

**HIỆU CHỈNH LIỀU KHÁNG SINH:
CHIẾN THUẬT DƯỢC ĐỘNG HỌC VÀ DƯỢC LỰC HỌC (Phần 1)
"Rational dosing of antimicrobial agents:
Pharmacokinetic and pharmacodynamic strategies"
*Am J Health – Syst Pharm – Vol 66 Jun 15, 2009 suppl 4 – S23-30***

Robert C. Owens Jr (Maine Medical Center Portland) và Andrew F. Slow (Washington Hospital Center, Washington DC)

Nguyễn Thị Vân Anh – Nguyễn Hoàng Anh dịch

Mục đích: Tổng quan về các nguyên tắc dược động học (PK) và dược lực học (PD), các chiến thuật tối ưu hóa liều của các kháng sinh β -lactam, macrolid, fluoroquinolon, aminoglycosid trong điều trị viêm phổi mắc phải ở cộng đồng (CAP).

Tóm tắt: Tối ưu hóa liều kháng sinh dựa vào nguyên tắc PK và PD là một trong những phương pháp có tác dụng làm giảm việc sử dụng kháng sinh không hợp lý hoặc lạm dụng kháng sinh. Căn cứ vào đặc điểm PK/PD, kháng sinh được chia làm ba nhóm chính: kháng sinh phụ thuộc nồng độ (aminoglycosid, fluoroquinolon), kháng sinh phụ thuộc thời gian không có hoặc có tác dụng hậu kháng sinh ngắn (β -lactam), kháng sinh phụ thuộc thời gian có tác dụng hậu kháng sinh trung bình hoặc kéo dài (azithromycin). Với kháng sinh phụ thuộc nồng độ như fluoroquinolon, tổng lượng thuốc được dùng xác định hiệu quả điều trị. Với kháng sinh phụ thuộc thời gian như β -lactam và macrolid, yếu tố quyết định hiệu quả là thời gian duy trì nồng độ thuốc trên nồng độ ức chế tối thiểu (MIC). Khi một kháng sinh phụ thuộc nồng độ có khả năng đạt tỉ số C_{peak}/MIC tối ưu thì C_{peak}/MIC là yếu tố xác định hiệu quả. Nếu kháng sinh phụ thuộc nồng độ không thể đạt được C_{peak}/MIC tối ưu thì yếu tố xác định hiệu quả điều trị lúc này là tỉ số AUC/MIC .

Kết luận: Tối ưu hóa liều dùng và thời gian sử dụng liệu pháp kháng sinh theo nguyên tắc PK/PD là một chiến thuật giảm đề kháng kháng sinh. Liều dùng dựa vào PK/PD là một liệu pháp cá thể hóa với từng người bệnh và trên từng loại vi khuẩn gây bệnh, căn cứ vào chức năng thận, tác nhân gây nhiễm khuẩn và tình hình đề kháng tại cơ sở điều trị sẽ giúp cho việc sử dụng kháng sinh an toàn hơn và đạt hiệu quả cao hơn.

Đề kháng kháng sinh đang là một vấn đề ngày càng trở nên nghiêm trọng đối với sức khỏe cộng đồng. Tình trạng đa kháng thuốc đã xảy ra ở nhiều chủng vi khuẩn gram âm và gram dương trong nhiều loại nhiễm khuẩn, cả nhiễm khuẩn mắc phải ở cộng đồng và nhiễm khuẩn mắc phải ở bệnh viện. Đặc biệt, mặc dù tỷ lệ đề kháng là khác nhau giữa các vùng dịch tễ nhưng hiện tượng kháng thuốc thường gặp nhất với 3 chủng gây viêm phổi mắc phải ở cộng đồng là: *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* và *Haemophilus influenzae*. Ngoài ra, nguy cơ nhiễm tụ cầu vàng kháng methicillin ở cộng đồng (CA-MRSA) (ví dụ nhiễm khuẩn da và mô mềm trong gia đình, bội nhiễm sau cúm) đang là vấn đề nổi cộm cần thiết phải có sự thay đổi phác đồ điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm hiện nay ở những bệnh nhân có nguy cơ cao. Nhiễm khuẩn kháng kháng sinh sẽ làm kéo dài thời gian điều trị và thời gian nằm viện, tăng nguy cơ thất bại, tỷ lệ nhập viện và tỷ lệ tử vong.

Nguyên nhân gây ra hiện tượng kháng kháng sinh và sự lan truyền các tác nhân kháng thuốc rất đa dạng. Tuy nhiên, việc dùng không hợp lý hoặc lạm dụng kháng sinh (như chỉ định kháng sinh không hợp lý trong nhiễm virus, dùng không đủ liều hoặc đủ thời gian...) là nguyên nhân phổ biến nhất nhưng hoàn toàn có thể điều chỉnh được. Vì vậy nhiều chiến thuật dùng kháng sinh đã ra đời để kiểm soát vấn đề sử dụng thuốc. Những chiến thuật này càng thực sự cần thiết khi sự phát triển các kháng sinh mới đang dần dần bị thu hẹp trong thời gian gần đây, niềm hi vọng về sự ra đời của những kháng sinh mới với cơ chế tác dụng mới để đáp ứng nhu cầu chống lại các vi khuẩn kháng thuốc không còn nhiều nữa.

Vấn đề quan trọng là phải có các chiến thuật đảm bảo sử dụng hiệu quả các kháng sinh đang có. Chính vì vậy, hiệu chỉnh liều theo nguyên tắc PK và PD đã đạt nhiều tiến bộ trong thập kỷ vừa qua. Cách lựa chọn kháng sinh truyền thống của các nhà lâm sàng là dựa vào dữ liệu về độ nhạy cảm in vitro cũng như các thử nghiệm lâm sàng trên các bệnh nhân có nhiễm trùng gây ra bởi các tác nhân gây bệnh. Những thử nghiệm lâm sàng này có khả năng chứng minh tác dụng tương đương hoặc không thấp hơn giữa các kháng sinh. Tuy nhiên, cách tiếp cận này lại không liên hệ chặt chẽ với sự dao động về tốc độ và mức độ phơi nhiễm với thuốc và giá trị nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của vi khuẩn do đó có thể dẫn đến chỉ định liều dùng và thời gian dùng kháng sinh không hợp lý, làm tăng nguy cơ kháng thuốc. Ngược lại, chiến thuật chỉnh liều theo các chỉ số PK/PD với mục đích duy trì nồng độ thuốc tại vị trí nhiễm khuẩn trong khoảng thời gian thích hợp có khả năng tối ưu hóa tác dụng diệt khuẩn và hiệu quả điều trị của từng kháng sinh. Các hướng dẫn điều trị hiện tại về viêm phổi mắc phải ở cộng đồng (CAP) của Ủy ban hỗn hợp về kiểm định của các tổ chức chăm sóc sức khỏe – Joint Commission (JCAHO), Hiệp hội các bệnh nhiễm khuẩn Hoa Kỳ (IDSA) và Hiệp hội lồng ngực Hoa Kỳ (ATS) khuyến cáo bốn nhóm kháng sinh: β -lactam, macrolid, aminoglycosid và fluoroquinolon cho bệnh nhân CAP dựa vào tiền sử, việc dùng kháng sinh trước đó và mức độ nặng của bệnh. Bài báo này là tổng quan các nguyên tắc chỉnh liều kháng sinh theo PK/PD và ứng dụng của chiến thuật này trên bệnh nhân CAP.

Nguyên tắc PK và PD:

PK. Dược động học (PK) mô tả quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa và thải trừ của một thuốc. Các quá trình tương ứng mô tả diễn biến của nồng độ thuốc trong máu theo thời gian, nồng độ này sau đó quyết định diễn biến nồng độ thuốc tại mô và dịch của cơ thể theo thời gian. Các thông số PK/PD bao gồm nồng độ thuốc tối thiểu trong máu (C_{min}), nồng độ thuốc tối đa trong máu (C_{max}), tỉ số C_{max}/MIC , thời gian đạt nồng độ tối đa trong máu (T_{max}), thể tích phân bố (V_d), tỷ lệ liên kết với protein, diện tích dưới đường cong nồng độ thuốc tự do trong máu theo thời gian (fAUC), tỉ số fAUC/MIC, thời gian bán thải ($t_{1/2}$) và thời gian duy trì nồng độ thuốc tự do trong máu trên MIC ($T > MIC$) (bảng 1).

Bảng 1: Các thông số dược động học

Các thông số	Khái niệm
Sinh khả dụng	Là phần thuốc được hấp thu vào tuần hoàn chung sau khi đưa thuốc. Thuốc dùng theo đường tĩnh mạch có sinh khả dụng là 100%, các đường dùng khác có sinh khả dụng thấp hơn.
C_{max}	Nồng độ thuốc tối đa đạt được trong máu sau khi dùng 1 liều đơn độc
C_{min}	Nồng độ thuốc tối thiểu trong máu
T_{max}	Thời gian để đạt nồng độ tối đa
V_d	Thể tích phân bố, thể hiện sự phân bố của thuốc trong cơ thể. $V_d > 3 L$ chứng tỏ thuốc phân bố cả ngoài huyết tương
AUC	Diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian
$t_{1/2}$	Thời gian bán thải, là thời gian cần thiết để nồng độ thuốc trong máu giảm đi một nửa
$T > MIC$	Thời gian duy trì nồng độ thuốc trên MIC để có tác dụng kìm khuẩn/điệt khuẩn, chỉ áp dụng cho kháng sinh.

Chú ý: Một số thông số có thể liên quan đến nồng độ thuốc toàn phần trong huyết tương hoặc nồng độ thuốc

tự do (không gắn protein)

PD. Dược lực học (PD) thể hiện mối quan hệ giữa nồng độ và hiệu quả điều trị, trong trường hợp đối với kháng sinh, PD là mối quan hệ giữa nồng độ và hiệu quả diệt khuẩn. Các thông số PD bao gồm: MIC là nồng độ tối thiểu của kháng sinh có tác dụng ức chế sự phát triển của vi khuẩn, các chỉ số đo lường sự phơi nhiễm với thuốc (C_{max} , tỷ lệ gắn protein, fAUC) và tác dụng kéo dài. Trong đó, MIC là thông số quan trọng nhất thể hiện hoạt lực của kháng sinh. Tuy nhiên, chỉ số MIC trong thực tế được xác định bởi phương pháp in vitro bằng cách ủ kháng sinh với nồng độ cố định cùng với một số lượng vi khuẩn đã được chuẩn hóa trong môi trường nuôi cấy không có protein để gắn thuốc, do đó thông số này có hạn chế là không phản ánh được khả năng diệt khuẩn theo thời gian. Vì vậy, chỉ với giá trị MIC không thể phân biệt được giữa kháng sinh phụ thuộc nồng độ (là kháng sinh có tác dụng diệt khuẩn phụ thuộc vào nồng độ đạt được tại vị trí nhiễm khuẩn) và kháng sinh phụ thuộc thời gian (là kháng sinh có tác dụng diệt khuẩn sau khi đã đạt được giá trị nồng độ cụ thể nào đó trong một khoảng thời gian cụ thể tại vị trí nhiễm khuẩn). Giá trị MIC cũng không thể xác định được tác dụng kéo dài của kháng sinh.

Phân loại kháng sinh và tác dụng kéo dài.

Dựa vào đặc điểm PK/PD, các kháng sinh được chia làm 3 nhóm: kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ (fluoroquinolon, aminoglycosid), kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc thời gian không có hoặc có tác dụng kéo dài ngắn (hầu hết các β -lactam), kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc thời gian có tác dụng kéo dài trung bình hoặc dài (azithromycin). Với kháng sinh phụ thuộc nồng độ, tổng lượng thuốc được dùng là yếu tố xác định hiệu quả điều trị. Với kháng sinh phụ thuộc thời gian (β -lactam, macrolid), yếu tố xác định hiệu quả là thời gian duy trì nồng độ trên MIC. Khi một kháng sinh phụ thuộc nồng độ có khả năng đạt tỉ số C_{peak}/MIC tối ưu (ví dụ 10:1), thì yếu tố thời gian lúc này không có ý nghĩa, chỉ số C_{peak}/MIC chính là yếu tố đánh giá hiệu quả điều trị. Nếu kháng sinh đó không thể đạt được C_{peak}/MIC tối ưu, lúc này cần phải xem xét đến cả yếu tố về thời gian, và tỉ số AUC/MIC là yếu tố đánh giá hiệu quả điều trị trong trường hợp này, vì $AUC = \text{nồng độ} \times \text{thời gian}$. Vì vậy, đối với nhiều kháng sinh không có khả năng đạt C_{peak}/MIC tối ưu, AUC/MIC là chỉ số tốt nhất để đánh giá hiệu quả điều trị. Điều này đã được Ambrose và cộng sự xem xét và kết luận với fluoroquinolon.

Tác dụng kéo dài của một thuốc đối với một vi khuẩn gây bệnh là khả năng ức chế sự phát triển của vi khuẩn đó sau khi nồng độ thuốc đã giảm xuống dưới MIC. Vấn đề này liên quan đến một thí nghiệm in vitro là tác dụng hậu kháng sinh (PAE) và liên quan đến một khái niệm có ý nghĩa lâm sàng hơn là tác dụng hậu kháng sinh dưới MIC (PAE-SME). Tác dụng hậu kháng sinh (PAE) là khả năng diệt khuẩn kéo dài của một kháng sinh sau khi thuốc đã được loại ra khỏi môi trường in vitro. Tác dụng hậu kháng sinh kéo dài thường gặp ở các thuốc có khả năng diệt khuẩn bằng cách ức chế ADN hoặc ức chế tổng hợp protein như fluoroquinolon và clindamycin. Ngược lại, một số kháng sinh phụ thuộc thời gian như β -lactam không có hoặc có PAE rất ngắn, trong khi một số kháng sinh phụ thuộc thời gian khác lại có PAE trung bình hoặc dài. Với những kháng sinh có PAE dài, số lần đưa thuốc sẽ ít hơn so với số lần được ước tính dựa trên thời gian bán thải. Tác dụng hậu kháng sinh dưới MIC (PSA-SME) xảy ra khi nồng độ thuốc giảm xuống dưới MIC, vì vậy sẽ có ý nghĩa hơn trong việc ước tính tác dụng kéo dài của kháng sinh trên lâm sàng.

(còn nữa)