

THUỐC KHÁNG SINH

GV: Tăng Mỹ Ngân
Bm Dược lý- Khoa Y- Đại học Y dược TPHCM



Mục tiêu học tập

1. Trình bày được các khái niệm sau và ý nghĩa của chúng: thuốc kháng vi sinh vật, nồng độ ức chế tối thiểu, nồng độ diệt khuẩn tối thiểu, tác dụng sau kháng sinh, tác dụng tăng cường bạch cầu hậu kháng sinh .
2. Phân loại thuốc kháng sinh (KS) theo cơ chế tác dụng, KS kìm khuẩn- diệt khuẩn, pK/pD .
3. Trình bày khái niệm và ý nghĩa các thông số pK/pD của nhóm kháng sinh β -lactam, aminoglycosides, fluoroquinolones, macrolides.
4. Trình bày nguyên tắc sử dụng thuốc kháng sinh dự phòng.

Nội dung bài giảng

- 1) Nguyên lý chung của thuốc kháng vi sinh vật
- 2) Các khái niệm cơ bản khi sử dụng thuốc kháng sinh
- 3) Phân loại thuốc kháng sinh
- 4) Đặc điểm pK/pD của các kháng sinh: beta-lactam, aminoglycosides, fluoroquinolones, vancomycin.
- 5) Ứng dụng pK/pD trong một số trường hợp
- 6) Nguyên tắc sử dụng kháng sinh dự phòng

Nguyên lý chung của thuốc kháng VSV

◎ Cơ chế điều trị: gây độc tính có chọn lọc/
vi sinh vật gây bệnh →

- *Ức chế các chức năng sinh tồn của vi sinh vật*
- *Bảo tồn tế bào/ ký chủ*

◎ Tính chọn lọc chỉ tương đối →

Liều lượng & nồng độ thuốc/ huyết tương
là yếu tố quan trọng!

Các khái niệm

Khái niệm

- ⦿ Thuốc kháng vi sinh (antimicrobial drugs):
Gồm những chất có nguồn gốc từ *tự nhiên (antibiotics)* & những chất *tổng hợp (synthetic agents)*
 - Thuốc kháng vi khuẩn (antibacterial agents)
 - Thuốc kháng nấm (antifungal agents)
 - Thuốc kháng virus (antiviral agents)

Vi khuẩn thường trú- nhiễm trùng nội sinh

- ◎ Vi khuẩn thường trú
- ◎ Nhiễm trùng nội sinh xuất hiện khi có sự thay đổi vi khuẩn thường trú (ví dụ nhiễm trùng sau dùng kháng sinh) hoặc do sự suy giảm cơ chế đề kháng của cá thể

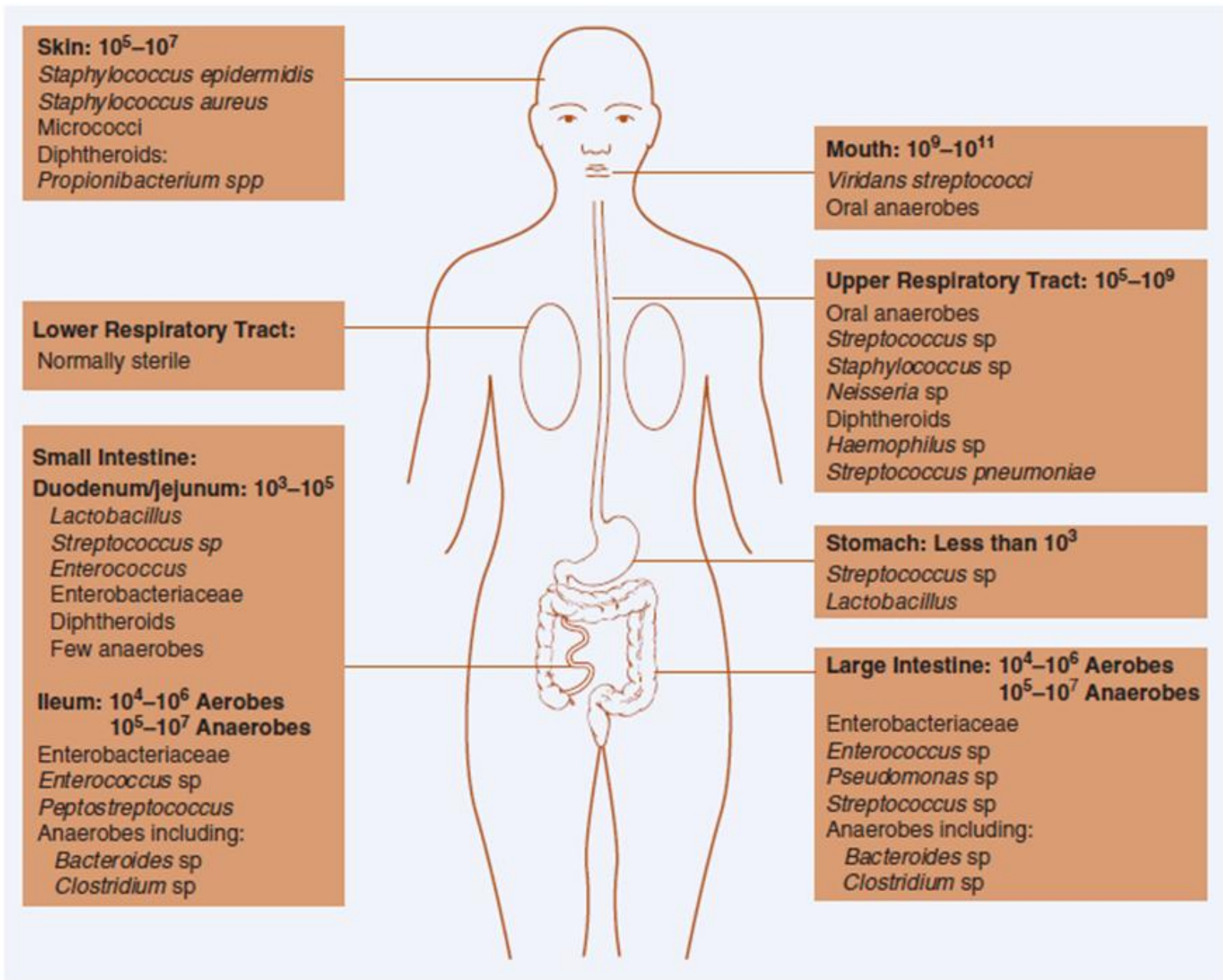


FIGURE 69-1. Normal flora and concentrations of bacteria (organisms per milliliter).

Nhiễm trùng ngoại sinh

- ⦿ Nhiễm trùng có nguồn gốc từ bên ngoài gọi là nhiễm trùng ngoại sinh
- ⦿ Hậu quả của việc lây truyền từ người sang người, tiếp xúc với các vi khuẩn từ môi trường bên ngoài và động vật

Nồng độ ức chế tối thiểu

- ◎ *Minimum Inhibitory Concentration MIC*
- ◎ Nồng độ ức chế tối thiểu là nồng độ thuốc kháng sinh nhỏ nhất có thể ức chế sự phát triển có thể nhìn thấy được của vi khuẩn sau 24 giờ
- ◎ Điểm cắt là nồng độ kháng sinh đạt được trong huyết thanh sau 1 liều kháng sinh chuẩn
- ◎ Tương quan giữa MIC và điểm cắt

Các trường hợp cần chỉ định MIC

- ⦿ Trường hợp nhiễm trùng nặng
- ⦿ Nhiễm trùng dai dẳng, nhiễm trùng ở các vị trí thuốc khó tác động
- ⦿ Chủ động liều lượng của KS tránh độc tính cho BN

Hạn chế của MIC

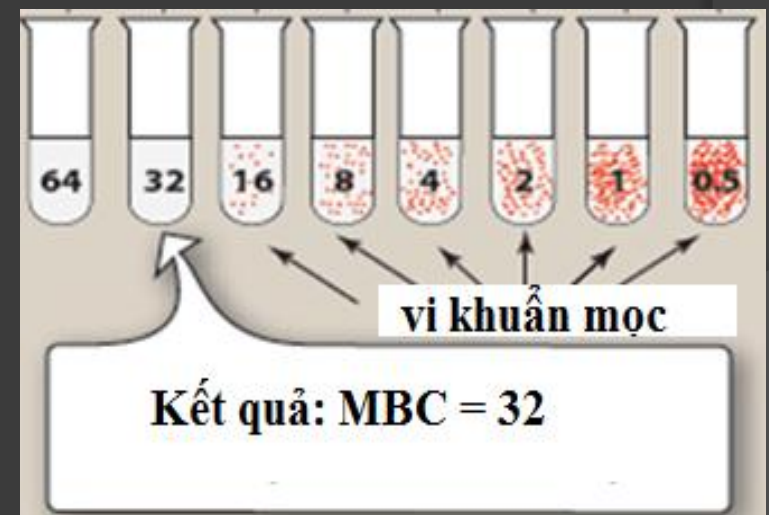
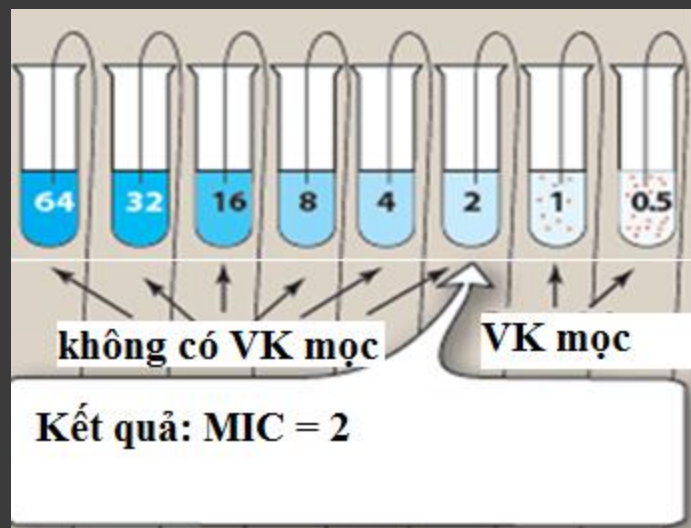
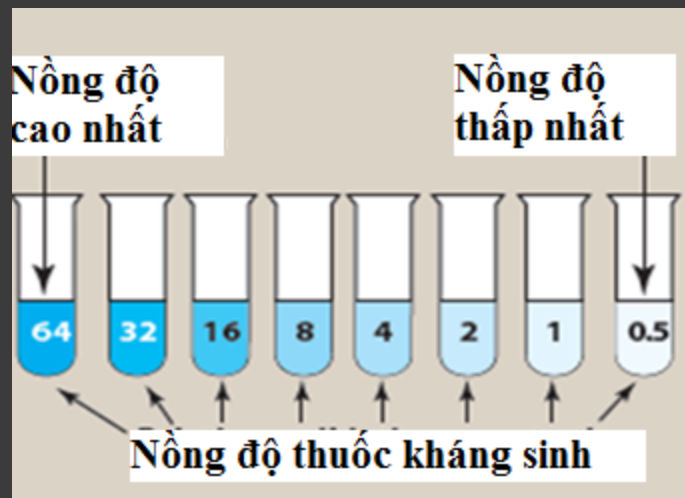
- ⦿ Môi trường nuôi cấy **in vitro**
- ⦿ Xác định ở 1 thời điểm cố định và nồng độ thuốc không đổi
- ⦿ Không xác định tác động của các nồng độ thuốc khác nhau lên tỷ lệ hoặc mức độ diệt khuẩn
- ⦿ Không xác định tác dụng sau kháng sinh của thuốc

Điểm gãy pK/pD

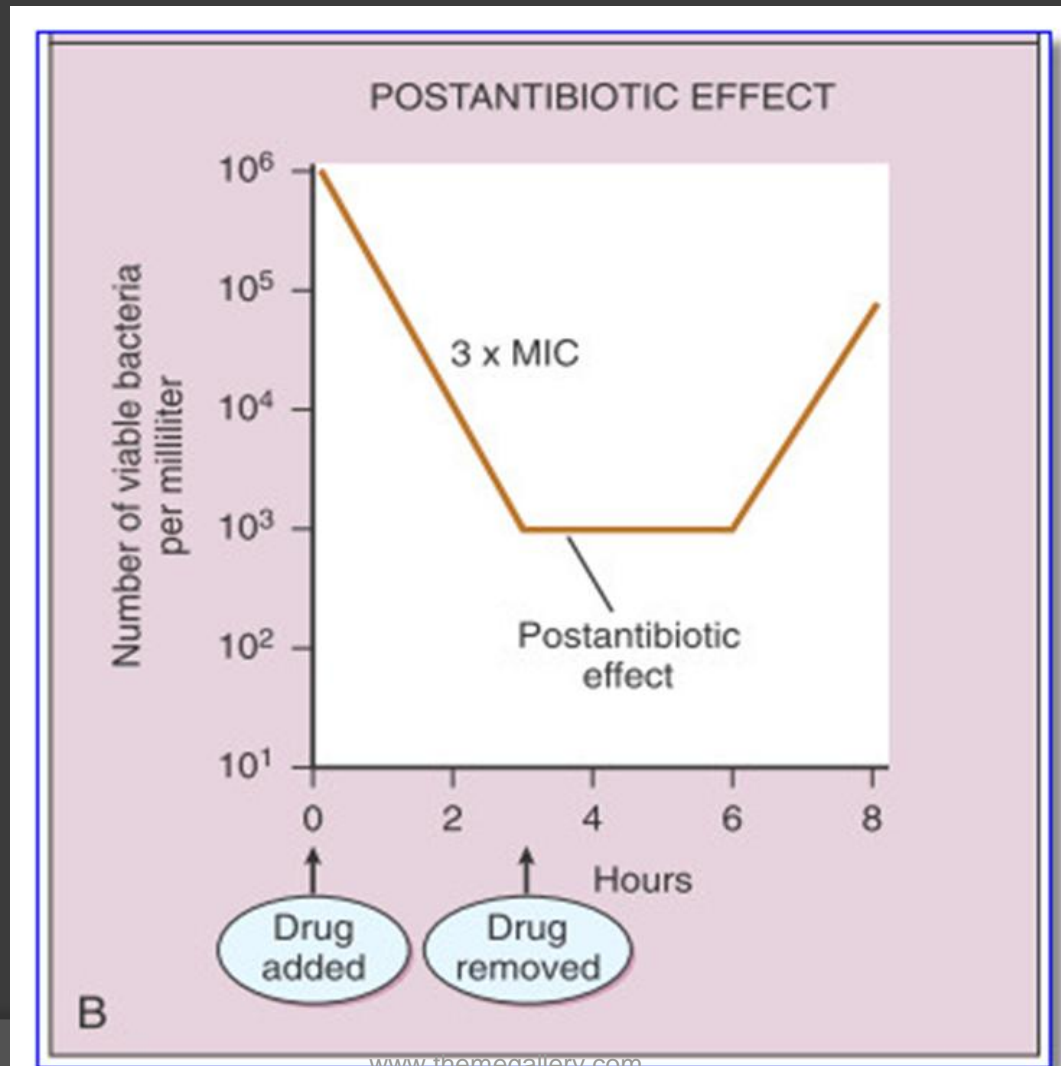
- Nồng độ thuốc kháng sinh đạt được trong huyết thanh sau liều kháng sinh chuẩn.
- Xác định VK nhạy hay kháng với KS đang dùng

Nồng độ diệt khuẩn tối thiểu

- ◎ ***Minimum Bactericidal Concentration MBC***
- ◎ Là nồng độ thuốc kháng sinh thấp nhất để diệt 99.9% vi khuẩn
- ◎ Tương quan giữa MBC và MIC : phân loại kháng sinh kìm khuẩn và diệt khuẩn



Tác dụng sau kháng sinh (PAE)



Tác dụng hậu kháng sinh (PAE)

- ◎ Chứng vi khuẩn
- ◎ Loại kháng sinh
- ◎ Nồng độ thuốc kháng sinh
- ◎ Thời gian tiếp xúc với kháng sinh
- ◎ Kích thước khuẩn vi khuẩn
- ◎ Giai đoạn phát triển của vi khuẩn

PAE in vitro không thể tiên lượng được thời gian PAE in vivo.

PAE trên vi khuẩn Gram dương

Thuốc kháng sinh	Giờ
Penicillins	1 - 2
Cephalosporins	1 - 2
Carbapenems	1 - 2
Quinolones	1 – 3
Thuốc ức chế tổng hợp protein	3 - 5

PAE trên vi khuẩn Gram âm

Thuốc kháng sinh	Giờ
Penicillins	0
Cephalosporins	0
Carbapenems	(1)
Quinolones	1 – 3
Thuốc ức chế tổng hợp protein	3 - 8

Tác dụng tăng cường bạch cầu hậu KS (PALE)

- PALE: postantibiotic- leukocytes enhancement – effect
- Tác dụng của bạch cầu trong giai đoạn hậu kháng sinh.
- Vi khuẩn sau khi tiếp xúc với kháng sinh nhạy cảm với tác dụng thực bào của bạch cầu hơn

Phân loại thuốc kháng sinh

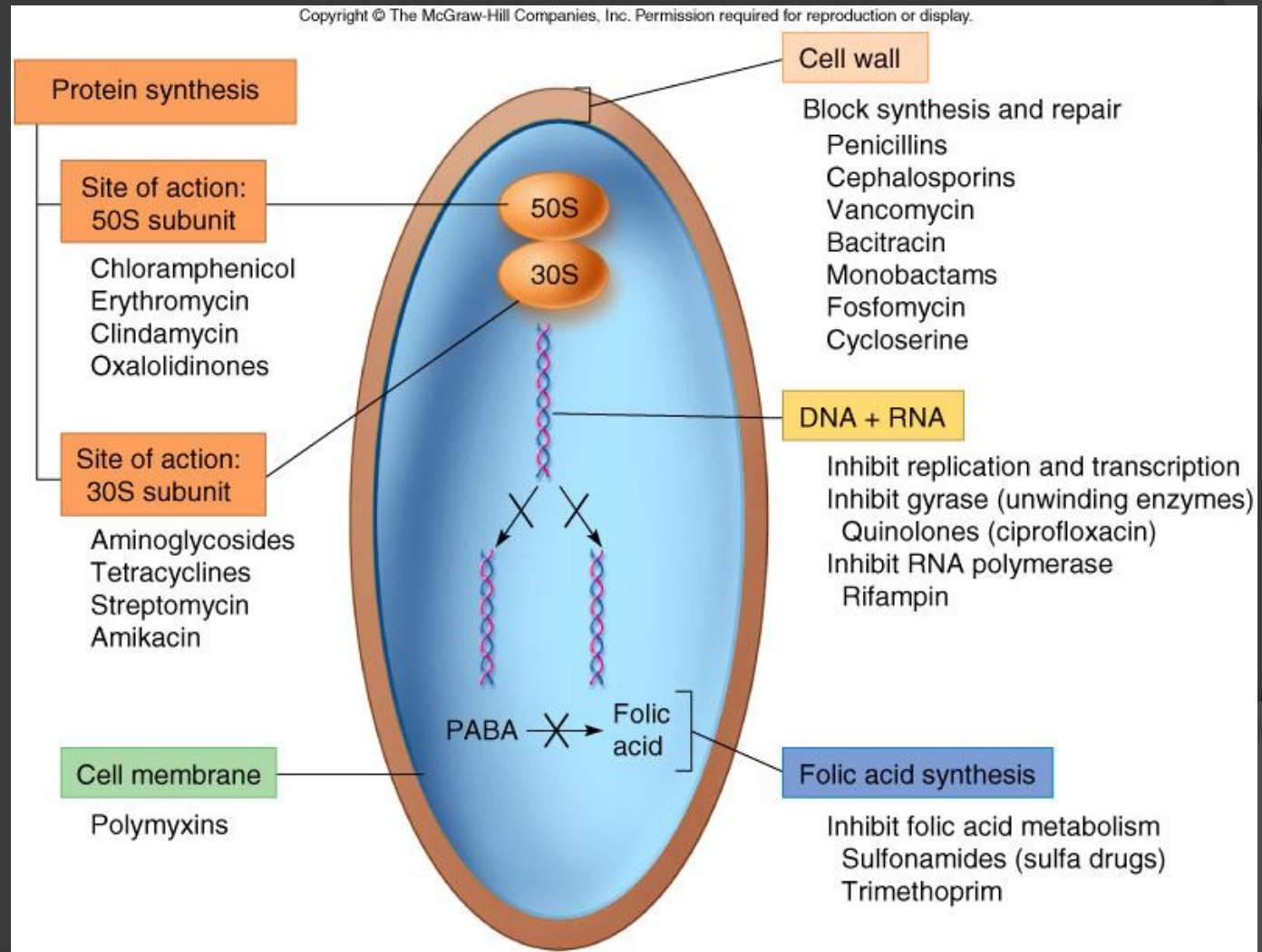
Phân loại

- ◎ Cơ chế tác động
- ◎ KS tìm khuẩn- diệt khuẩn
- ◎ Dược động- dược lực

Phân loại

- ◎ **Cơ chế tác động**
- ◎ KS tìm khuẩn- diệt khuẩn
- ◎ Dược động- dược lực

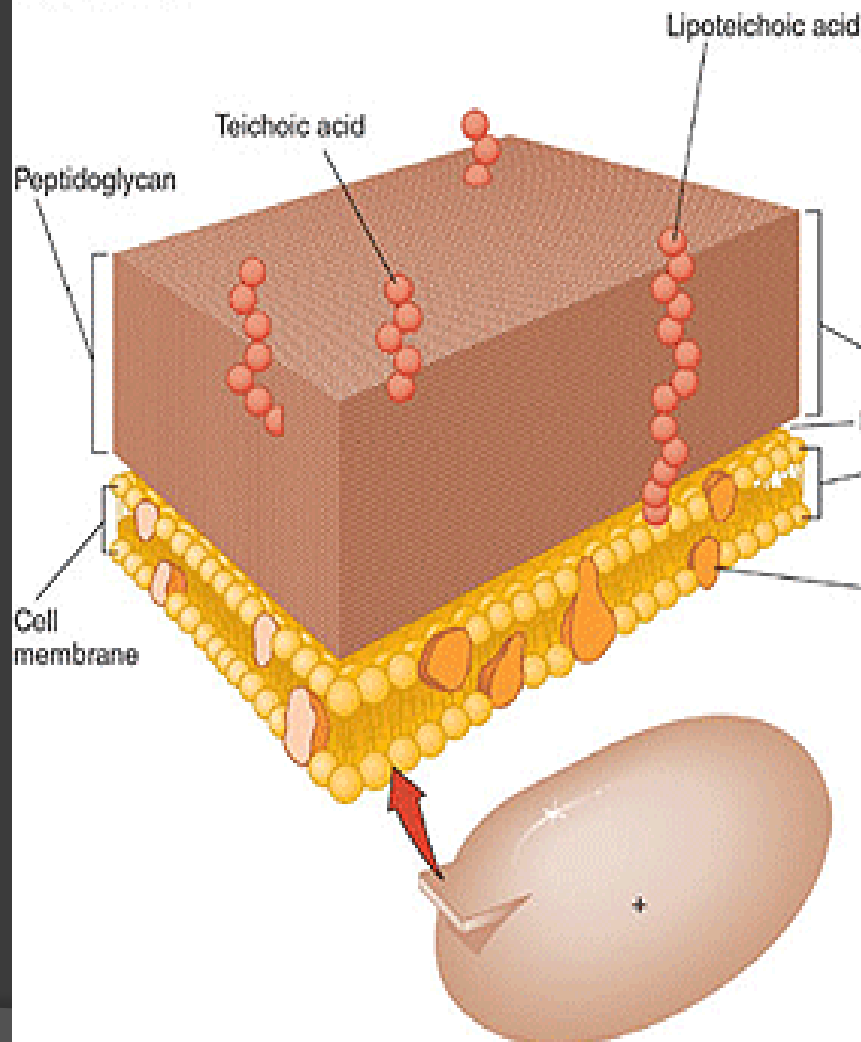
Cơ chế tác động của thuốc kháng sinh



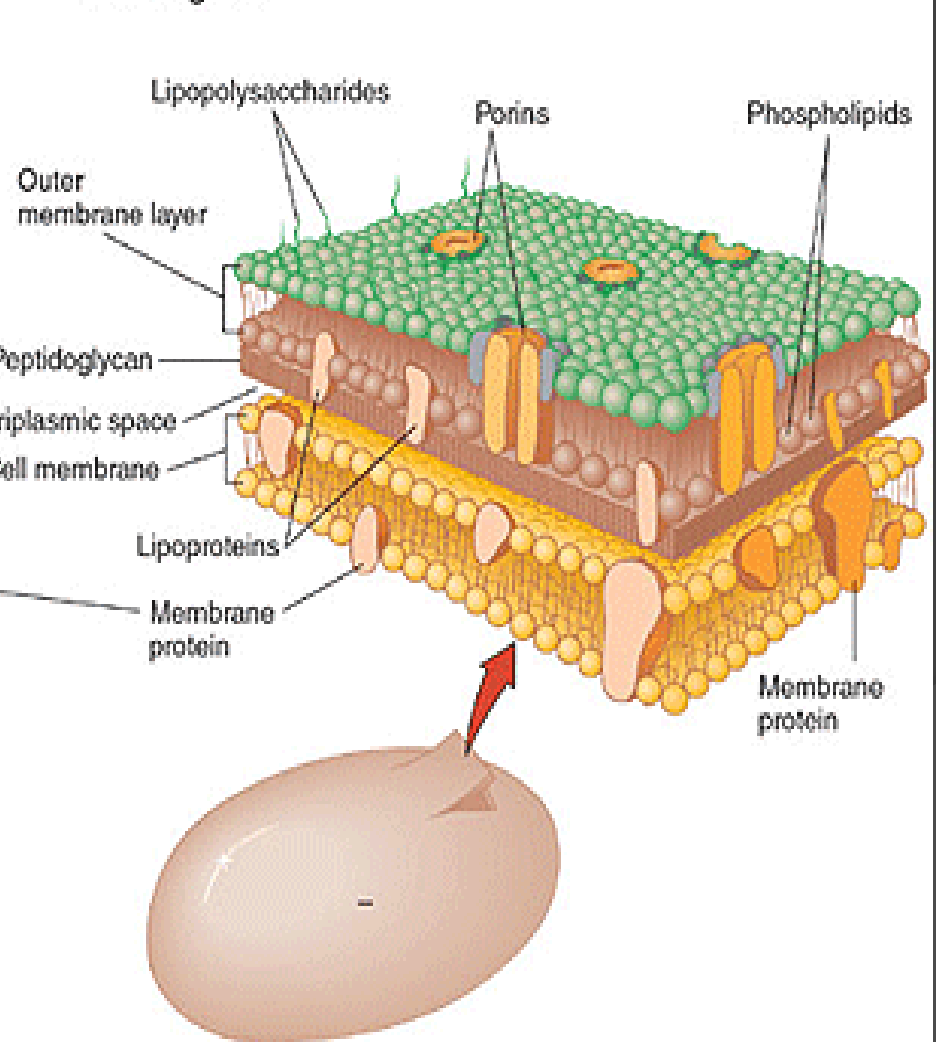
Vách tế bào

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

Gram Positive

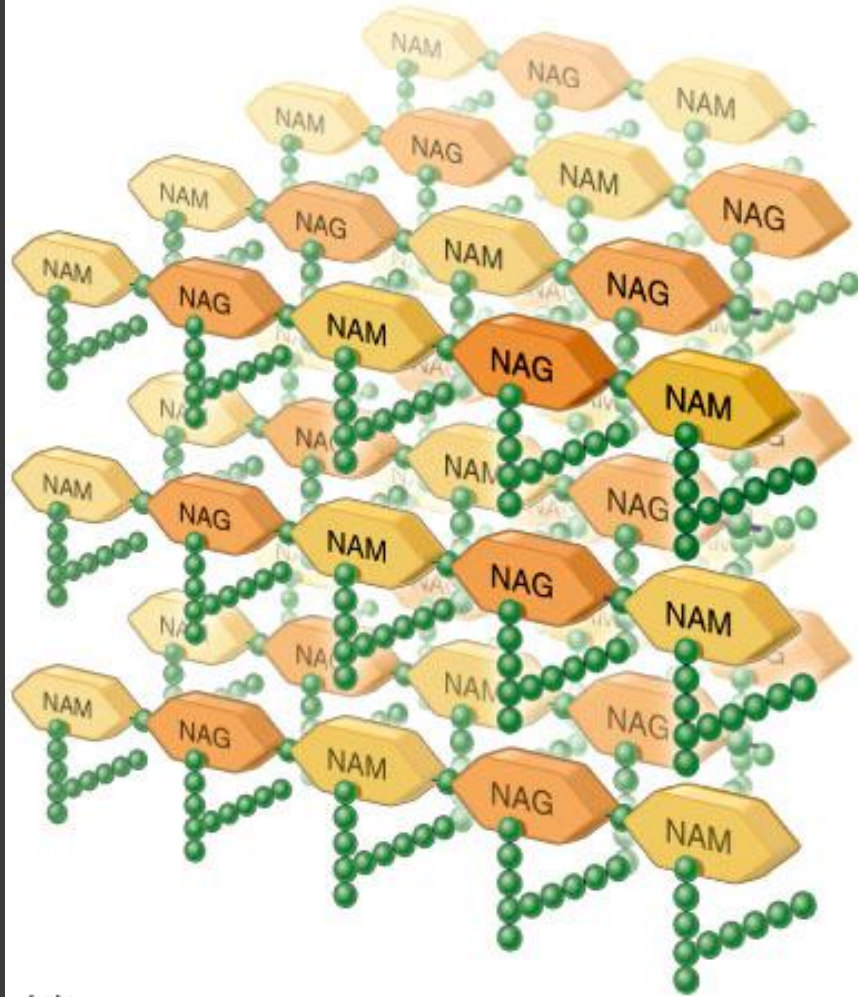


Gram Negative

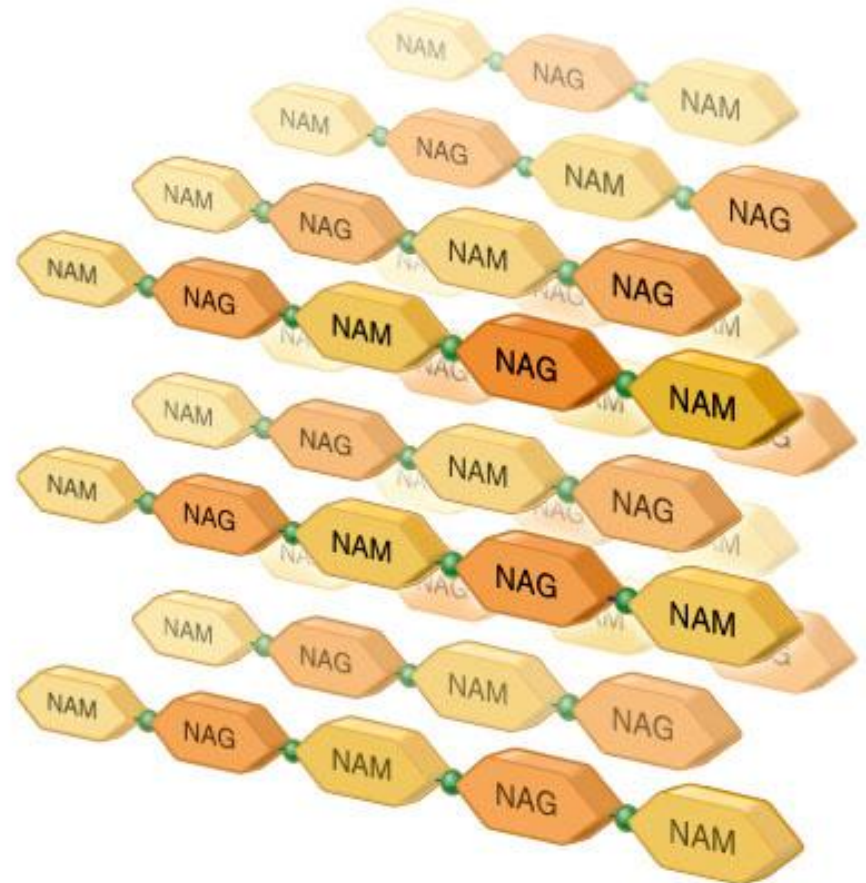


Tác động trên vách tế bào

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.



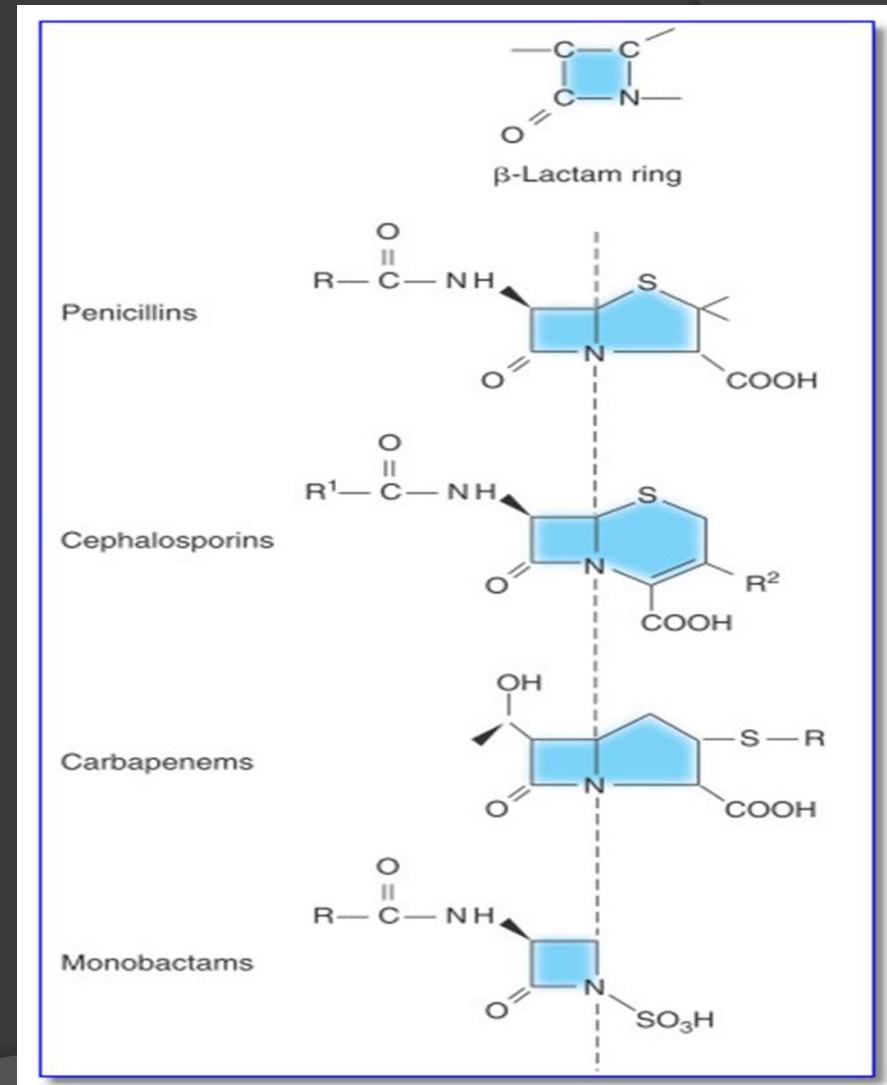
(a)



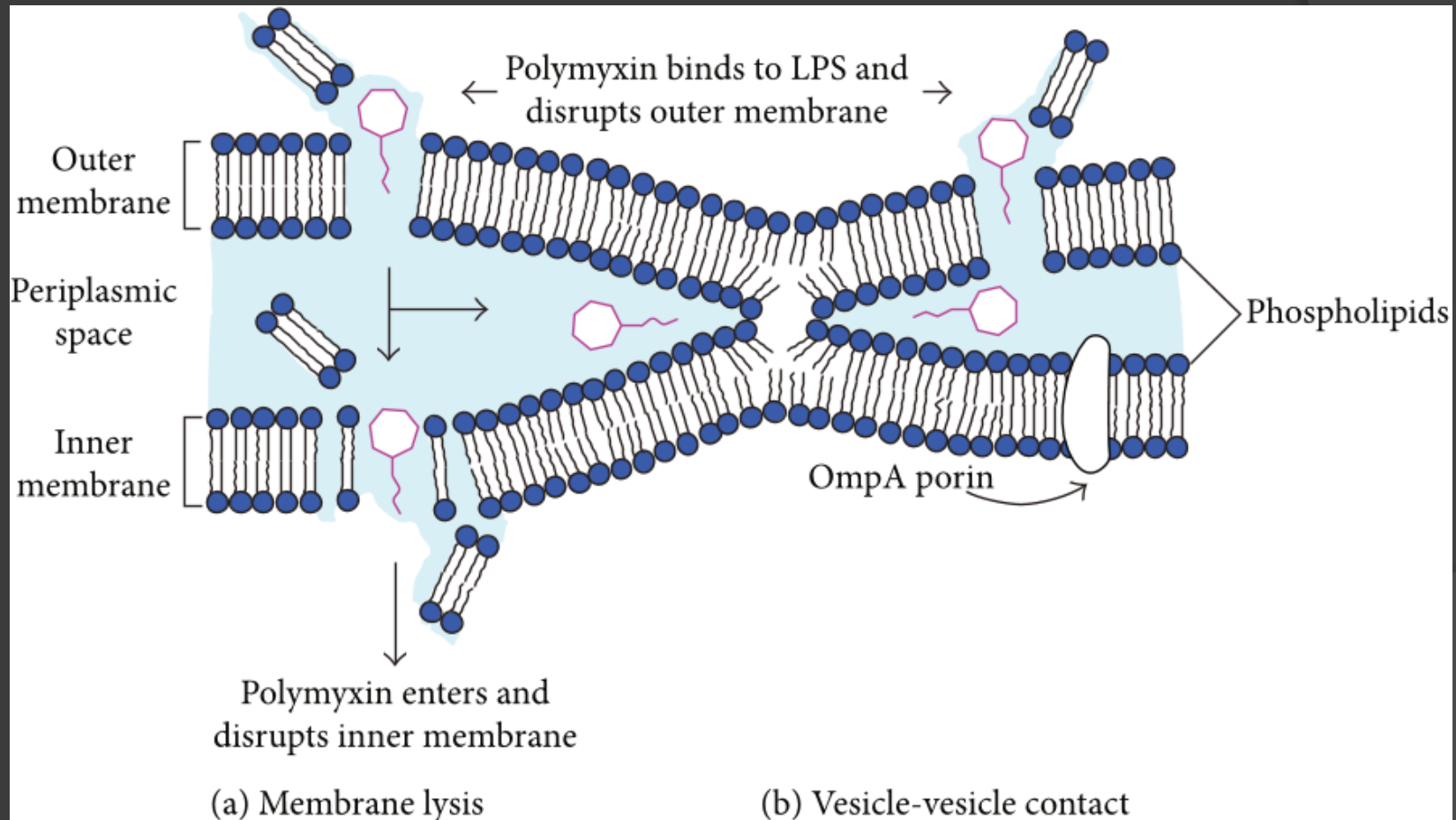
(b)

Tác động trên vách tế bào

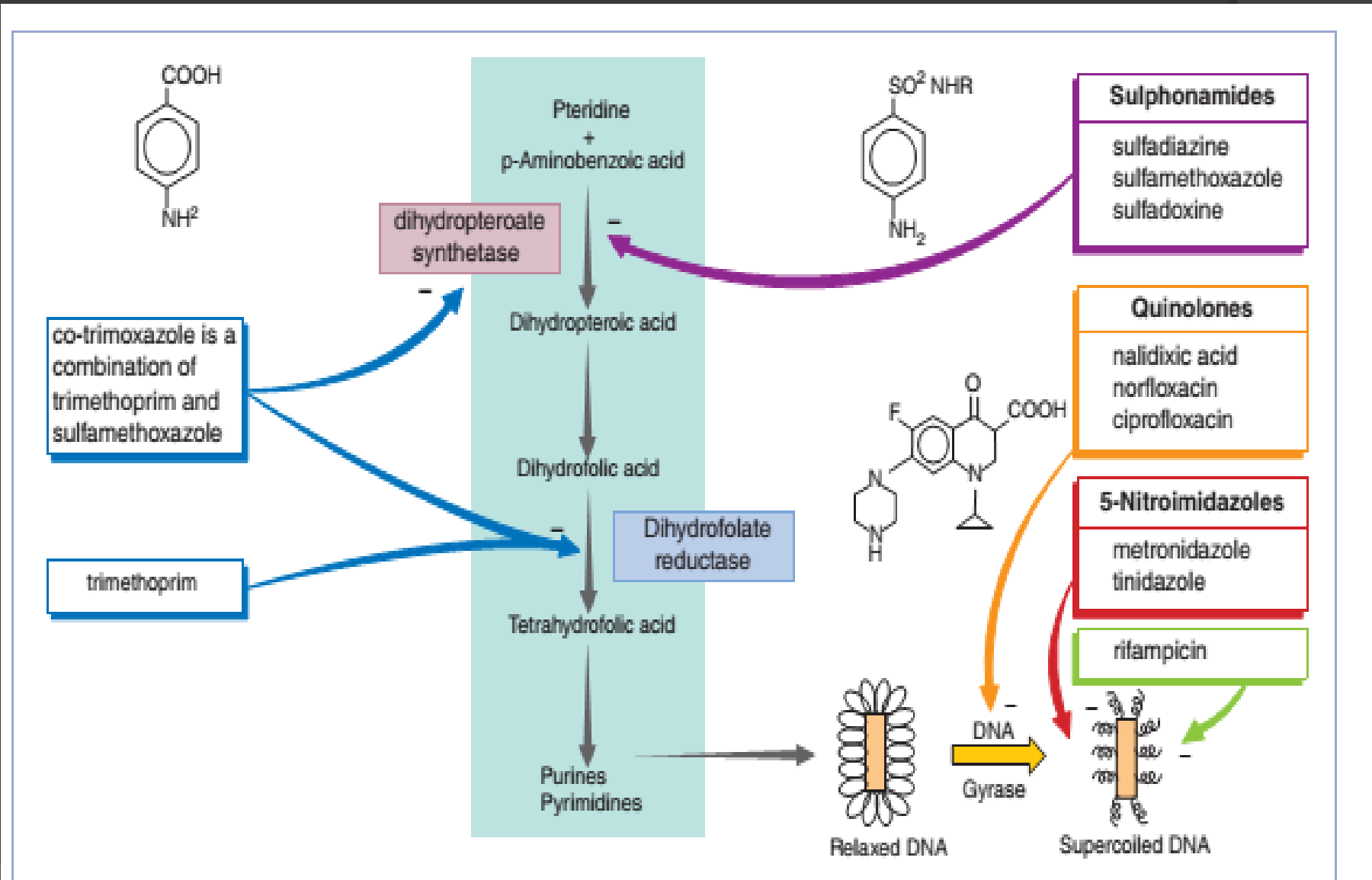
- Họ β -lactam (penicillins, cephalosporins, carbapenems, monobactam)
- Glycopeptides (Vancomycin)



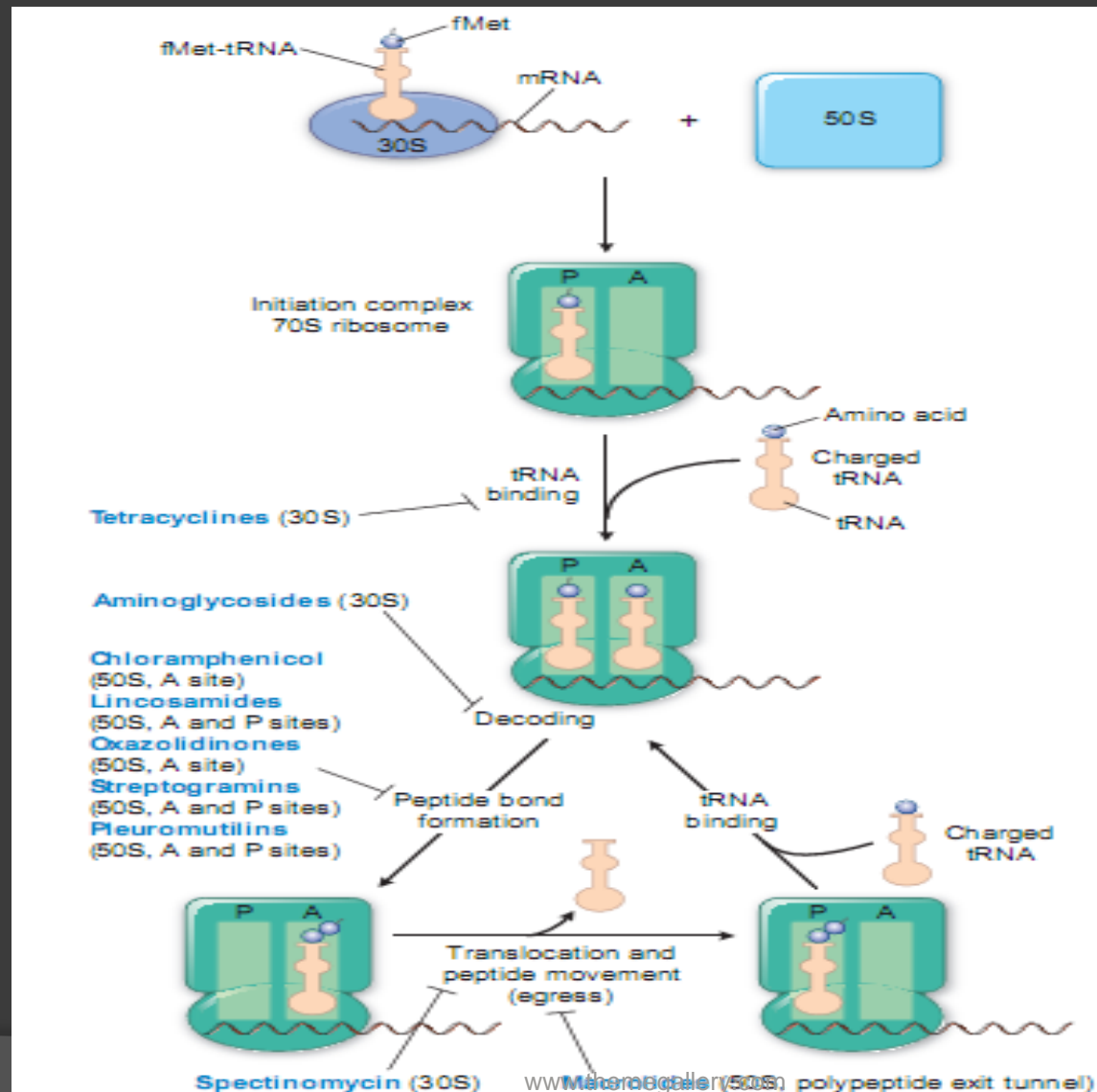
Tác động trên màng tế bào



Tác động trên sự tổng hợp acid nucleic



Tác động trên sự tổng hợp protein



Phân loại

- ◎ Cơ chế tác động
- ◎ **KS tìm khuẩn- diệt khuẩn**
- ◎ Dược động- dược lực

Kháng sinh kìm khuẩn, diệt khuẩn



EXAMPLES:
Chloramphenicol
Erythromycin
Clindamycin
Sulfonamides
Trimethoprim
Tetracyclines



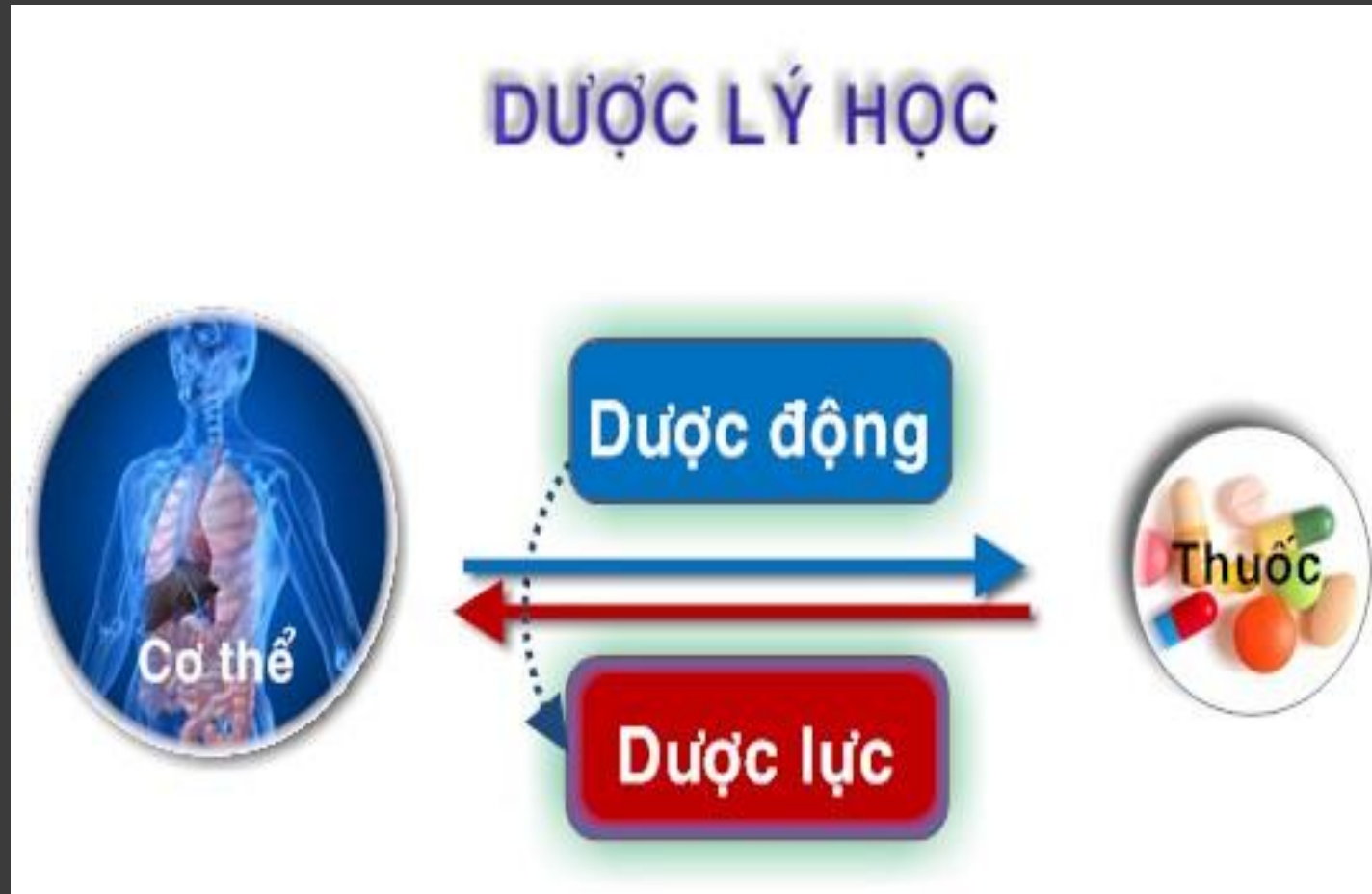
EXAMPLES:
Aminoglycosides
Beta-lactams
Vancomycin
Quinolones
Rifampin
Metronidazole



Phân loại

- ◎ Cơ chế tác động
- ◎ KS tìm khuẩn- diệt khuẩn
- ◎ **Dược động- dược lực**

Thế nào là dược lực? Dược động?



Dược lực học KS

- ⦿ Cơ chế tác động
- ⦿ Phổ kháng khuẩn

Dược động học của KS

- ⦿ Hấp thu (**A**bsorption)
- ⦿ Phân bố (**D**istribution)
- ⦿ Chuyển hóa (**M**etabolism)
- ⦿ Thải trừ (**E**xcretion)

Hấp thu

- ◎ Đặc điểm của thuốc: khối lượng phân tử, sự ion hóa, khả năng hòa tan, dạng bào chế.
- ◎ Yếu tố của bệnh nhân:
 - Đường dùng
 - Độ acid/ kiềm của dạ dày/ ruột
 - Mức độ trống của dạ dày
 - Sự hiện diện của thức ăn trong dạ dày.

Hấp thu

- ⦿ Độ sinh khả dụng (SKD)
- ⦿ Sinh khả dụng phụ thuộc vào đường dùng
- ⦿ IV có SKD 100%
- ⦿ Một số thuốc uống có SKD >90% (vd: levofloxacin, ciprofloxacin, fluconazole)

Phân bố

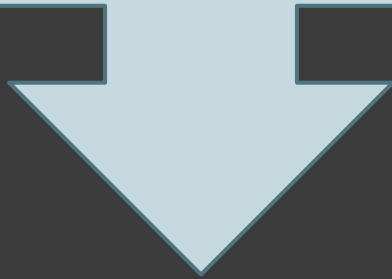
- ⦿ Khả năng thấm qua màng
- ⦿ Tỷ lệ gắn kết với huyết tương
- ⦿ Lưu lượng máu tới
- ⦿ Khả năng tan trong mỡ của thuốc

Chuyển hóa

- ⊙ Thuốc chuyển hóa ở phổi, máu, và gan
- ⊙ **Gan** là nơi chuyển hóa thuốc quan trọng

KHÁNG SINH ƯA NƯỚC

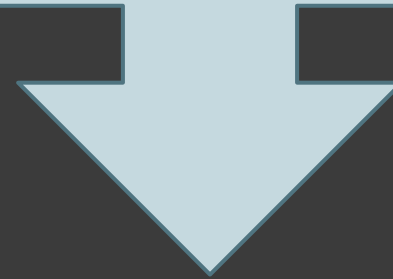
- BETA- LACTAMS
- GLYCOPEPTIDES
- AMINOGLYCOSIDES



- GIỚI HẠN THỂ TÍCH PHÂN BỐ
- KHÔNG KHUẾCH TÁN THỤ ĐỘNG QUA MÀNG TẾ BÀO
- KHÔNG CÓ HOẠT TÍNH KHÁNG CÁC TÁC NHÂN NỘI BÀO
- THẢI TRỪ QUA THẬN Ở DẠNG KHÔNG THAY ĐỔI

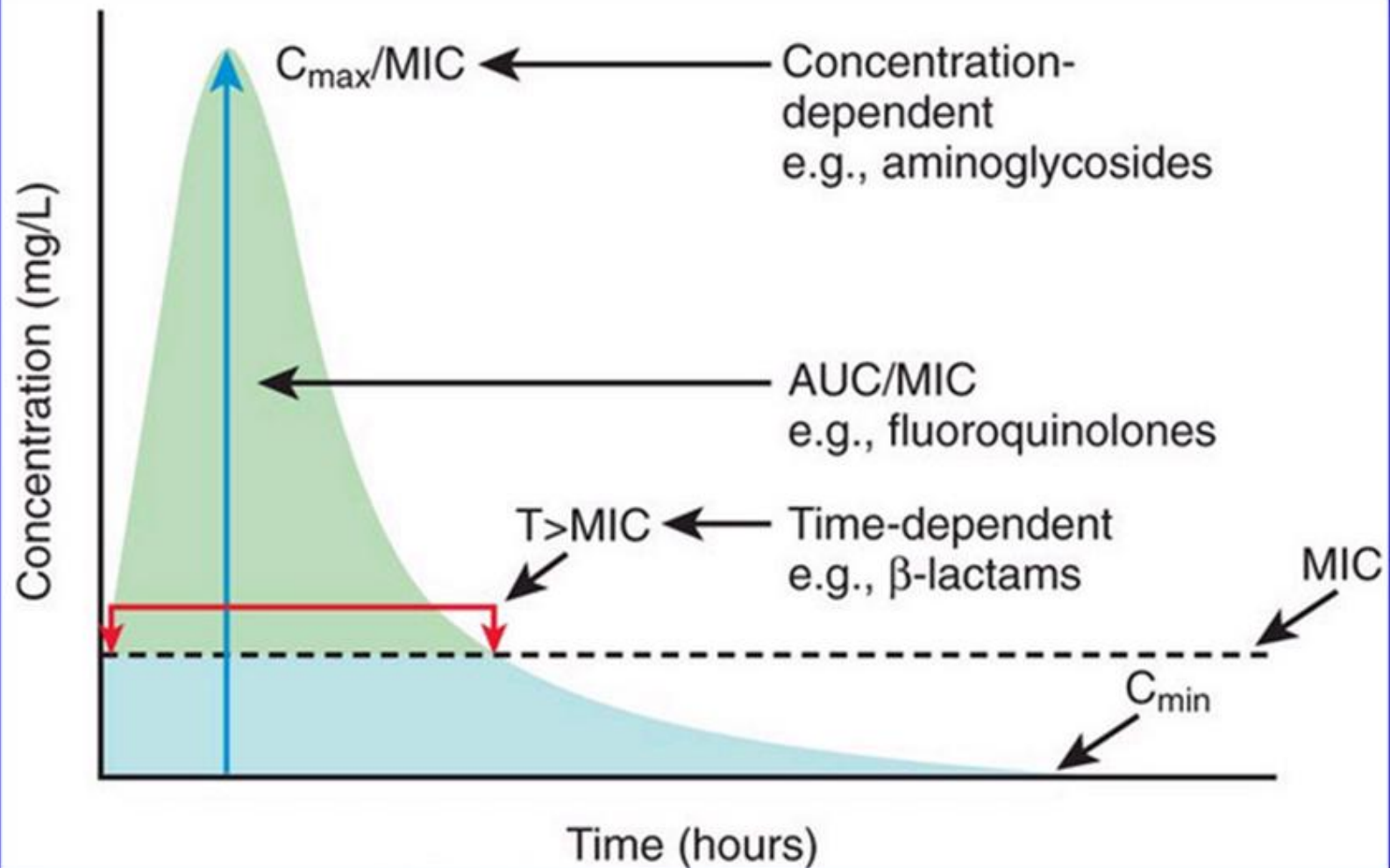
KHÁNG SINH ƯA LIPID

- MACROLIDES
- FLUOROQUINOLONES
- TETRACYCLINES
- CHLORAMPHENICOL
- RIFAMPIN
- OXALOLIDINONES



- THỂ TÍCH PHÂN BỐ LỚN
- KHUẾCH TÁN TỰ DO QUA MÀNG TẾ BÀO
- CÓ HOẠT TÍNH KHÁNG CÁC TÁC NHÂN NỘI BÀO
- THẢI TRỪ QUA CHUYỂN HÓA TẠI GAN

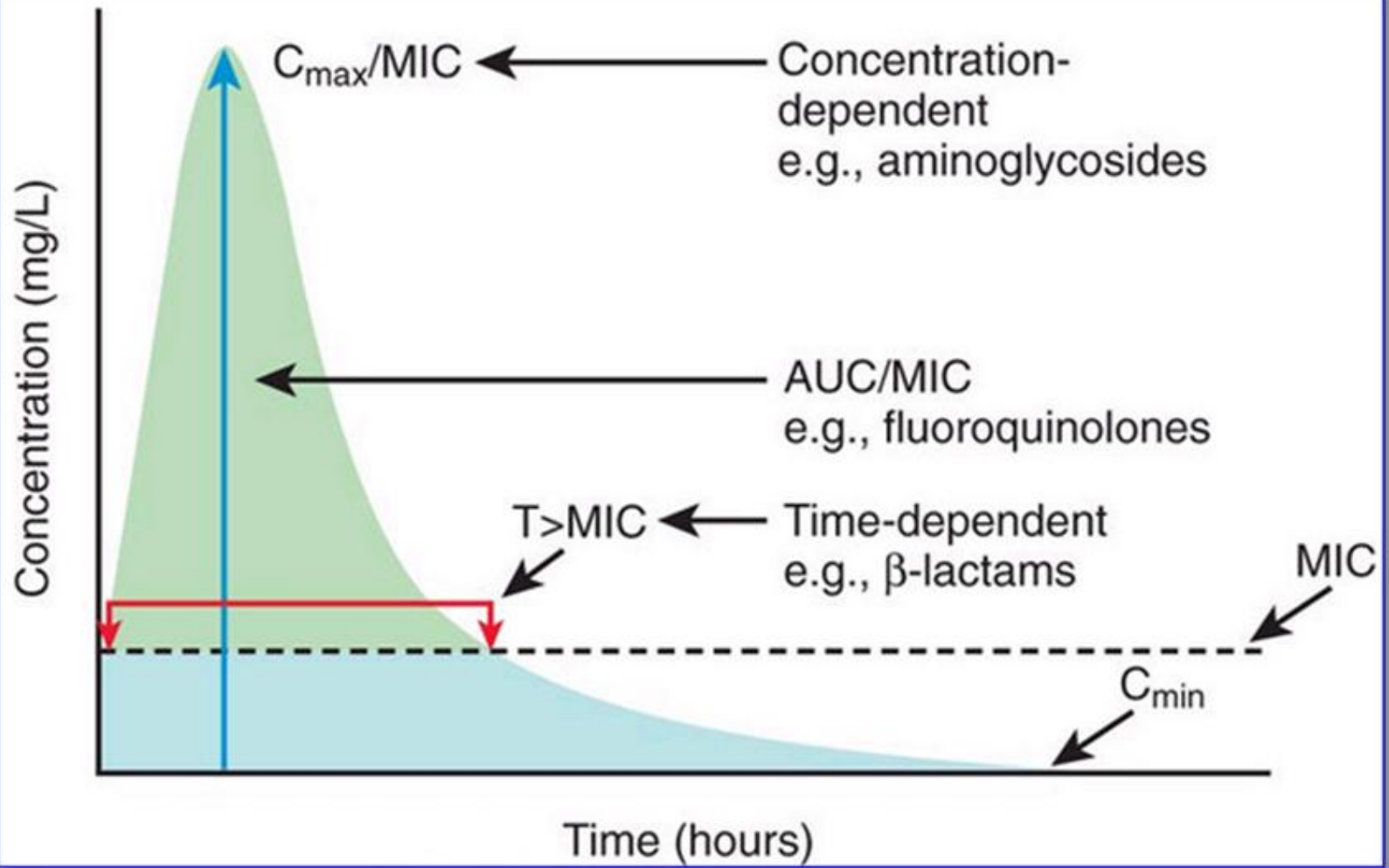
Thông số PK/PD



Phân loại dựa vào được động- được lực

Dựa vào được động- được lực phân kháng
sinh thành 2 nhóm:

- ⦿ *Nhóm phụ thuộc thời gian*
- ⦿ *Nhóm phụ thuộc nồng độ*



<i>Nhóm hoạt tính</i>	<i>Kháng sinh</i>	<i>Để đạt mục tiêu điều trị</i>	<i>Thông số pK/pD</i>
Nhóm I Diệt khuẩn phụ thuộc vào nồng độ và có PAE dài	Aminoglycosides Daptomycin Fluoroquinolones Ketolides	Tối đa nồng độ	24h-AUC/MIC Peak/MIC
Nhóm II Diệt khuẩn phụ thuộc vào thời gian và có PAE tối thiểu	Penicillins Carbapenems Cephalosporins Erythromycine Clindamycin	Tối đa thời gian	T > MIC
Nhóm III Diệt khuẩn phụ thuộc vào thời gian và có PAE trung bình hay dài	Azithromycin Linezolid Tetracyclines Fluoroquinolones Vancomycin	Tối đa lượng kháng sinh trong dịch cơ thể	24h-AUC/MIC

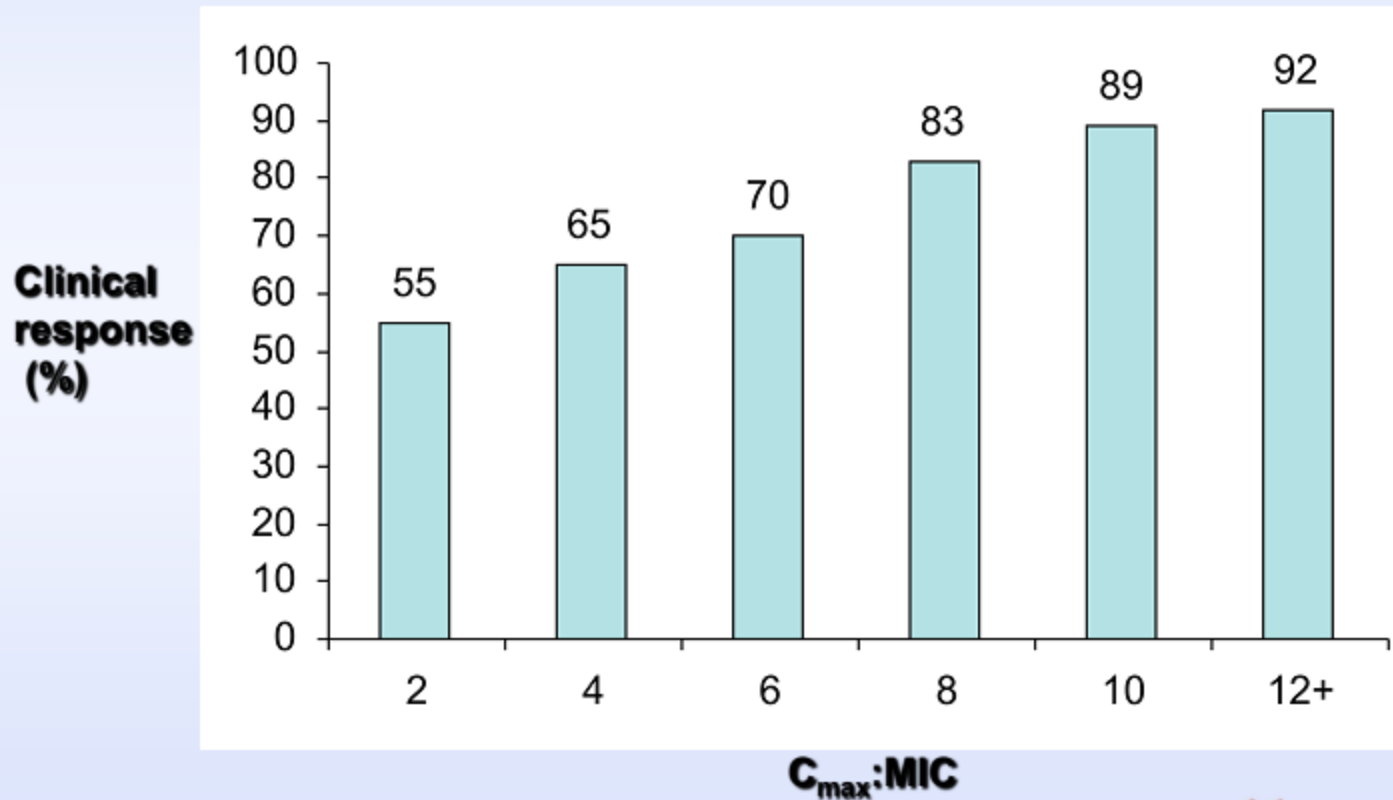
Đặc điểm pK/pD của một số nhóm kháng sinh

Aminoglycosides

Đặc điểm dược động chung

Hấp thu	Hấp thu kém khi uống, chủ yếu sử dụng đường tiêm
Phân phối	Vd nhỏ Thấm vào dịch khớp, dịch ổ bụng, và dịch màng phổi tốt Ít gắn kết với protein huyết tương
Chuyển hóa	Ít được chuyển hóa
Thải trừ	Chủ yếu thải trừ qua thận dưới dạng không chuyển hóa.

Aminoglycosides



Moore RD et al. *J Infect Dis.* 1987;155:93-99.

Aminoglycosides

- ⦿ KS phụ thuộc nồng độ, có PAE dài
- ⦿ **Mục tiêu:** $C_{max}/MIC > 8-10$

Sử dụng liều cao



Dùng 1 lần/ ngày

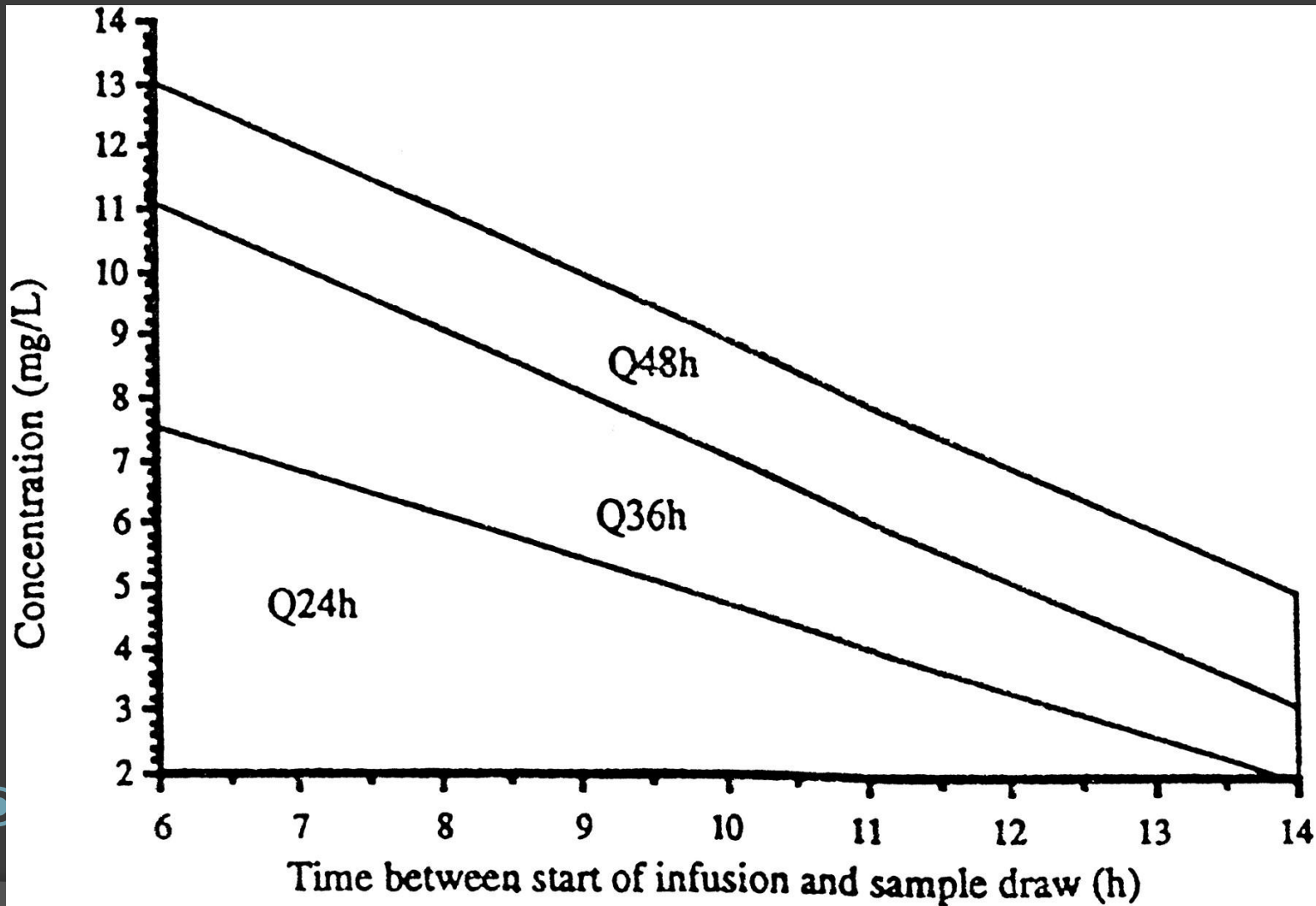


Tăng tác dụng diệt khuẩn

Giảm độc tính trên thận

- ⦿ Cần phải định lượng MIC và tính liều thuốc theo MIC (giản đồ Hartford)
- ⦿ Hạn chế kéo dài thời gian điều trị (< 5 ngày)

Giản đồ Hartford

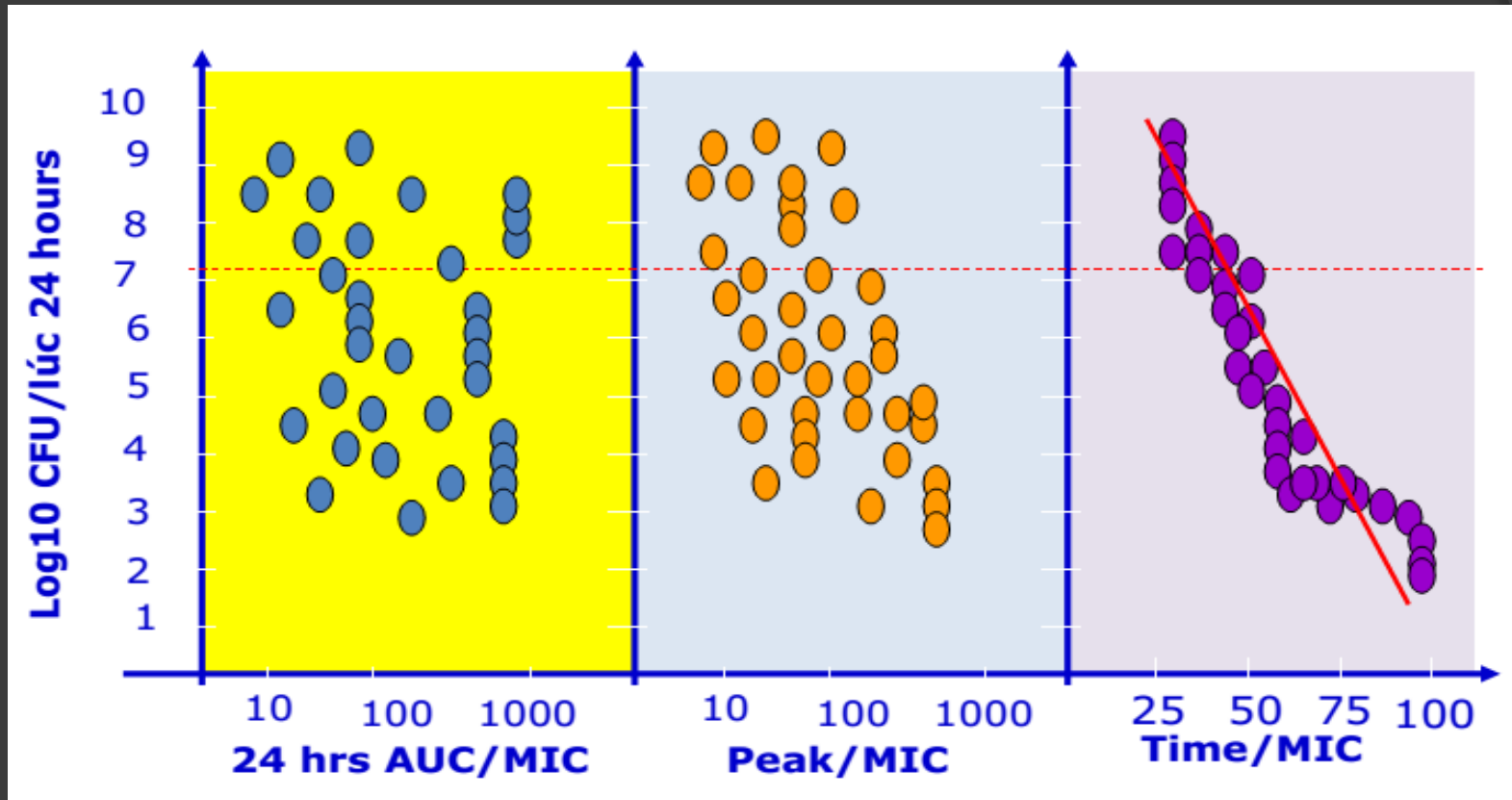


β - LACTAM

Đặc điểm dược động chung

Hấp thu	Thay đổi tùy theo nhóm
Phân phối	Chủ yếu ở vùng ngoại bào Thấm vào mô tốt Gắn kết cao với protein huyết tương
Chuyển hóa	Thay đổi tùy theo nhóm
Thải trừ	Chủ yếu qua thận

β - LACTAM

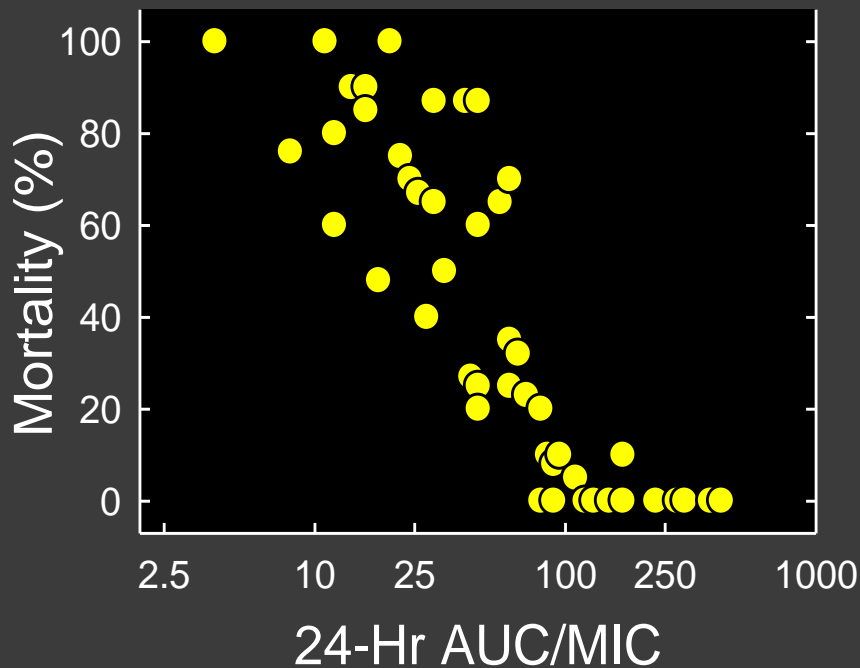


Liên quan giữa thông số pK/pD của Ceftazidime trên *K. pneumoniae* ở mô hình viêm phổi chuột

β - LACTAM

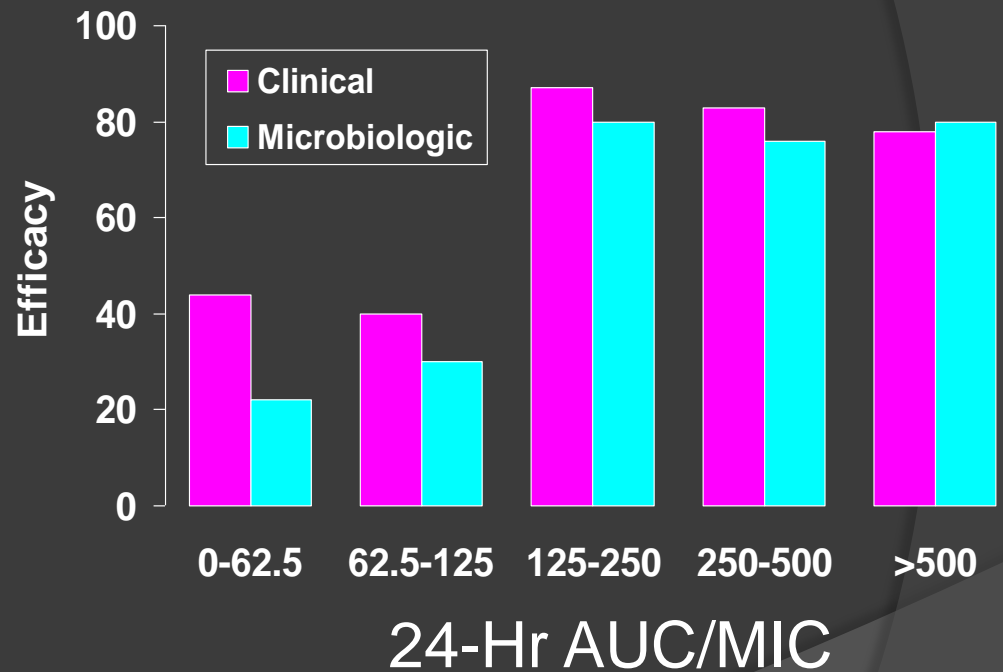
- ⊙ Kháng sinh phụ thuộc thời gian
- ⊙ **Mục tiêu:** T/MIC > 50%
 - Penicillins > 50%
 - Cephalosporins > 50- 70%
 - Carbapenems > 40%
- ⊙ Để đạt được hiệu quả:
 - Liều cao
 - Tăng số lần dùng thuốc
 - Kéo dài thời gian truyền thuốc.

Fluoroquinolones



Mô hình động vật

Andes, Craig Int J Antimicrob Agents, 2002



Ciprofloxacin trên BN bệnh nặng

Forrest et al. AAC 37:1073, 1993

Fluoroquinolones

Đặc điểm dược động chung

Hấp thu	Hấp thu tốt khi dùng đường uống, trải qua chuyển hóa bước đầu
Phân phối	Thấm vào mô tốt Vd lớn Gắn kết trung bình với protein huyết tương
Chuyển hóa	Chuyển hóa bước đầu tại gan
Thải trừ	Chủ yếu qua thận

Fluoroquinolones

- ⦿ Kháng sinh phụ thuộc nồng độ
- ⦿ **Mục tiêu:** $AUC/MIC > 125$
- ⦿ Độc tính trên thần kinh phụ thuộc vào liều

Vancomycin

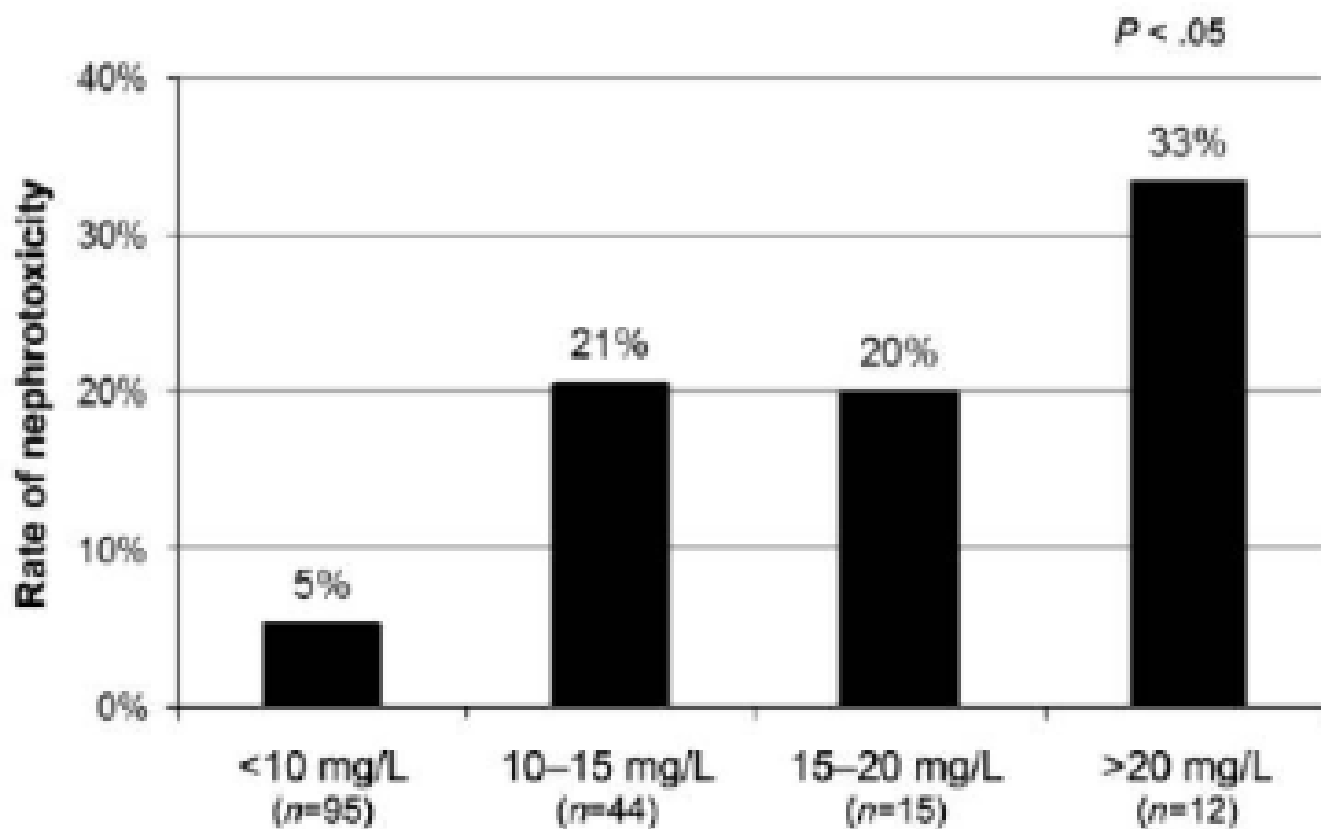
Đặc điểm dược động

Hấp thu	Hấp thu kém khi uống, chủ yếu dùng đường tiêm
Phân phối	Vd nhỏ Phân bố tốt đến dịch màng tim, dịch ổ bụng, dịch khớp, dịch não tủy khi viêm
Chuyển hóa	Ít được chuyển hóa
Thải trừ	Chủ yếu qua thận dưới dạng không đổi

Vancomycin

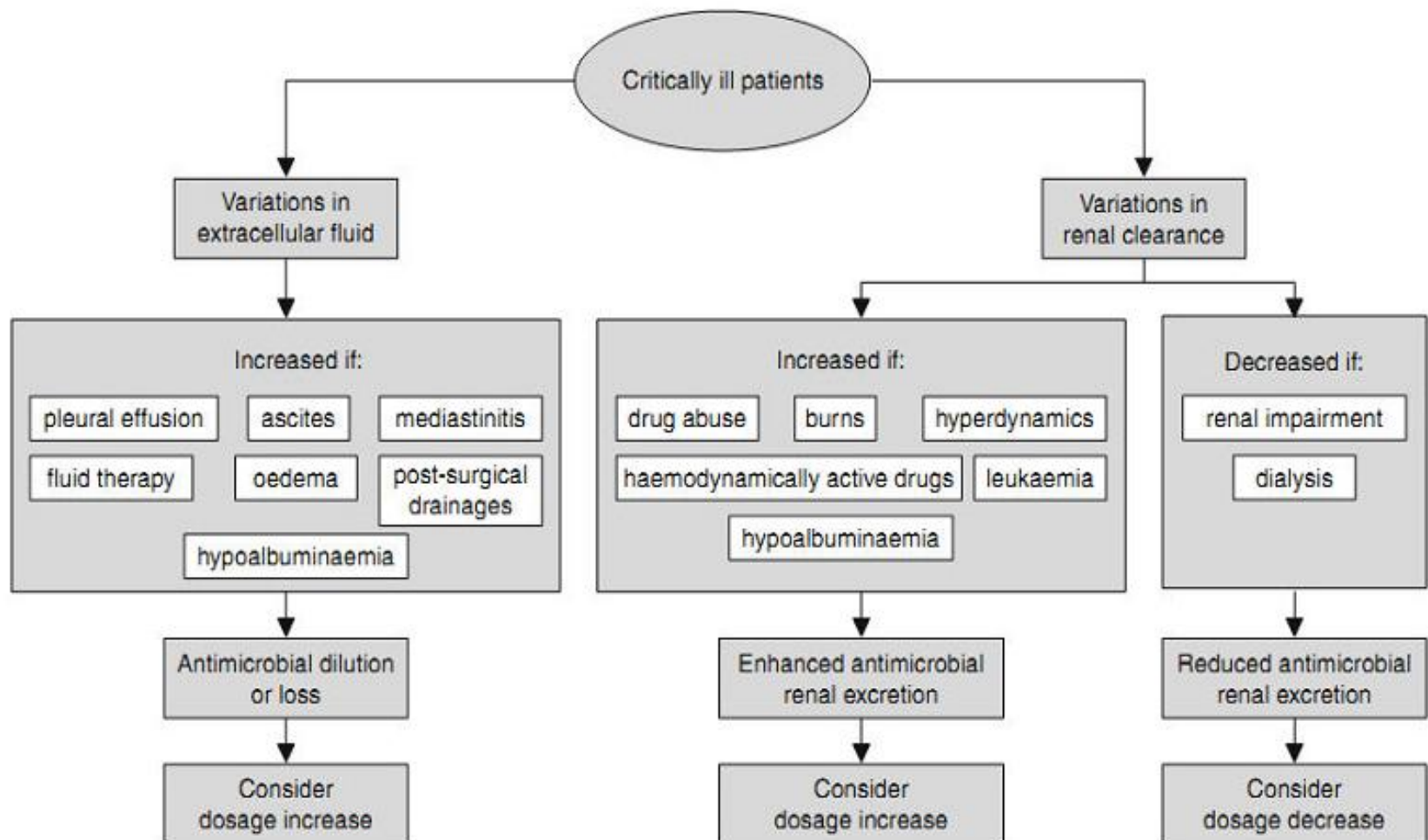
- ⦿ Kháng sinh phụ thuộc thời gian và nồng độ
- ⦿ **Mục tiêu:** AUC/MIC: 400
- ⦿ Cần theo dõi nồng độ đáy (Ctough)
- ⦿ Ctough > 4xMIC (15- 20 mg/L)
- ⦿ Lấy máu 30 phút trước liều thứ 4

Vancomycin

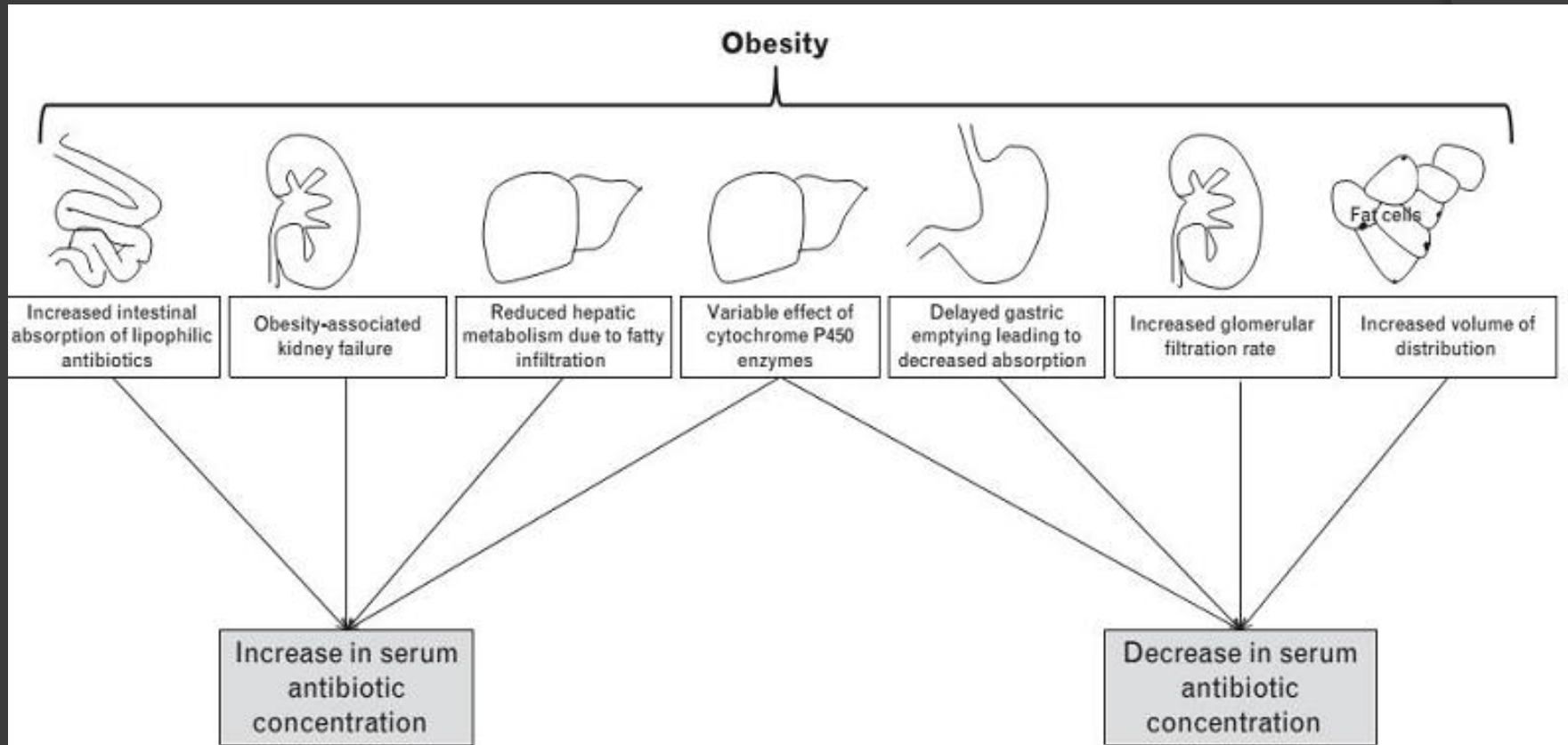


Ứng dụng pK/pD trong một số trường hợp

BN bệnh nặng/ sốc nhiễm khuẩn



Bệnh nhân béo phì



Al-Dorzi HM et al. Curr. Opin. Infect. Dis. 2014; 27: 165-173

Giám sát điều trị thuốc

- ⦿ Therapeutic drug monitoring (TDM)
- ⦿ Đảm bảo an toàn và hiệu quả của thuốc có chỉ số điều trị hẹp
- ⦿ Thường dùng trong những trường hợp bệnh nặng

KHÁNG SINH DỰ PHÒNG

- ⦿ Bệnh nhân có tiền sử bệnh tim hậu thấp.
- ⦿ Bệnh nhân có dụng cụ nhân tạo như van tim nhân tạo cần làm thủ thuật nha khoa
- ⦿ Phòng ngừa các bệnh nhiễm trùng trước khi phơi nhiễm.
- ⦿ Bệnh nhân phẫu thuật.

KHÁNG SINH DỰ PHÒNG

Nguyên tắc

- ⦿ Lựa chọn thuốc an toàn, có tác dụng trên vi khuẩn gây bệnh, không đắt tiền.
- ⦿ Kháng sinh phổ hẹp, hạn chế tạo dòng VK kháng thuốc
- ⦿ Liều dùng cần để đạt được nồng độ thuốc trong huyết tương cao hơn MIC trước khi phơi nhiễm tới khi kết thúc phơi nhiễm

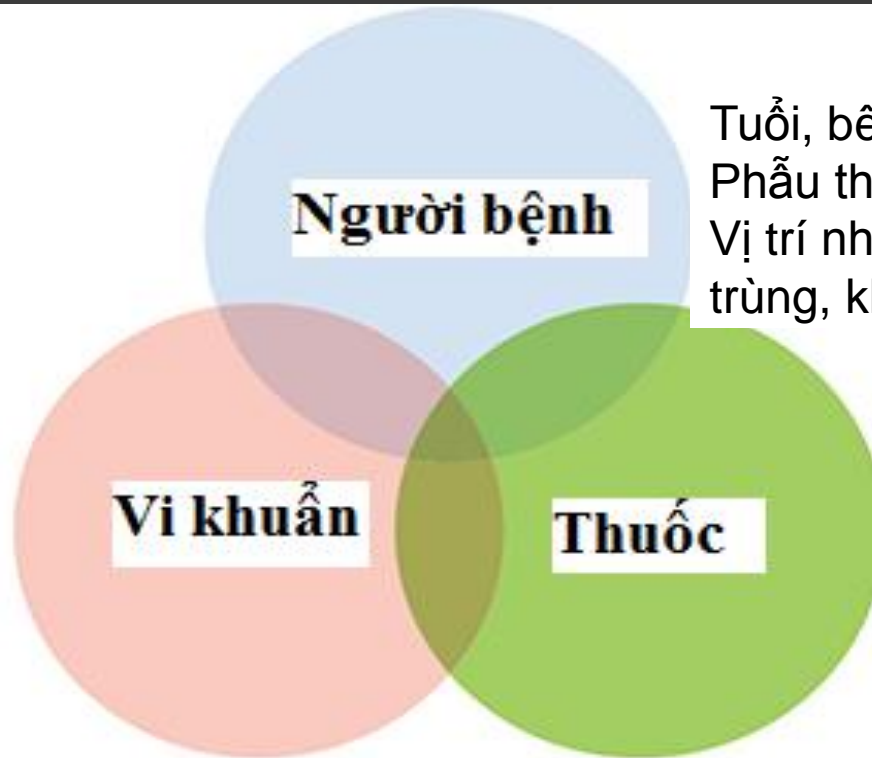
KẾT LUẬN

- Nguyên lý quan trọng trong điều trị bệnh nhiễm trùng là sử dụng các nhóm thuốc có độc tính chọn lọc trên VSV
- MIC liên quan đến sự nhạy cảm của V_k với KS
- Tương quan giữa MBC và MIC liên quan đến sự phân chia KS kìm khuẩn/ diệt khuẩn
- PAE liên quan đến số lần dùng thuốc trong ngày

KẾT LUẬN

- ◎ Theo cơ chế tác dụng, KS chia thành :
 - Tác động lên thành tế bào,
 - Tác động lên màng tế bào,
 - Ức chế tổng hợp acid folic và acid nucleic,
 - Ức chế tổng hợp protein
- ◎ Theo pK/pD, KS chia thành:
 - Nhóm phụ thuộc thời gian (T/MIC)
 - Nhóm phụ thuộc nồng độ (C_{\max}/MIC , AUC/MIC)

KẾT LUẬN



Tuổi, bệnh tật, dị ứng, có thai
Phẫu thuật hoặc nhập viện
Vị trí nhiễm trùng, loại nhiễm
trùng, khác...

Khả năng đề
kháng
VK gây bệnh
hay thường trú
Loại VK đặc biệt

KS sử dụng trước đây
Kìm khuẩn/diệt khuẩn
Dược động KS
Dược lực KS
Chi phí, hiệu quả, độc
tính
Tương tác thuốc

* Comorbidities: diabetes, smoking, obesity, immunosuppression, dialysis,

Source: David A. Farcy, William C. Chiu, John P. Marshall, Tiffany M. Osborn:

Critical Care Emergency Medicine, 2nd Edition:

www.accessemergencymedicine.com

Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phạm Phương Phi- Dược động học y khoa- Dược lý học- NXB Y học- 2017, 1-19.
2. Phạm Hùng Vân- Ứng dụng tiếp cận dược động và dược lực của kháng sinh trong điều trị.
3. M.R.Jacobs- Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic paramater. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 589-596
4. Goodman- Gilman, 2011, The Pharmacological Basis of Therapeutics
5. Golan, 2012, Principles of Pharmacology
6. Lippincott's Illustrated Reviews- Pharmacology 5th 2011

- ◎ SV làm feedback cho nội dung bài giảng và phương pháp giảng dạy
- ◎ Email liên lạc : **tmyngan@gmail.com**