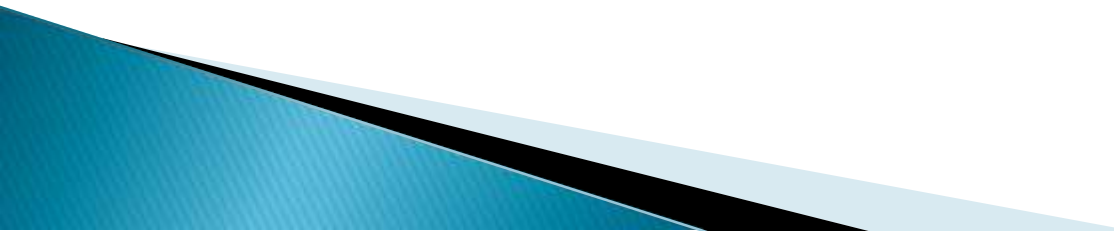
7. Quinolones

Cơ chế TD: Ức chế SX DNA và cả RNA (gián tiếp tới tổng hợp Protein của VK)

Tác dụng tốt với nhiều loại VK – kể cả VK yếm khí – trừ TT mũ xanh

Có 4 thế hệ Quinolones, những thế hệ sau phổ kháng khuẩn rộng hơn.

8. Các KS khác

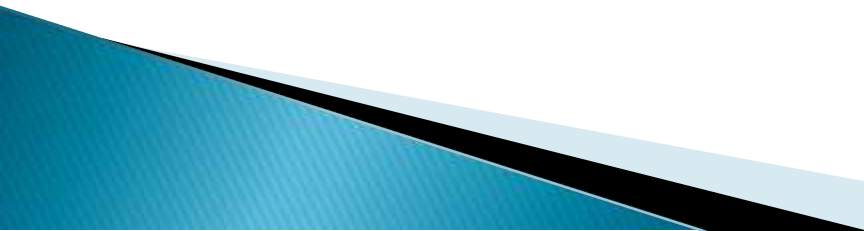
- ▶ Clindamycin
 - ▶ Cotrimoxazole (Trimethoprim + Sulphamethoxazole)
 - ▶ Methronidazole
 - ▶ Nitrofurantoin
 - ▶ Rifampicine
 - ▶ Fosfomycin
 - ▶ Fusidic Acid
- 

Chỉ định dùng KS

Phải có bằng chứng của nhiễm khuẩn:

- ▶ Biểu hiện lâm sàng:
- ▶ Sốt, các dấu hiệu nhiễm khuẩn toàn thân...
- ▶ Các dấu hiệu khu trú tại cơ quan bị nhiễm khuẩn
- ▶ Dịch tể
- ▶ Các XN:
- ▶ Công thức bạch cầu
- ▶ PCR
- ▶ Soi, cấy bệnh phẩm tìm VK
- ▶ Lấy XN vi sinh trước khi sử dụng KS

Cách lựa chọn KS (theo Evident Base)

- ▶ *Theo loại Vi khuẩn và Kháng sinh đồ*
 - ▶ *Theo bệnh, theo cơ quan bị nhiễm khuẩn , theo tình trạng nặng của nhiễm khuẩn*
 - ▶ *Theo các kết quả nghiên cứu (MetaAnalysis)*
 - ▶ *Theo kinh nghiệm (expertise)*
- 

Các cách tính liều lượng thuốc, đường dùng... cho TE

- ▶ – Theo tuổi
- ▶ – Theo cân nặng
- ▶ – Theo diện tích da

Chú ý:

- Các yếu tố khác: Chức năng thận, chức năng gan...
- Tiền sử dị ứng
- Tương tác, phối hợp thuốc

...

Những chú ý khi sử dụng KS

Cần cân nhắc có cần sử dụng KS không?

- ▶ Phải có bằng chứng của nhiễm khuẩn
- ▶ Lấy XN vi sinh trước khi sử dụng KH

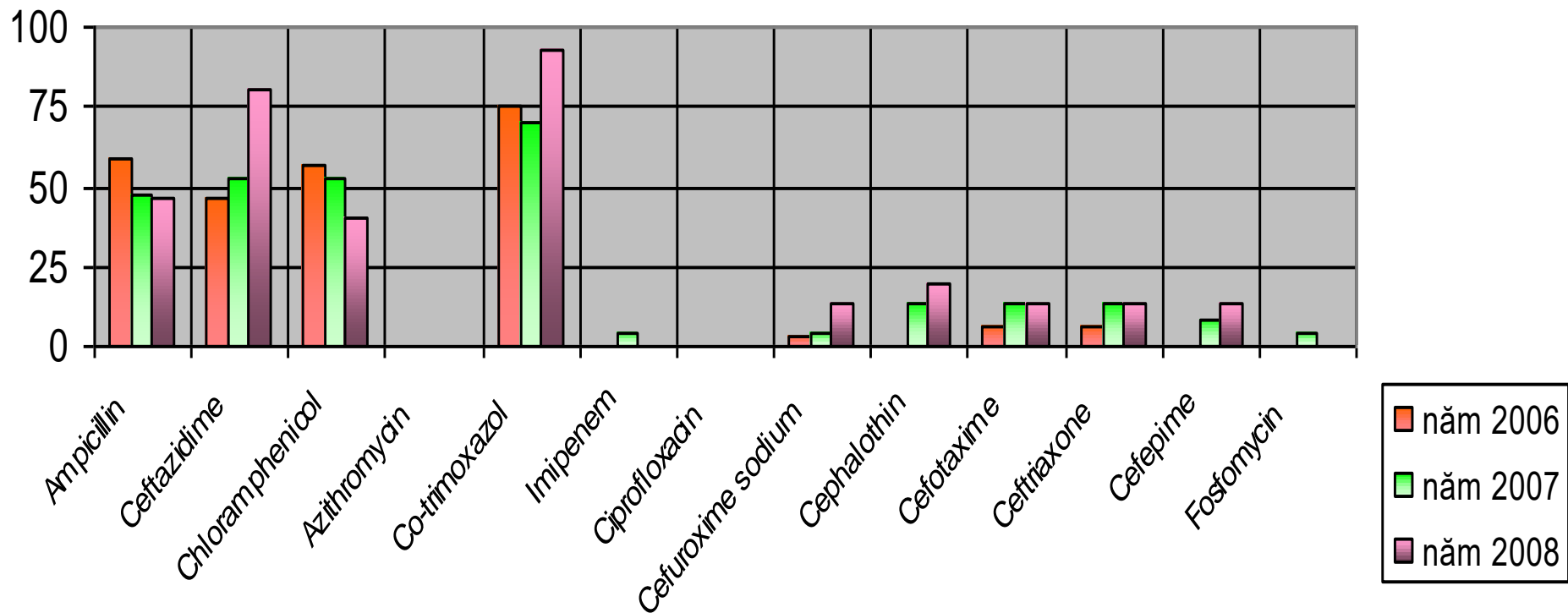
Lựa chọn KS theo chứng cứ khoa học (Evident base)

- ▶ Dùng đúng liều lượng và thời gian, đường dùng
- ▶ Phối hợp KS đúng
- ▶ Theo dõi đáp ứng, độc tính...

Đặc biệt với trẻ em cần chú ý hơn để chọn thuốc thích hợp, khả năng chấp nhận thuốc, tính đúng liều lượng thuốc, số lần dùng, đường dùng ...

Exemple (số liệu tại BV Nhi TƯ)

Đặc điểm kháng kháng sinh của *Haemophilus influenzae* type b



Các tai biến, tác dụng phụ của KS

- ▶ Các tai biến chung
- ▶ Các tai biến đặc thù theo từng nhóm, thậm chí từng loại kháng sinh

Áp dụng cụ thể 1:

VMN nhiễm khuẩn sơ sinh:

Thường do các VK sau: *Group B streptococci*, *Enterobacteriaceae*, or rarely *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* or *Listeria monocytogenes*

Cần chú ý: Cephalosporins không nhạy cảm với *Listeria monocytogenes*. Vì vậy ampicillin cần được lựa chọn phối hợp, cụ thể là:

- ▶ – Cefotaxime 100 – 200 mg/kg/ngày IV chia 2 lần (12h/lần) / Hoặc Ceftriaxone 100 mg/kg/ngày
- ▶ – Phối hợp với Ampicillin 100 – 200 mg/kg/day IV (chia 2–4 lần)

Adults and children over 5 years of age

- ▶ *Streptococcus pneumoniae* and *Neisseria meningitidis* account for the majority of cases.
(*Penicillin-resistant and intermediately-resistant strains of Streptococcus pneumoniae now occur widely in South Africa. These strains are almost invariably sensitive to cefotaxime, ceftriaxone and vancomycin. However, strains with reduced susceptibility to the third-generation cephalosporins, although rare, have been described in many of the major centres in South Africa*)
- ▶ Ceftriaxone 100 mg/kg/day, up to 2 g/day IV, as a single daily dose
- ▶ Or Cefotaxime 150 – 200 mg/kg/day, up to 6 g/day IV, divided 6 – 12 hourly.
- ▶ Considering combination with Vancomycin to S. Pneumonie

Áp dụng cụ thể 2:

Pneumonia, Aspiration

- ▶ Principles: suspect if aspiration prone pt + infiltrate + cough/fever. Note that the elderly are prone to silent aspiration.
- ▶ Pathogens: community-acquired – anaerobes and streptococci; healthcare-associated – GNB, *S. aureus* +/- anaerobes.
- ▶ Anaerobic aspiration pneumonia (preferred): clindamycin 600mg IV q 8h or 300mg PO four times a day (+/- fluoroquinolone) x 10d.
- ▶ Alt: amoxicillin-clavulanate 875mg PO twice daily x 10d, or ampicillin-sulbactam 1.5–3gm IV q 6h or piperacillin-tazobactam 3.375gm IV q 6h, or imipenem 0.5–1gm IV q 6h. All x 10d.

Pneumonia, Aspiration(cont.)

- ▶ Community-acquired pneumonia with questionable aspiration: use fluoroquinolone + clindamycin or beta-lactam/beta-lactamase inhibitor (IDSA guidelines).
- ▶ Nosocomial case: see "Pneumonia, Hospital-Acquired" module – for anaerobes use imipenem, piperacillin-tazobactam or clindamycin + GNB coverage +/- vancomycin for trough 15–20 mcg/mL.

Case Studies 1



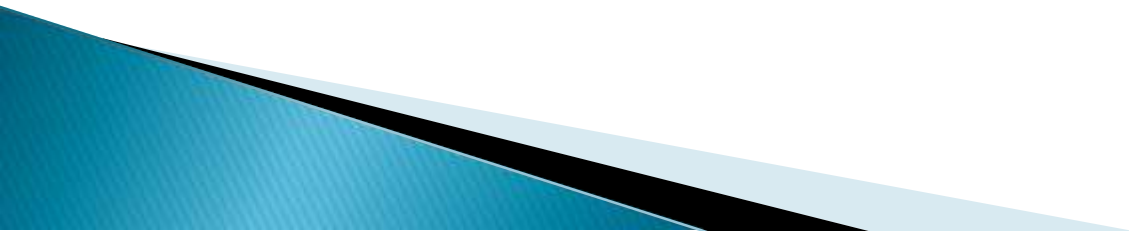
Case Studies 2



Case Studies 3



Case Studies 4



Question and comment?