

CÁC NGUYÊN TẮC LỰA CHỌN KHÁNG SINH THEO DƯỢC ĐỘNG HỌC VÀ DƯỢC LỰC HỌC

*Ds. Nguyễn Thị Thúy Anh
Phòng Dược Lâm Sàng, Thông Tin Thuốc – Bv Từ Dũ
Burke A. Cunha, MD*

I. DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học của kháng sinh có liên quan đến sự phân phối thuốc trong cơ thể. Sự hấp thu và sinh khả dụng là yếu tố cần xem xét đối với thuốc có dạng uống. Đối với kháng sinh dùng đường tĩnh mạch, tốc độ truyền xác định nồng độ đỉnh trong huyết thanh. Nồng độ đỉnh giảm nhanh chóng trong pha thải trừ alpha. Tiếp theo đến pha thải trừ beta là sự giảm nồng độ kháng sinh theo thời gian khi thuốc được đào thải. Chính pha beta quyết định thời gian bán hủy ($t_{1/2}$) của thuốc, là thời gian cần để nồng độ thuốc trong huyết tương giảm còn một nửa.

Khi vào máu thuốc kết hợp với albumin, là protein có nhiều nhất trong huyết tương. Các loại kháng sinh tích lũy ở các mô khác nhau, tỷ lệ gắn kết protein thay đổi tùy theo loại mô; nhưng điều này chưa được nghiên cứu rộng rãi.

Phức hợp thuốc - protein được vận chuyển vào hệ tuần hoàn đi khắp cơ thể. Một phần tách khỏi albumin và thâm nhập qua các màng sinh học đến vị trí nhiễm khuẩn theo gradient nồng độ. Thuốc gắn kết với protein của mô sau khi vượt qua màng tế bào. Chỉ có dạng thuốc tự do hay thành phần không gắn kết trong huyết thanh hoặc ở mô mới có tác dụng diệt khuẩn.

Nếu nồng độ ở mô giảm, có một lượng thuốc di chuyển từ ngăn huyết thanh vào mô theo gradient nồng độ. Khi nồng độ xuống thấp, có hiện tượng đảo ngược gradient nồng độ và kháng sinh có thể vận chuyển trở lại vào ngăn huyết thanh cho đến khi được đào thải nếu thuốc không bị chuyển hóa tại mô.

Liều lượng và khoảng cách liều dùng được khuyến nghị dựa trên nồng độ đỉnh huyết thanh và thời gian bán hủy pha thải trừ beta. Chế độ liều dùng phù hợp dựa trên sự phối hợp của ba yếu tố trên giúp đạt được nồng độ trị liệu tại mô đích trong khoảng thời gian định trước.

1. Hấp thu

Một số kháng sinh được sử dụng bằng đường tĩnh mạch hay tiêm bắp do không hấp thu qua đường uống. Kháng sinh tiêm tĩnh mạch nhanh chóng đạt được nồng độ đỉnh trong huyết thanh; kháng sinh tiêm bắp đạt nồng độ thấp hơn nhưng giữ được nồng độ thuốc trong huyết thanh lâu hơn.

Sự hấp thu của kháng sinh dùng đường uống rất thay đổi. Thuật ngữ sinh khả dụng diễn đạt sự hấp thu tương đối và được thể hiện bằng tỷ lệ phần trăm lượng thuốc hấp thu. Kháng sinh có sinh khả dụng cao (lớn hơn 90%) phù hợp để chuyển đổi từ đường tiêm sang uống, bởi vì nồng độ thuốc ở huyết thanh và mô tương tự nhau. Kháng sinh có sinh khả dụng thấp (dưới 50%) được hấp thu không hoàn toàn và thường có liên quan đến các tác dụng phụ ở dạ dày ruột.

2. Thải trừ

Các kháng sinh đào thải qua gan hay thận. Phần lớn lượng thuốc trong ngăn huyết thanh được thải trừ (hay lượng thuốc còn lại sau khi đến mô đích và trở về ngăn huyết thanh). Đa số các kháng sinh đào thải qua thận và bài tiết vào nước tiểu dưới dạng thuốc có hoạt tính hoặc không, các chất chuyển hóa bất hoạt hay ít nhiều có hoạt tính. Các kháng sinh đào thải qua gan, được thải trừ vào mật và phân dưới dạng thuốc có hoạt tính hoặc không, các chất chuyển hóa bất hoạt hay ít nhiều có hoạt tính.

Cơ chế thải trừ rất quan trọng trong điều trị nhiễm khuẩn đường tiểu. Các kháng sinh đào thải qua thận thường tập trung trong nước tiểu bàng quang với nồng độ cao hơn nồng độ huyết thanh. Điều này rất hữu ích về mặt trị liệu vì một số tác nhân gây bệnh có thể đề kháng với kháng sinh ở nồng độ thông thường trong huyết thanh, nhưng vẫn nhạy cảm với nồng độ kháng sinh trong nước tiểu bàng quang. Ngược lại, các kháng sinh đào thải qua gan (ví dụ như moxifloxacin) thường không đạt đủ nồng độ trong nước tiểu. Vì vậy, nếu lựa chọn quinolone để điều trị viêm bàng quang thì ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, hay gatifloxacin nên được sử dụng thay vì moxifloxacin

3. Phân phối

Các bệnh nhiễm trùng có thể xảy ra trong máu như nhiễm trùng huyết, hoặc ở cơ quan (phổi), hoặc ở mô đích (viêm tai giữa). Khi bắt đầu kháng sinh trị liệu, chúng ta sẽ xem xét các đặc tính dược động học của thuốc sau khi chọn lựa phổ kháng khuẩn phù hợp. Các kháng sinh không có hiệu lực nếu không đến được ổ nhiễm khuẩn.

Với khoảng cách liều thích hợp nhằm đảm bảo nồng độ thuốc tại mô đích, kháng sinh lựa chọn được đưa vào cơ thể bằng đường dùng và với liều lượng tạo nồng độ cao hơn nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) để có thể loại trừ các tác nhân gây nhiễm trùng. Có sự cân bằng động học giữa các yếu tố sau :

- Nồng độ kháng sinh cao tại mô
- Gắn kết thuận nghịch với albumin huyết thanh
- Nồng độ kháng sinh giảm khi qua màng tế bào và mạch máu
- Khả năng thâm nhập của kháng sinh tại mô khi có nhiễm khuẩn

4. Hoạt tính kháng khuẩn và nồng độ kháng sinh

Mối liên hệ giữa tác dụng kháng khuẩn và dược động học đóng vai trò quan trọng trong các tình huống lâm sàng. Ví dụ, kháng sinh nhóm aminoglycosides bị giảm tác dụng kháng khuẩn ở tình trạng toan hóa, giảm oxy huyết, tăng mảnh vỡ tế bào. Đó là trường hợp của bệnh viêm phổi và viêm tủy xương. Gentamicin đạt nồng độ cao tại mô phổi, nhưng đơn trị liệu với kháng sinh này không phải là lựa chọn tốt nhất trong điều trị viêm phổi ngay cả khi nhiễm các chủng vi khuẩn nhạy cảm do hoạt tính của gentamicin và các aminoglycosides khác bị giảm nhiều khi có sự hiện diện của các yếu tố kể trên.

Vancomycin và các kháng sinh nhóm macrolides có cấu trúc phân tử lớn, không thâm nhập được vào dịch hoạt dịch ở các bệnh nhân bị viêm khớp nhiễm khuẩn huyết. Ưu tiên lựa chọn các kháng sinh khác với phổ kháng khuẩn phù hợp nếu có nhiễm khuẩn ở dịch hoạt dịch.

5. Gắn kết protein

Thoạt đầu, sự liên kết chặt chẽ với protein huyết thanh (> 90%) được cho là yếu tố bất lợi đối với một kháng sinh. Tỷ lệ gắn kết cao có nghĩa là kháng sinh đó gắn nhiều với protein huyết thanh và không ở trạng thái tự do để tiêu diệt vi sinh vật gây bệnh. Dường như các kháng sinh với tỷ lệ gắn kết thấp (10%) có ưu điểm là phần lớn lượng thuốc hấp thu đều ở trạng thái tự do và sẵn sàng để diệt vi khuẩn. Một điều đã được ghi nhận trong nhiều năm là tăng khả năng gắn kết với protein làm tăng nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của một số kháng sinh đối với vài chủng vi khuẩn (ví dụ như *Staphylococcus aureus*). Tất cả các nhận xét trên gợi ý rằng liên kết yếu với protein là một đặc điểm có lợi. Tuy nhiên câu trả lời cho vấn đề đã nêu còn tùy thuộc vào nồng độ thuốc đạt được trong huyết thanh. Ví dụ, khi so sánh cefazolin có tỷ lệ gắn kết protein 86%, với cephadrine liên kết 10% với protein, thì cefazolin đạt nồng độ huyết thanh cao hơn cephadrine. Nồng độ huyết thanh đạt được sau khi tiêm 1g cefazolin (khoảng 200mg/ml) đủ để bảo hòa các điểm gắn albumin trong ngăn huyết thanh và vẫn còn dư một lượng thuốc ở dạng tự do trong huyết thanh, sẵn sàng thâm nhập vào các mô đích. Nếu chúng ta đo lượng kháng sinh dạng tự do ở mô của cephadrine và cefazolin sau khi tiêm tĩnh mạch liều 2 g mỗi kháng sinh, nồng độ kháng sinh tự do của cefazolin vẫn cao hơn so với cephadrine.

Do đó, khả năng liên kết protein của kháng sinh không phải là yếu tố có nghĩa về mặt lâm sàng khi nồng độ thuốc huyết thanh cao. Điều này cũng đúng với ceftriaxone, vốn là kháng sinh gắn kết mạnh với protein, trong số các cephalosporins thế hệ thứ ba, ceftriaxone đạt nồng độ rất cao trong huyết thanh khoảng 250mcg/ml sau khi tiêm tĩnh mạch liều 1g. Hơn nữa, các kháng sinh gắn kết cao với protein như cefoperazone và ceftriaxone có lợi điểm là thành phần liên kết với albumin huyết thanh đóng vai trò như “dạng dự trữ” của thuốc và kháng sinh được phóng thích thuận nghịch từ các điểm gắn kết khi nồng độ thuốc trong huyết thanh và mô giảm. Tóm lại, gắn kết protein không phải là yếu tố tiên quyết đối với đa số các bệnh nhiễm khuẩn, nếu nồng độ trong huyết thanh cao để cung cấp đủ lượng kháng sinh tiêu diệt các ổ nhiễm khuẩn.

6. Thể tích phân phối

Thể tích phân phối biểu kiến là tỉ số của lượng thuốc có mặt trong cơ thể so với nồng độ của thuốc trong huyết tương khi đạt đến cân bằng (L/kg). Vd có liên quan đến phân bố nước trong toàn cơ thể (Vd H₂O = 0.7 L/Kg). Kháng sinh tan trong nước giới hạn trong dịch ngoại bào và có Vd # 0.7 L/kg. Kháng sinh tan trong dầu có Vd lớn, thâm nhập tốt vào các mô trong cơ thể.

Các yếu tố ảnh hưởng sự đến quá trình phân phối là sự tưới máu ở các mô, tính tan trong lipid, liên kết với protein, tính thấm hay sự khuếch tán qua màng tế bào. Vd tăng ở bệnh nhân thâm phân máu, mắc bệnh xơ gan, thở máy, bệnh nhân bỏng, suy tim. Đối với các thuốc tan trong nước, Vd giảm trong các trường hợp viêm tụy, chấn thương, xuất huyết. Nếu Vd tăng thì cần tăng liều kháng sinh hàng ngày để duy trì hiệu quả, Vd giảm do các tình trạng bệnh lý khác nhau đòi hỏi giảm liều kháng sinh.

7. Tính nhạy cảm phụ thuộc nồng độ

Mức độ nhạy cảm phụ thuộc vào nồng độ kháng sinh; liều dùng được khuyến cáo giúp đạt được nồng độ trị liệu trong huyết thanh, ở mô và cho hiệu quả điều trị đầy đủ. Khả năng diệt vi khuẩn có thể được biểu diễn bởi đường cong sigmoid của nồng độ kháng sinh theo tỷ lệ phần trăm vi khuẩn nhạy cảm.

Ví dụ, liều thường dùng của cefoxitin là 2g tiêm tĩnh mạch mỗi 6 giờ. Việc cố gắng giảm chi phí điều trị kháng sinh bằng cách giảm liều dùng sẽ làm giảm hoạt tính của kháng sinh đối với vi khuẩn. Như vậy, liều 2 g cefoxitin tiêm tĩnh mạch có thể ức chế khoảng 85% số chủng *Bacteroides fragilis*. Nếu giảm liều dùng đến 1g, chỉ có 15% số chủng *B. fragilis* phân lập bị ức chế. Liều lượng này không phù hợp để điều trị nhiễm khuẩn ổ bụng hoặc vùng chậu.

8. Ứng dụng của dược động học trên lâm sàng

Các thông số dược động học cần thiết để tối ưu hóa liều dùng kháng sinh. Liều khuyến cáo thông thường phụ thuộc các yếu tố dược động học và có tác dụng đối với đa số các chủng gây bệnh ở các vị trí nhiễm khuẩn ở người lớn bình thường. Ví dụ, việc thâm nhập vào hệ thần kinh trung ương đòi hỏi các thuốc có đặc điểm sinh hóa khác nhau hoặc thay đổi liều nhằm đạt được nồng độ trị liệu ở dịch não tủy. Các kháng sinh dùng để điều trị nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương ở liều thông thường bao gồm chloramphenicol (tính tan trong lipid cao), doxycycline, minocycline, và TMP-SMX (trimethoprim-sulfamethoxazole).

Một ví dụ khác là ceftriaxone sodium, kháng sinh này đạt được nồng độ cao trong huyết thanh, có thể phân phối đến dịch não tủy ở nồng độ thích hợp với liều dùng thông thường. Các kháng sinh khác đòi hỏi liều lượng cao hơn liều thông thường nhằm đạt được nồng độ thích hợp trong dịch não tủy, ví dụ :

- cefepime : liều thông thường, 2 g tiêm tĩnh mạch mỗi 12 giờ; trường hợp viêm màng não, 2g tiêm tĩnh mạch mỗi 8 giờ.
- meropenem : liều thông thường, 1g tiêm tĩnh mạch mỗi 8 giờ; trường hợp viêm màng não, 2g tiêm tĩnh mạch mỗi 8 giờ.

Đa số các kháng sinh khác không vào được dịch não tủy dù cho liều được sử dụng.

II. DƯỢC LỰC HỌC

Dược động học liên quan đến sự phân bố, chuyển hóa, và thải trừ của kháng sinh trong cơ thể, trong khi đó dược lực học khảo sát tác động của kháng sinh khi nồng độ thuốc dưới liều điều trị hoặc không tồn tại.

Hiệu ứng hậu kháng sinh là sự ức chế vi khuẩn phát triển tiếp tục sau khi nồng độ huyết tương của kháng sinh hạ thấp. Hiệu ứng này đã được Eagle ghi nhận cách đây nhiều thập niên. Tác giả này mô tả penicillin có tác dụng ức chế vi khuẩn trong một khoảng thời gian dài sau khi thuốc không còn tác động dược lực. Hiệu ứng hậu kháng sinh thay đổi tùy theo vi khuẩn gram (+) hay gram (-) và tùy theo loại kháng sinh. Nên xem xét cả đặc tính dược động học và dược lực học nhằm đạt được hiệu quả trị liệu tối ưu.

1. Kháng sinh phụ thuộc nồng độ và kháng sinh phụ thuộc thời gian

Tác dụng của kháng sinh đối với vi sinh vật nhạy cảm được tiên đoán dựa trên các chỉ số cơ bản là nồng độ đỉnh của kháng sinh trên nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) hay thời gian trên MIC. Kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ, nghĩa là khi nồng độ thuốc trong máu đạt mức tối đa sẽ làm tăng tốc độ và mức độ diệt khuẩn. Thông số dược động học đặc trưng cho kháng sinh phụ thuộc nồng độ là tỷ lệ giữa nồng độ đỉnh trong huyết thanh (Peak) và MIC90 của vi khuẩn.

Kháng sinh phụ thuộc thời gian phát huy tác dụng diệt khuẩn tối đa khi nồng độ thuốc duy trì ở mức lớn hơn MIC. Đối với nhóm kháng sinh này, nồng độ thuốc cao trong máu không làm tăng khả năng diệt khuẩn. Thời gian trên nồng độ ức chế tối thiểu ($T > MIC$) là thông số được động học đặc trưng cho kháng sinh phụ thuộc thời gian. Diện tích dưới đường cong (AUC) là diện tích được giới hạn bởi các trục tọa độ và đường biểu diễn nồng độ thuốc trong huyết tương theo thời gian. Tỷ lệ AUC/MIC được ứng dụng đối với các kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc thời gian. Ý nghĩa lâm sàng của nó còn được chứng minh in vivo.

Mặt khác, nồng độ ức chế tối thiểu của kháng sinh rất khó đo lường in vivo nhưng lại được nghiên cứu rộng rãi in vitro. Ở nồng độ ức chế tối thiểu, kháng sinh làm tổn thương màng hoặc thành tế bào vi khuẩn, hoặc tác động lên quá trình chuyển hóa trong tế bào ức chế sự phát triển của vi khuẩn.

Đối với các kháng sinh phụ thuộc nồng độ, tỷ lệ tối ưu thay đổi tùy theo loại kháng sinh và vi sinh vật, thông thường tỷ lệ 10 : 1 cho tác dụng tốt nhất. Tỷ lệ AUC/MIC được ứng dụng cho các kháng sinh nhóm beta-lactams, macrolides, và fluoroquinolones, nhất là để chống lại các tác nhân gây bệnh đường hô hấp, như *Streptococcus pneumoniae*.

2. Các thông số dược động học chính của một số kháng sinh

| Thuốc | C _{max} (mcg/ml) | Sinh khả dụng | Thải trừ dạng không đổi | T 1/2 (giờ) | Gắn protein | V _d (L/kg) | Thải trừ | Qua dịch não tủy | Qua mật |
|-----------------------------|------------------------------|---------------------|-------------------------------|--------------------|----------------|--------------------------|--------------|-------------------------------|------------|
| Cefazolin | 200 | | 96% | 1.8 / 40 | 85% | 0.2 | Thận | < 10% | 300% |
| Cefadroxil | 18 | 99% | 90% | 1.5 / 22 | 20% | 0.31 | Thận | < 10% | 20% |
| Cephalexin | 18 | 99% | 98% | 0.7 / 16 | 10% | 0.35 | Thận | < 10% | 200% |
| Cefuroxime | 125 (TM) / 70 (Uống) | 52% | 90% | 1.2 / 17 | 50% | 0.15 | Thận | < 10% | |
| Cefotaxime | 214 | | 60% | 1 / 15 | 37% | 0.25 | Thận | 10% (nếu màng não viêm) | 75% |
| Ceftriaxone | 123 - 223 | | 65% | 8 / 18 | 90% | 0.3 | Thận/ Gan | 10% (nếu màng não viêm) | 500% |
| Ceftazidime | 120 | | 85% | 1.8 / 21 | 17% | 0.36 | Thận | 20% (nếu màng não viêm) | 50% |
| Cefixime | 3.7 | 50% | 35% | 3.1 / 11 | 65% | 0.1 | Thận | < 10% | 800% |
| Amoxicillin/ Clavulanate | 11.6 / 2.2 | 90% / 60% | 80 / 40% | [1.3/16]/ [1/2] | 60% / 30% | 0.26 / 0.3 | Thận | 1% | 3000% |
| Ticarcillin/ Clavulanate | 300 | | 85 / 45% | [1/11]/ [1/2] | 45% / 30% | 0.2 / 0.3 | Thận | < 10% | |

| Thuốc | Cmax (mcg/ml) | Sinh khả dụng | Thải trừ dạng không đổi | T 1/2 (giờ) | Gắn protein | Vd (L/kg) | Thải trừ | Qua dịch não tủy | Qua mắt |
|-----------------------------|--|---------------|-------------------------|-------------------|--------------|---------------|----------|--------------------------------|---------|
| Piperacillin/ Tazobactam | 400 | | 70 / 80% | [1.5/8]/ [1/7] | 30% / 32% | 0.3 / 0.21 | Thận | 30% (nếu màng não viêm) | 6000% |
| Amikacin | 20-30 (liều mỗi 12 giờ) 65-75 (liều mỗi 24 giờ) | < 5% | 95% | 2 / 50 | < 5% | 0.25 | Thận | 20% (nếu màng não viêm) | 30% |
| Gentamicin | 4-8 (liều mỗi 8 giờ) 16-24 (liều mỗi 24 giờ) | | 95% | 2.5 / 48 | < 5% | 0.25 | Thận | 20% (nếu màng não viêm) | 30% |
| Tobramycin | 4-8 (liều mỗi 8 giờ) 16-24 (liều mỗi 24 giờ) | | 95% | 2.5 / 56 | 10% | 0.24 | Thận | 20% (nếu màng não viêm) | 30% |
| Ciprofloxacin | 4.6 (TM) / 2.8 (Uống) | 70% | 70% | 4 / 8 | 30% | 2.5 | Thận | 26% (nếu màng não viêm) | 3000% |
| Clindamycin | 10 | 90% | 10% | 2.4 / 2.4 | 90% | 1 | Gan | < 10% | 300% |
| Metronidazole | 26 | 90% | 20% | 8 / 14 | 20% | 0.85 | Gan | 100% (nếu màng não viêm) | |

BỆNH VIỆN