

# SỬ DỤNG HỢP LÝ CÁC AMINOGLYCOSID ĐƯỜNG TIÊM: GENTAMICIN, TOBRAMYCIN, NETILMICIN, AMIKACIN

Khuyến cáo của

Cơ quan Quản lý Dược phẩm Pháp, tháng 3/2011

Nguyễn Duy Hưng, Trần Thu Thủy dịch

Aminoglycosid là một họ kháng sinh có đặc điểm khá tương đồng nhau giữa các thuốc trong nhóm, có hiệu quả trong điều trị nhiễm khuẩn nặng do hoạt tính diệt khuẩn đối với nhiều loại vi khuẩn Gram (-) và Gram (+). Do có khoảng điều trị hẹp (gây độc tính trên thận và trên thính giác), việc sử dụng aminoglycosid phải tuân theo những hạn chế nghiêm ngặt về chỉ định, về chế độ liều và cần phải theo dõi hợp lý.

## Dược lực học

Gentamicin, tobramycin và netilmicin có hoạt tính kháng khuẩn và các thông số dược động học tương tự nhau. Amikacin có nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) cao nhất, nhưng bù lại lại đạt nồng độ cao trong huyết thanh.

Dựa trên phổ kháng khuẩn, 4 kháng sinh aminoglycosid có một số điểm khác biệt như sau:

- Trên cầu khuẩn gram (+): gentamicin và netilmicin có hoạt tính mạnh nhất.
- Trên *Enterobacter*: 4 kháng sinh có hiệu quả tương đương, tuy nhiên chỉ có amikacin có hiệu quả với *Providencia* spp. còn tobramycin có tác dụng kém đối với *Serratia marcescens*. Những vi khuẩn sinh beta-lactamase phổ rộng (ESBL) vẫn còn nhạy cảm với gentamicin và amikacin với tỷ lệ tương ứng là 50% và 70%.
- Trên *Pseudomonas aeruginosa*: tobramycin là kháng sinh có hiệu quả nhất và có tỷ lệ kháng thấp nhất.

Để đánh giá khả năng kháng thuốc của vi khuẩn phân lập từ bệnh phẩm cần phải làm kháng sinh đồ.

## Dược động học

Các aminoglycosid thải trừ qua thận dưới dạng không chuyển hóa, không thải trừ qua mật hay qua đường tiêu hóa. Đặc tính dược động học của các thuốc tương tự nhau, với thể tích phân bố nhỏ 0,3-0,4 l/kg (phân bố kém vào các cơ quan như hệ thần kinh trung ương, dịch não tủy, thủy dịch...), tỷ lệ gắn protein huyết tương khoảng 20% và thời gian bán thải khoảng 2 giờ ở bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

## Mục tiêu dược động học/dược lực học (PK/PD) trong điều trị bằng aminoglycosid

Aminoglycosid là nhóm kháng sinh phụ thuộc vào nồng độ. Những kháng sinh này có tác dụng hậu kháng sinh (PEA) dài và có thể xuất hiện kháng thuốc trong thời gian điều trị (để 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 điều trị đạt tối đa khi tỷ số  $C_{max}/MIC$  (chỉ số PK/PD) đạt ít nhất từ 8 đến 10 (do đó liều sử dụng phải đủ để nồng độ thuốc trong huyết tương cao gấp 8-10 lần nồng độ ức chế tối thiểu).

## Chỉ định

Các aminoglycosid rất hiếm khi được sử dụng đơn độc và trong trường hợp đó chủ yếu để điều trị một số nhiễm trùng đường niệu (viêm cầu thận cấp ở người lớn và trẻ em, đặc biệt trong trường hợp dị ứng với kháng sinh betalactam hoặc đã kháng cephalosporin thế hệ 3...).

Trong đa số các trường hợp, aminoglycosid được dùng phối hợp cùng các kháng sinh khác với mục đích:

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

Chỉ định của aminoglycosid giới hạn trong các nhiễm khuẩn sau:

- Sốc nhiễm khuẩn chưa rõ nguyên nhân.
  - Điều trị kinh nghiệm các trường hợp có nguy cơ nhiễm khuẩn cao (nhiễm khuẩn bệnh viện muội, 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*.
- Trong đa số trường hợp, aminoglycosid được giới hạn chỉ định:
- Trong lúc khởi đầu đợt điều trị, khi số lượng

vi khuẩn trong ổ nhiễm trùng cao và không chắc chắn về hiệu quả điều trị.

- Trong khoảng thời gian dưới 5 ngày, do cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ của thuốc (hoạt tính diệt khuẩn và độc tính tỷ lệ với độ dài đợt điều trị).

## Cách sử dụng

Các aminoglycosid phải được dùng qua đường tĩnh mạch, thời gian truyền khoảng 30 phút.

Tránh tối đa dùng đường tiêm bắp nếu có thể. 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 thẩm thấu 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 gần đây 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).

## Liều dùng

### 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: 15-30 mg/kg cân nặng/ngày.

Trong tất cả trường hợp bệnh nhân nặng có nguy cơ làm tăng thể tích phân bố ( $V_d$ ) 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.

**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.

**Độ dài đợt điều trị**

Trong đa số trường hợp, có thể ngừng sử dụng aminoglycosid sau 48-72 giờ điều trị (thời gian để đạt được hiệu quả diệt khuẩn). Trong trường hợp chưa có kết quả vi sinh và dựa trên tiến triển lâm sàng, có thể kéo dài đợt điều trị đến tối đa 5 ngày, bao gồm cả nhiễm khuẩn huyết ở bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính hoặc trường hợp sốc nhiễm khuẩn.

**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. Đối với độc tính trên thính giác và tiền đình, chưa có dữ liệu nào cho thấy có mối liên quan giữa độc tính này với nồng độ đỉnh, ngay cả trong trường hợp dùng liều 1 lần/ngày.

**Theo dõi nồng độ thuốc trong huyết tương**

Có thể cần đo nồng độ thuốc trong huyết tương trong quá trình theo dõi điều trị bằng aminoglycosid. Nồng độ đỉnh  $C_{max}$  được dùng để đánh giá hiệu quả điều trị (đạt được chỉ số PK/PD mục tiêu) và nồng độ đáy  $C_{min}$  được dùng để đánh giá độc tính của thuốc. Việc định lượng nồng độ thuốc trong huyết tương không cần phải tiến hành rộng rãi, nhưng có thể bắt buộc trong một số trường hợp. Trong trường hợp đợt điều trị dưới 3 ngày, không cần tiến hành định lượng trên những bệnh nhân không có nguy cơ thay đổi các thông số dược động học.

**Chỉ định định lượng nồng độ thuốc trong huyết tương**

Việc xác định nồng độ đỉnh trong huyết tương ngay sau khi tiêm mũi đầu tiên được khuyến cáo trên tất cả các bệnh nhân nặng, đặc biệt khi có thay đổi về thông số dược động học (tăng thể tích phân bố  $V_d$  và/hoặc giảm khả năng phân bố vào các mô): sốc nhiễm khuẩn, bông, sốt giảm bạch cầu trung tính, bệnh nhân thở máy ở đơn vị chăm sóc tích cực, bệnh nhân béo phì, chấn thương, xơ nang...

Việc xác định nồng độ đỉnh phải được tiến hành trong 30 phút sau khi kết thúc truyền thuốc.

Nếu kết quả thấp hơn so với nồng độ đỉnh cần đạt tới (*bảng 1*) thì cần phải tăng liều thuốc ở lần tiêm truyền sau.

Việc xác định nồng độ đáy của thuốc chỉ cần thiết khi độ dài đợt điều trị > 5 ngày (tiến hành đánh giá sau 48 giờ điều trị) hoặc trong trường hợp có suy giảm chức năng thận và cần phải được tiến hành 2 lần/tuần cùng với việc đánh giá chức năng thận. Nếu nồng độ đáy của thuốc đo được cao hơn nồng độ trong *bảng 1* thì cần phải tăng khoảng cách giữa các lần đưa thuốc.

<b>Bảng 1: Nồng độ đỉnh và nồng độ đáy cần đạt</b>		
	<b>Nồng độ đỉnh <math>C_{max}</math> (mg/l)</b>	<b>Nồng độ đáy <math>C_{min}</math> (mg/l)</b>
Gentamicin, netilmicin, tobramycin	30-40	< 0,5
Amikacin	60-80	< 2,5

**Đối với trẻ em**

Aminoglycosid được dùng phổ biến nhất để điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu hoặc nhiễm khuẩn ở trẻ sơ sinh. Trong trường hợp đầu tiên, vi khuẩn cần diệt là *E. coli* thường có giá trị MIC thấp. Trong trường hợp thứ 2, vi khuẩn cần diệt là liên cầu nhóm B và *E. coli*. Do đó, giá trị nồng độ đỉnh cần đạt của gentamicin (để chỉ số PK/PD  $\geq 8-10$ ) có thể thấp hơn giá trị nồng độ đỉnh đã nêu trong bảng trên (15-20 mg/l). Trong trường hợp có nguy cơ nhiễm những vi khuẩn có giá trị MIC cao (*P. aeruginosa*, *Serratia*...), đặc biệt nếu nghi ngờ nhiễm khuẩn bệnh viện, cần hướng tới nồng độ thuốc trong máu như ở *bảng 1* để đạt được chỉ số PK/PD  $\geq 8-10$ .

**Đối tượng bệnh nhân đặc biệt**

Mục tiêu cần đạt của chỉ số PK/PD trong điều trị bằng kháng sinh aminoglycosid vẫn cần được giữ nguyên ở mọi đối tượng bệnh nhân đặc biệt (người cao tuổi, bệnh nhân suy giảm chức năng thận, bệnh nhân béo phì, phụ nữ có thai và cho con bú...).