

ỨNG DỤNG PK/PD ĐỂ ĐỀ NGHỊ NGUYÊN TẮC CHẾ ĐỘ LIỀU CHO MỘT SỐ KHÁNG SINH THƯỜNG DÙNG CHO BỆNH NHÂN ICU

Thạc sĩ Dược Học Trần Thị Thu Hằng

Chủ nhiệm bộ môn Dược Lý –ĐH Y khoa Phạm Ngọc Thạch

1

Tuyên bố của WHO 2000

Sử dụng kháng sinh phù hợp:

- ❖ Tăng tối đa hiệu quả điều trị trên lâm sàng
- ❖ Giảm tối thiểu các độc tính liên quan đến thuốc
- ❖ Giảm tối đa sự phát triển vi khuẩn kháng thuốc
- ❖ Giảm tối đa sự lan truyền các chủng gây bệnh kháng thuốc

WHO report "Overcoming Antimicrobial Resistance", 2000
(available at <http://www.who.int/infectious-disease-report/2000/index.html>)

3

Nội dung

- ❖ Quan điểm mới về khả năng diệt trừ vi khuẩn (eradication) của KS.
- ❖ Các thay đổi thông số dược động của bệnh nhân nặng tại ICU
- ❖ Ứng dụng PK,PD để đề nghị chế độ liều cho một số KS thường dùng ở ICU
- ❖ Kết luận

2

Lí do chính của thất bại kháng sinh

Thất bại giả tạo

- ✓ Chẩn đoán sai
- ✓ Những bệnh mãn tính không đáp ứng với kháng sinh
- ✓ Thiếu sự kiên nhẫn hợp lý
- ✓ Bất hoạt kháng sinh

Thất bại dược lý học

- ✓ Không đủ lượng thuốc hay cách sử dụng không phù hợp
- ✓ Không chú ý đến các thông số dược động lực học
- ✓ Bất hoạt tại chỗ do không dẫn lưu

Thất bại liên quan đến bệnh nhân

- ✓ Thất bại do không dung nạp (nói chung)
- ✓ Đường dùng không phù hợp
- ✓ Vật chủ bị suy yếu miễn dịch

Thất bại liên quan đến vi sinh vật

- ✓ Vi khuẩn được định danh sai
- ✓ Kháng thuốc trong quá trình điều trị
- ✓ Không đủ hoạt tính diệt khuẩn
- ✓ Tác dụng cấy chủng

Adapted from Pecheux J.C., 1988, 1993, 1998

4

Các thông số thường dùng hướng dẫn chọn kháng sinh

❖ Các thông số dược động thường dùng

- T_{max} , C_{max} , $T_{1/2}$
- Sự phân phối thuốc, khả năng gắn thuốc vào protein huyết tương.
- Các quá trình chuyển hóa, thải trừ, ảnh hưởng gan thận.

❖ Các thông số dược lực thường dùng

- MIC : Minimal Inhibitory Concentration.

Ưu điểm: Có tiêu chuẩn so sánh để lựa chọn KS

Nhược điểm: Không cho thấy hiệu lực của KS ở vị trí nhiễm khuẩn.

5

Mối liên hệ giữa PK/PD



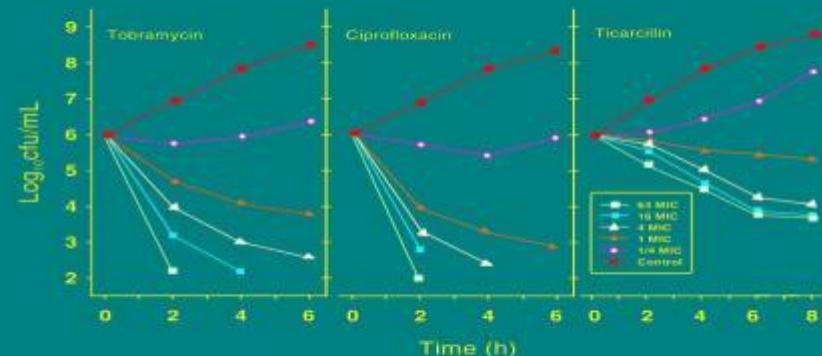
6

Cơ sở phân loại kháng sinh dựa vào PK/PD

- ❖ Liên quan giữa nồng độ và tốc độ diệt khuẩn.
- ❖ Tác dụng sau kháng sinh (PAE: Post Antibiotic Effect)

7

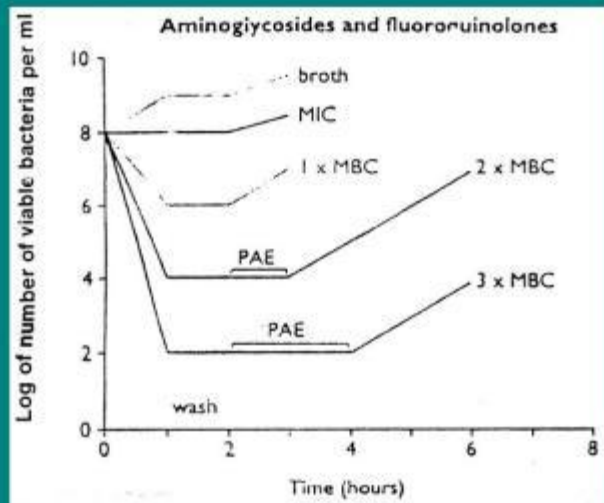
Liên quan giữa nồng độ KS và tốc độ diệt khuẩn



Time-kill curves for *Pseudomonas aeruginosa* ATCC (American Type Culture Collection) 27853 with exposure to tobramycin, ciprofloxacin, and ticarcillin at concentrations from one-fourth.

8

Tác dụng sau kháng sinh



9

Tác dụng sau kháng sinh(tt.)

- ❖ Cho vi khuẩn tiếp xúc với kháng sinh trong một thời gian ngắn, sau đó loại kháng sinh khỏi môi trường. Sự phát triển trở lại của vi khuẩn chậm trễ trong một khoảng thời gian.
- ❖ PAE là tác dụng ức chế phát triển của vi khuẩn khi nồng độ huyết tương của kháng sinh thấp hơn MIC, thậm chí không còn trong môi trường.

10

Tác dụng sau kháng sinh(tt.)

Kháng sinh có PAE kéo dài: ngày dùng ít lần

Aminoglycosid, Rifampicin, Fluoroquinolon, glycopeptid, tetracyclin, azithromycin, streptogramin, fluconazol.

Kháng sinh có PAE ngắn hoặc không có PAE: ngày dùng nhiều lần

β .lactam, Clindamycin, macrolid (trừ azithromycin)

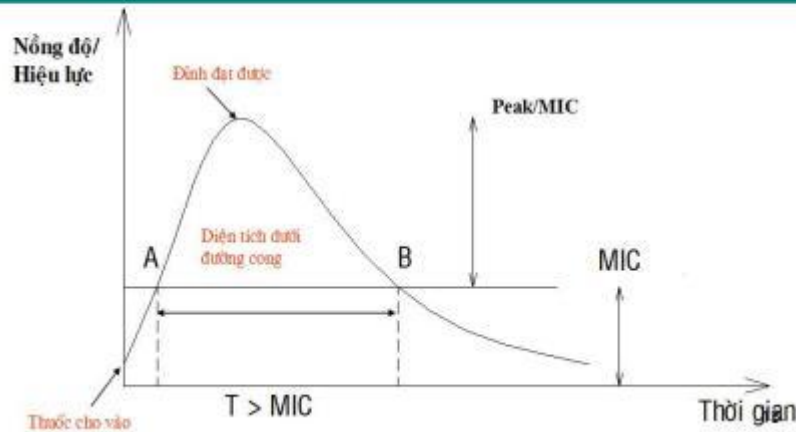
11

Các thông số PK/PD dự đoán hiệu lực diệt khuẩn của kháng sinh

Thông số dự đoán	T > MIC	C_{max}/MIC và AUC/MIC	AUC/MIC
Thí dụ	β . Lactam Macrolid Oxazolidinon Clindamycin	Aminoglycosid Fluoroquinolon Metronidazol Rifampicin Daptomycin Ketolid Amphotericin B.	Azithromycin Clarithromycin Tetracyclin Fluconazol Streptoramin
Tính chất diệt khuẩn	Phụ thuộc thời gian PAE: không có hoặc ngắn	Phụ thuộc nồng độ PAE kéo dài	Phụ thuộc thời gian PAE kéo dài
Mục tiêu điều trị	Tối ưu hóa thời gian tiếp xúc với thuốc. Khoảng cách liều ngắn	Tối đa hóa liều dùng Khoảng cách liều dài.	Tối đa hóa liều dùng Khoảng cách liều dài.

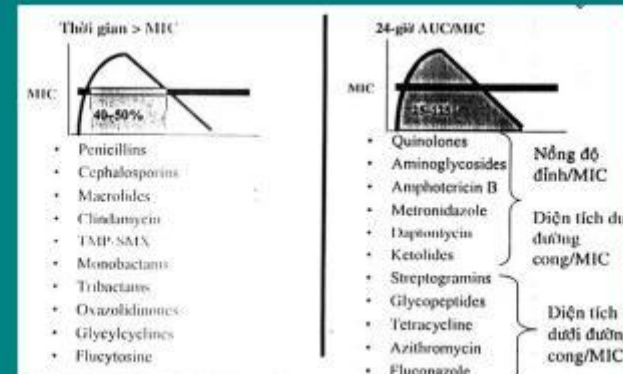
12

Các thông số PK/PD dự đoán hiệu lực diệt khuẩn của kháng sinh (tt.)



Các thông số PK/PD dự đoán hiệu lực diệt khuẩn của kháng sinh (tt.)

Thông số PK/PD liên quan đến hiệu quả nhiễm trùng đùì và viêm phổi



Các thông số PK/PD dự đoán hiệu lực diệt khuẩn của kháng sinh (tt.)

Drug/Drug Class	Bactericidal Activity/ Duration of Persistent Effects	Pertinent PK/PD Measures
Aminoglycosides	Concentration-dependent/prolonged	AUCMIC (C_{max}/MIC)
Fluoroquinolones	Concentration-dependent/moderate	AUCMIC
Beta-lactams	Concentration-independent/minimal	Time > MIC
Macrolides	Concentration-independent/moderate	Time > MIC
Azalides	Concentration-independent/prolonged	AUCMIC
Ketolides	Concentration-dependent/moderate	AUCMIC
Vancomycin	Concentration-independent/prolonged	AUCMIC (Time > MIC)

AUC = area under the concentration-time curve; C_{max} = maximum concentration; MIC = minimum inhibitory concentration.
Data from Ebert SC, Craig WA. Infect Control Hosp Epidemiol 1990; 11:319-326.

Các thông số dược động cần dùng

❖ Thể tích phân phối (Vd):

$$Vd = \frac{\text{Tổng lượng thuốc/cơ thể}}{\text{Nồng độ thuốc trong huyết tương}} \quad (\text{l/kg hay l})$$

Vd cho biết mức độ thuốc phân phối vào trong mô và huyết tương

❖ Độ thanh thải (Cl) = $\frac{\text{Tốc độ thải trừ}}{\text{Nồng độ thuốc trong HT}} = \frac{\frac{dD}{dt}}{C} = \frac{KD}{C}$ (ml/phút/kg)

❖ Thời gian bán thải $T_{1/2} = \frac{0,693}{K} = \frac{0,693 \times Vd}{CL}$ (giờ)

K: Hằng số tốc độ thải trừ (%/giờ)

K và $T_{1/2}$ cho biết thuốc được loại trừ khỏi huyết tương nhanh hay chậm

So sánh PD của KS tan trong mỡ / nước - thay đổi các thông số này ở BN ICU



Crit Care Med 2009 Vol. 37, No. 3

17

Đặc điểm SLB của BN ICU và sự thay đổi thông số PK

Bệnh	Đặc điểm	Vd	T _{1/2}	Cl
NT nặng (sốc)	Endotoxin tăng Thẩm thấu thành mạch tăng HA giảm	Tăng	Tăng	Giảm
Suy thận	Trong tiểu đường và hoặc tăng HA ; Độ lọc thận giảm		Tăng	Giảm
Viêm gan/suy gan	Tổng hợp protein giảm Enzyme giảm Chuyển hóa giảm	Tăng ^a		Cl _H Giảm
Suy tim	Lưu lượng máu đến gan, thận giảm; Thoát dịch, phù	Tăng	Tăng	Giảm
Phồng nặng & dẫn lưu hậu phẫu	Thoát nước, protein Giảm nồng độ thuốc/huyết tương	Tăng		

a: đối với thuốc gắn protein huyết tương; Cl_H:Clarence gan

18

Các thay đổi thông số dược động theo sinh lý bệnh của nhiễm khuẩn



19

Crit Care Med 2009 Vol. 37, No. 3

Sự thay đổi các thông số PK trên BN ICU

Kháng sinh	Vd (l/kg)	Tăng Vd	Giảm C _{max}	T _{1/2} (giờ)	Thay đổi Cl
Aminoglycoside	0,2-0,3	Có	Có	2-3	Tỉ lệ CN thận
Beta-lactam	Thay đổi	Có	Có	0,5-1 ^a	Tỉ lệ CN thận
Carbapenem	Thay đổi	Có	Có	1 ^b	Tỉ lệ CN thận
Glycopeptide	0,2-1,6	Có	Có	4-6 (V) 80-160 (T)	Tỉ lệ CN thận
Clindamycin	0,6-1,2	Không	Có	1,5-5	Thanh thải qua gan giảm
Linezolid	0,5-0,6	Có	Có	3,5-7	Thay đổi không đáng kể
Colistin	0,18-1,5	Có thể	Có thể	2-7,4	Tỉ lệ CN thận

a: Ceftriaxon: 6-9 giờ; b: Ertapenem: 4 giờ; V; vancomycin; T: Teicoplanin

20

Sự thay đổi các thông số PK của fluoroquinolon trên BN ICU

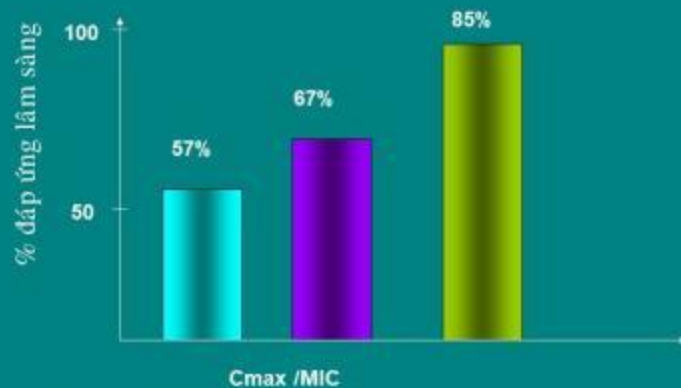
Fluoroquinolon	Vd (l/kg)	Tăng Vd	Giảm Cmax	T _{1/2} (giờ)	Thay đổi CL (BN suy thận)	Liều thường dùng
Ciprofloxacin	1,2-2,7	Không	Có	3	Không	IV 400mg/8 giờ
Levofloxacin	0,92-1,36	Không	Có	6-9	Có	500-750mg/ngày (1000mg/ngày nếu NK nặng)
Moxifloxacin	2,45-3,55	Không	Có	9,3-15,6	Không	400mg/ngày
Gatifloxacin	1,98-2,31	Không	Có	6,5-9,6	Có	400mg/ngày

Ứng dụng PK/PD để định chế độ liều KS cho BN ICU

- ❖ Điều chỉnh chế độ liều : Aminoglycoside
- ❖ CN thận bình thường:
 - ❖ Dùng liều cao 1 lần/ngày để $C_{max}/MIC \geq 10$ (gentamycin 7mg/kg)
 - ❖ Theo dõi C_{min} để hạn chế độc tính
- ❖ RL CN thận từ trung bình-nặng
 - ❖ Dùng liều cao 1 lần/ngày, theo dõi C_{min}
 - ❖ Sau đó dùng chế độ mở rộng khoảng cách liều (36-48 giờ)

22

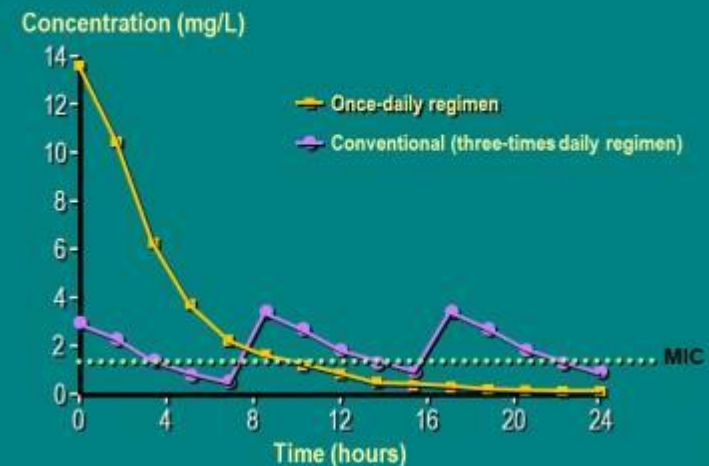
Aminoglycosid- liên quan giữa C_{max}/MIC và đáp ứng lâm sàng



Keating et al. Medicine 1979, 58: 159-70

23

So sánh phác đồ Aminoglycoside 1 lần/ngày và 3 lần /ngày



Nicolau DP et al. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39:650-655

24

Nguyên lý dược động của nhóm Beta-Lactams

- ❖ Thời gian mà nồng độ thuốc vượt trên MIC ($T > MIC$) là yếu tố tiên đoán hiệu quả diệt khuẩn
- ❖ Carbapenems cần có % thời gian $> MIC$ ngắn nhất so với penicillins và cephalosporins

KS	$T > MIC$ (%)
Cephalosporin	60-70
Penicillin	50
Carbapenem	40

Drusano GL. Antimicrobial Pharmacodynamic: critical interaction of "drug and drug". Nat.Rev. Microbiol 2004; 2:289-305

28

Điều chỉnh chế độ liều cho bệnh nhân ICU dựa trên PK/PD cho KS Beta-lactam

- ❖ Cần đảm bảo $T > MIC \geq 40-50\%$
- ❖ CN thận bình thường:
 - o Tiêm truyền kéo dài
 - o Tiêm truyền liên tục
 - o Cho thuốc nhiều lần/ngày
- ❖ Suy thận từ TB – nặng:
 - o Nếu dùng chế độ liều ngắt quãng cần giảm liều hoặc giảm khoảng cách liều

Điều chỉnh chế độ liều cho bệnh nhân ICU dựa trên PK/PD cho KS Beta-lactam(tt.)

- ❖ Các cách để tăng $T > MIC$
 - Dùng liều cao hơn
 - Tăng số lần dùng/ngày
 - Kéo dài thời gian tiêm truyền
 - Giữ nguyên liều và khoảng cách giữa hai liều, tăng thời gian truyền 0,5 giờ thành 3 giờ
 - Truyền liên tục : Dùng liều tấn công sau đó dùng bơm tiêm truyền liên tục 24 giờ tổng liều hàng ngày

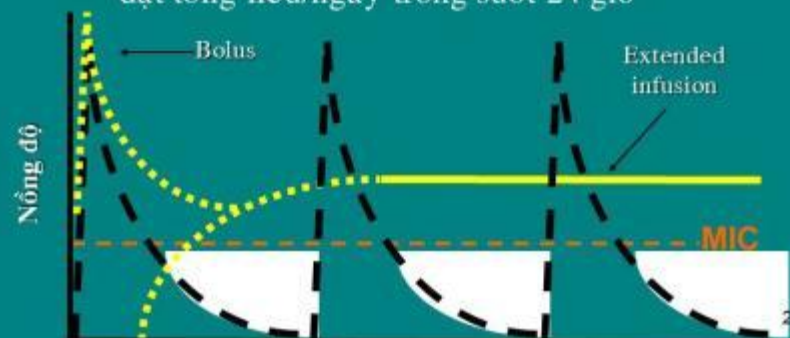
27

Chiến lược làm cải thiện hiệu quả và giới hạn đề kháng cho β -Lactam

Kéo dài thời gian tiêm truyền

– Tiêm truyền liên tục

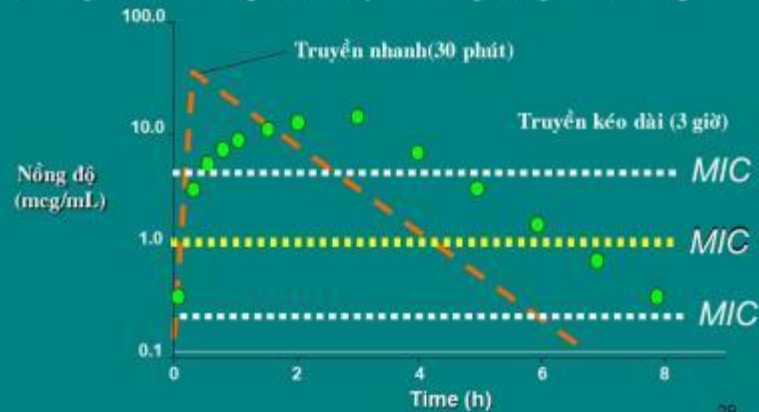
Dùng liều tấn công, sau đó dùng bơm truyền để đạt tổng liều/ngày trong suốt 24 giờ



28

Tiêm truyền kéo dài cải thiện được tính ổn định của carbapenem trong khi vẫn tăng %T>MIC

Carbapenem 500 mg được truyền trong 0.5 giờ hoặc 3 giờ



Dandekar PK et al. *Pharmacotherapy*. 2003;23:988-991.

29

Tienam vs. Meronem - T>MIC (Truyền TM 30')

Drug and Dosage	Free Drug %T>MIC for each MIC (T>MIC >40% bolded)*				
	Susceptible		Intermediate susceptibility	Resistant	
	MIC				
	1µg/mL	2µg/mL	4µg/mL	8µg/mL	16µg/mL
TIENAM 250mg Q6H	62.5	45.8	29.2	15	0
Meropenem 250mg Q6H	45.8	31.2	21.7	18.3	0
TIENAM 500mg Q6H	79.2	62.5	45.8	29.2	12.5
Meropenem 500mg Q6H	65.5	45.8	29.2	21	12.5
TIENAM 500mg Q8H	59.4	45	32.5	20	11.8
Meropenem 500mg Q8H	49.3	34.3	21.8	15.6	9.3
TIENAM 1000mg Q8H	71.8	59.4	46.9	34.3	21.9
Meropenem 1000mg Q8H	59.4	46.8	34.4	21.9	15.6
TIENAM 1000mg Q6H	100	79.2	60	45.8	29.2
Meropenem 1000mg Q6H	79.2	62.5	45.8	31.7	21

* Bolded numbers represent achievement of the pharmacodynamic goal of T>MIC greater than 40%.

Lee LS, Bertino JS Jr. Comparison of imipenem/cilastatin (I/C) and meropenem (M) attainment of pharmacodynamic (PD) target goals at various dosage regimens using a short (30 minutes) infusion time. Poster presented at the annual meeting of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics (ASCPT), Miami Beach, Florida, USA, March 24-27, 2004.

31

So sánh phác đồ Imipenem truyền TM với thời gian khác nhau

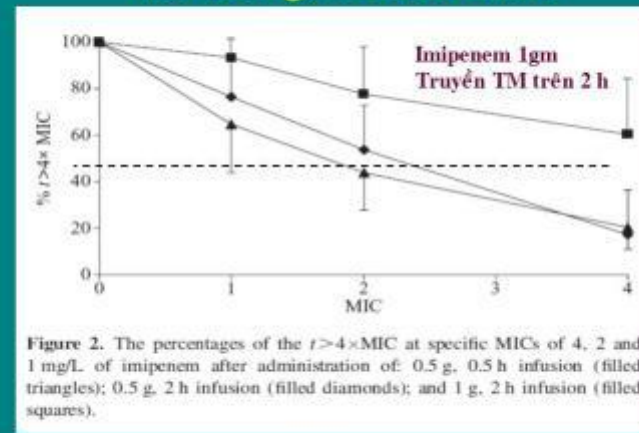
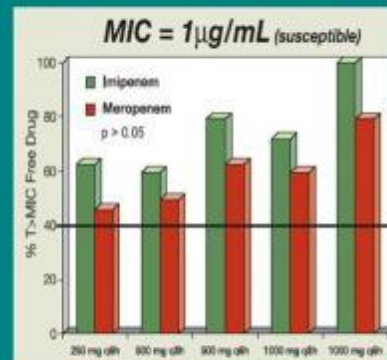


Figure 2. The percentages of the $t > 4 \times \text{MIC}$ at specific MICs of 4, 2 and 1 mg/L of imipenem after administration of: 0.5 g, 0.5 h infusion (filled triangles); 0.5 g, 2 h infusion (filled diamonds); and 1 g, 2 h infusion (filled squares).

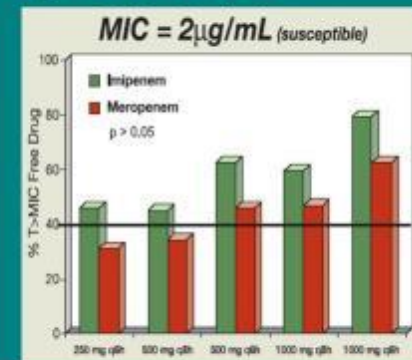
Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2009) **63**, 560–563
doi:10.1093/jac/dkn543
Advance Access publication 18 January 2009

JAC

Với các chủng nhạy cảm (MIC 1-2MG/L- Truyền TM 30')

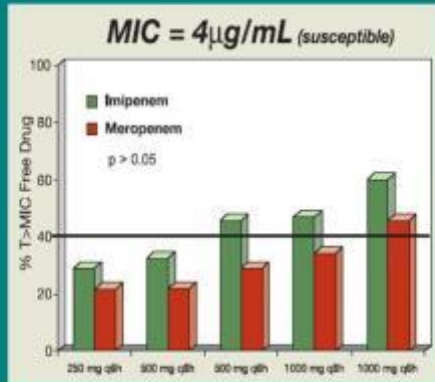


Lee LS, Bertino JS Jr. Comparison of imipenem/cilastatin (I/C) and meropenem (M) attainment of pharmacodynamic (PD) target goals at various dosage regimens using a short (30 minutes) infusion time. Poster presented at the annual meeting of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics (ASCPT), Miami Beach, Florida, USA, March 24-27, 2004.



32

Với chủng nhạy cảm (MIC 4MG/L) – Truyền TM 30'



Lee LS, Bertino JS Jr. Comparison of imipenem/cilastatin (IC) and meropenem (M) attainment of pharmacodynamic (PD) target goals at various dosage regimens using a short (30 minutes) infusion time. Poster presented at the annual meeting of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics (ASCPT), Miami Beach, Florida, USA, March 24-27, 2004.

33

Điều chỉnh chế độ liều cho bệnh nhân ICU dựa trên PK/PD cho KS Glycopeptid

❖CN thận bình thường:

o Vancomycin IV : 30-40mg/kg/ngày
có thể tăng liều tùy thuộc C_{min} (mục tiêu 15-20mg/ml)

❖Suy thận vừa và nặng:

o Ngày 1: liều cao để đảm bảo phân phối đầy đủ

o Điều chỉnh liều phụ thuộc C_{min}

34

Điều chỉnh chế độ liều cho bệnh nhân ICU dựa trên PK/PD cho KS Fluoroquinolon

❖CN thận bình thường

o Giữ C_{max}/MIC cao

o Ciprofloxacin 1200mg/ngày

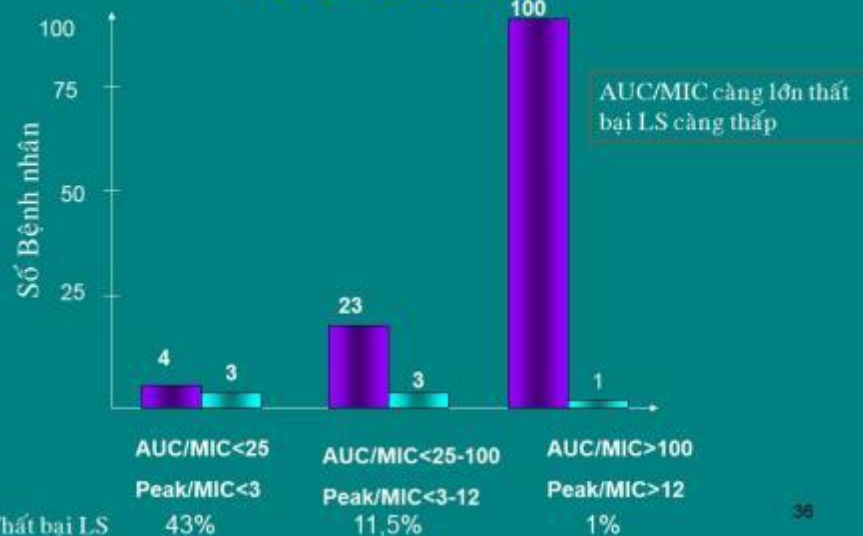
o Levofloxacin 500mg/12 giờ khi Cl cao (theo dõi độc tính cơ giết)

❖Suy thận vừa và nặng:

o Điều chỉnh liều với levofloxacin , gatifloxacin, ciprofloxacin theo hướng giảm số lần dùng, duy trì liều

35

Tương quan PK/PD và đáp ứng lâm sàng của Levofloxacin



36

Điều chỉnh chế độ liều cho bệnh nhân ICU dựa trên PK/PD cho một số KS khác

KS	Thận BT	Suy thận
Linezolid	600mg/12 giờ	Không điều chỉnh liều ở người suy thận
Lincosamid	600mg-900mg/8 giờ	Lincomycin : giảm liều hoặc giảm số lần dùng ở BN suy thận hoặc suy gan Clindamycin: Giảm liều hoặc giảm số lần dùng ở BN suy gan
Colistin	IV 5mg/kg /ngày colistin base , chia 3 lần	Giảm liều hoặc giảm số lần dùng

37

KẾT LUẬN

Việc sử dụng KS nặng trên BN nặng tại ICU cần chú ý một số điểm sau:

- ❖ Về bệnh nhân: Có sự phân bố lại dịch trong cơ thể: tăng/giảm/ tạo khoảng thứ 3 chứa dịch
- ❖ Về KS:
 - ❖ KS tan trong nước hay tan trong mỡ, cửa sổ điều trị rộng hay hẹp
 - ❖ PD: Vd, CI có thay đổi .
 - ❖ Về PK: Hiệu quả của KS tùy thuộc T/MIC hay Cmax /MIC hay AUC/ MIC

Trên cơ sở đó tính toán chế độ liều và đường dùng thuốc để đạt hiệu quả điều trị tốt nhất, ít gây độc và giảm nguy cơ kháng thuốc

38

TRÂN TRỌNG CẢM ƠN QUÝ VỊ