

Ứng dụng tiếp cận dược động và dược lực của kháng sinh trong điều trị

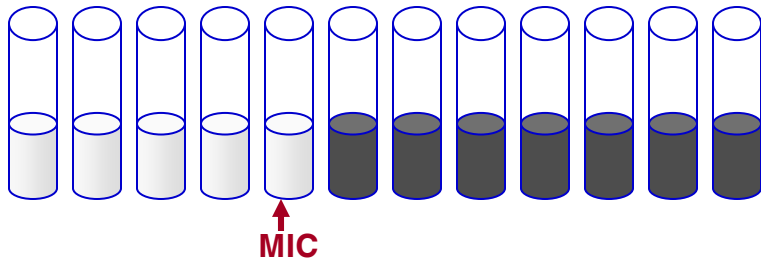
Phạm Hùng Vân*

**Phó Phòng Thí Nghiệm Y Sinh, Đại Học Y Dược TP. HCM
Trưởng Đơn Vị Vi Sinh BV. Nguyễn Tri Phương
Thành viên chánh ANSORP*

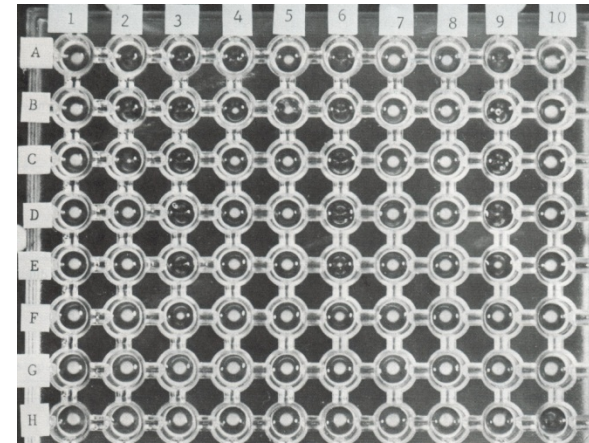
Dược động (pharmacokinetic = pK)
là sự thay đổi nồng độ của một kháng
sinh trong cơ thể theo thời gian

Dược lực (pharmacodynamic = pD)
là mối quan hệ giữa nồng độ với hiệu
quả của kháng sinh trên vi khuẩn gây
bệnh có mặt trong cơ thể

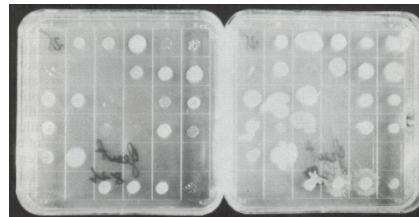
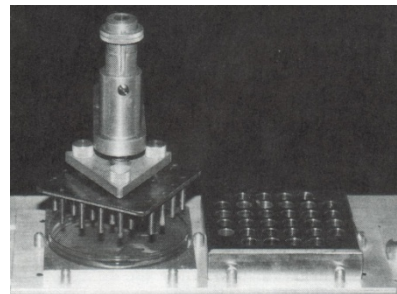
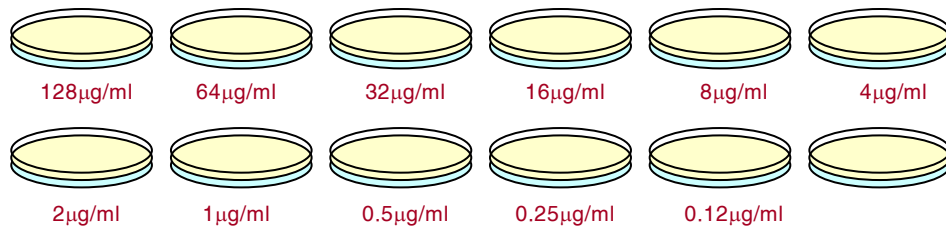
MIC là thông số xác định tác động của KS lên vi khuẩn trong ống nghiệm



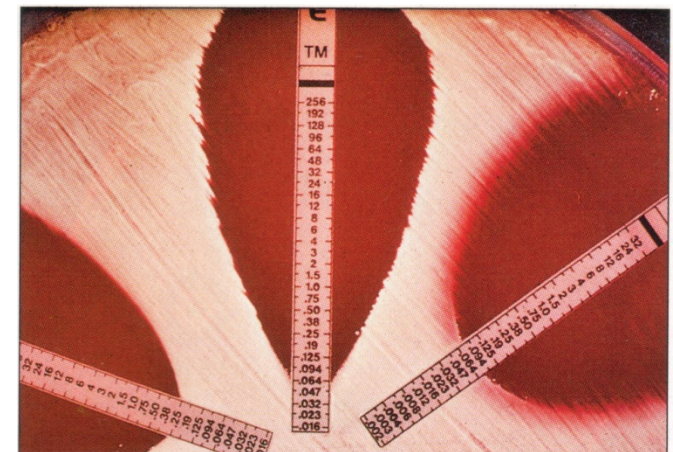
Phương pháp pha loãng kháng sinh trong tube



Phương pháp pha loãng kháng sinh trong plate

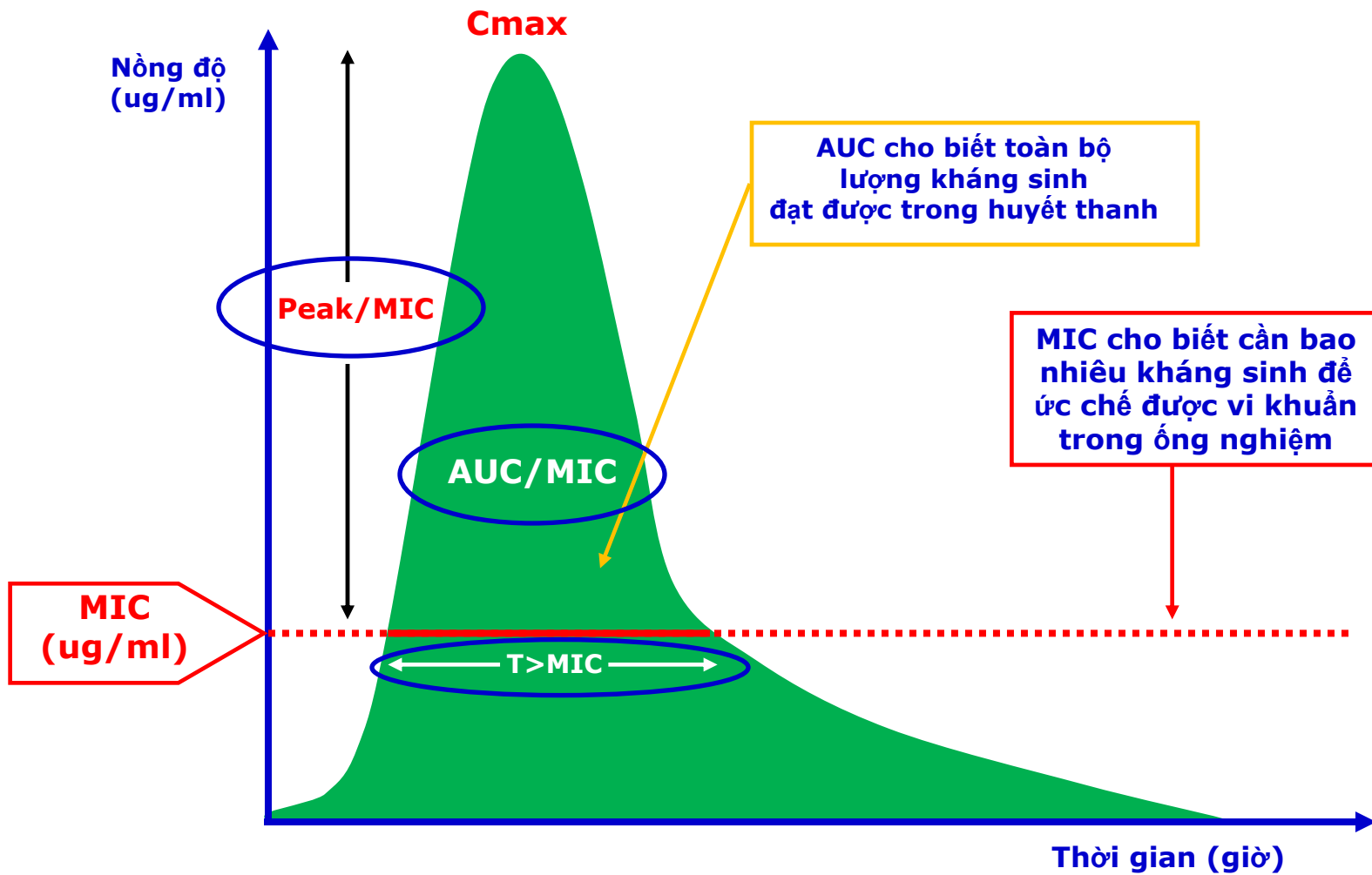


Phương pháp pha loãng kháng sinh trong thạch



Phương pháp E-test

3 thông số pK/pD đánh giá tác động của kháng sinh đối với vi khuẩn trong cơ thể



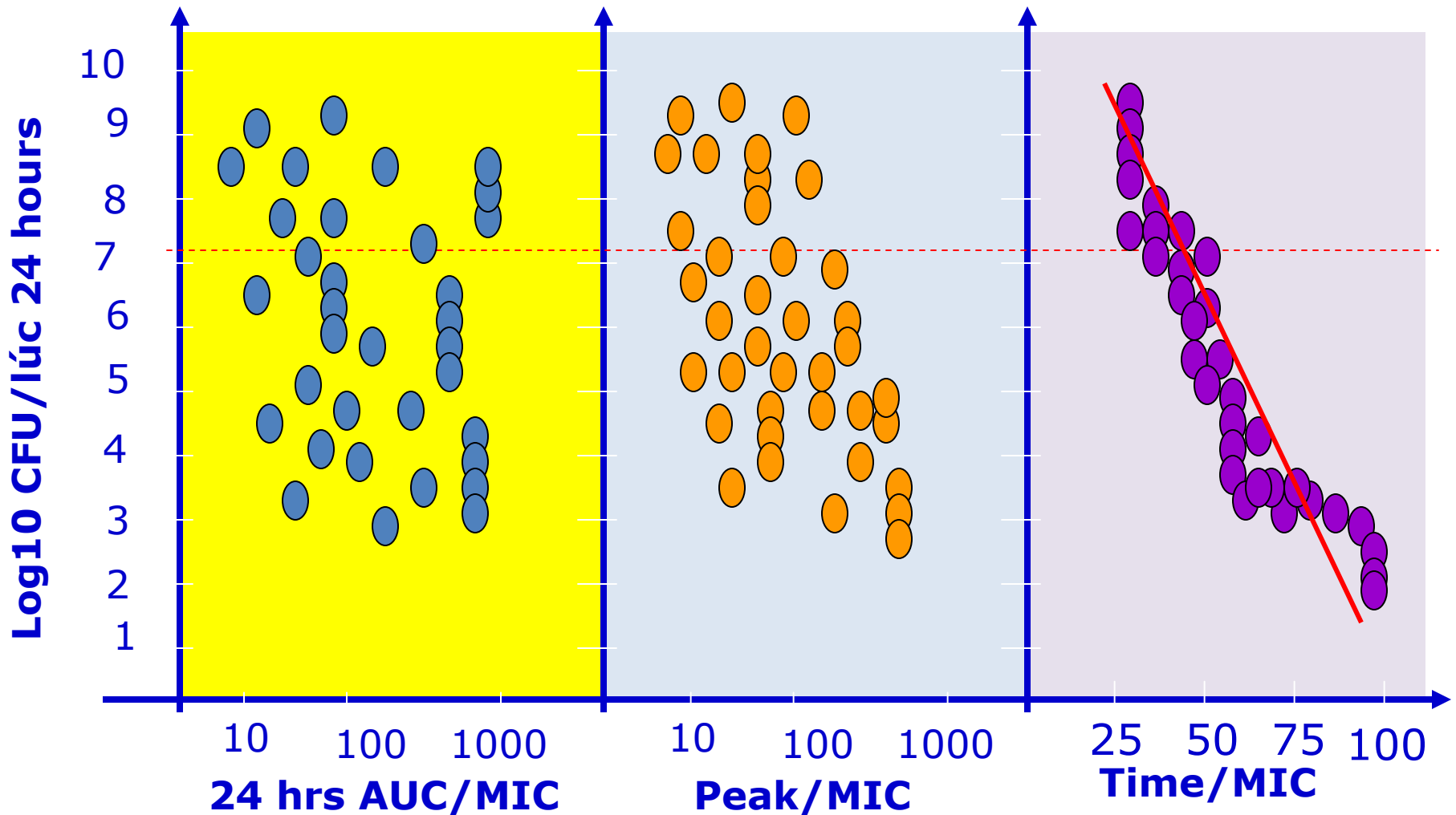
Để biết được hoạt tính diệt khuẩn của một kháng sinh trong cơ thể

- (1) Có phụ thuộc vào thời gian mà kháng sinh đó tác động được trên vi khuẩn hay không?
- (2) Có phụ thuộc vào nồng độ tối đa của kháng sinh đó đạt trong dịch cơ thể hay không?
- (3) Có hiệu quả bền vững sau kháng sinh (PAE = Post Antibiotic Effect, là hiệu quả vẫn còn trên vi khuẩn dù kháng sinh đã không còn hiện diện nữa), hay không?

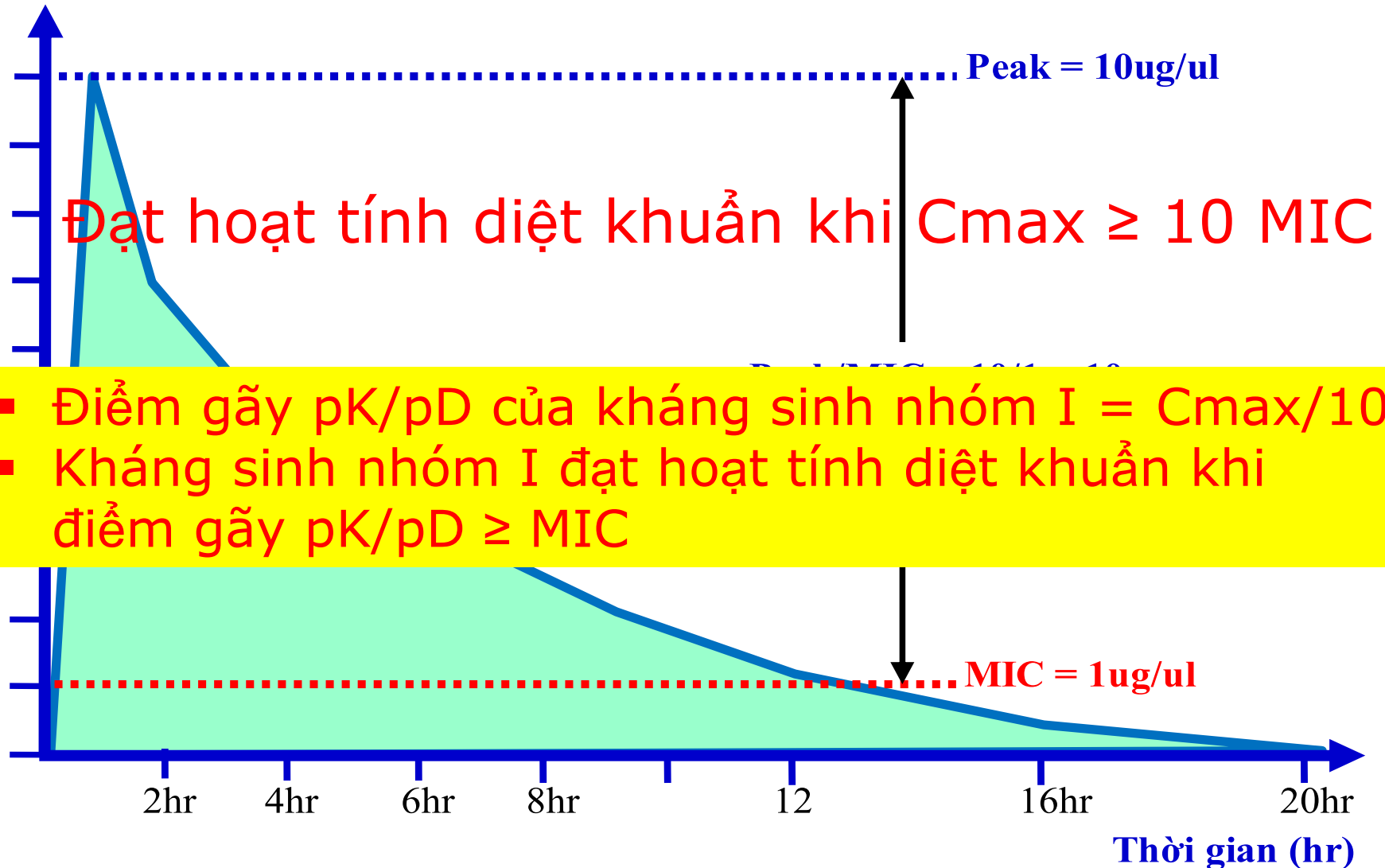
Các nhóm kháng sinh theo hoạt tính diệt khuẩn trong cơ thể

<i>Nhóm hoạt tính</i>	<i>Kháng sinh</i>	<i>Đề 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

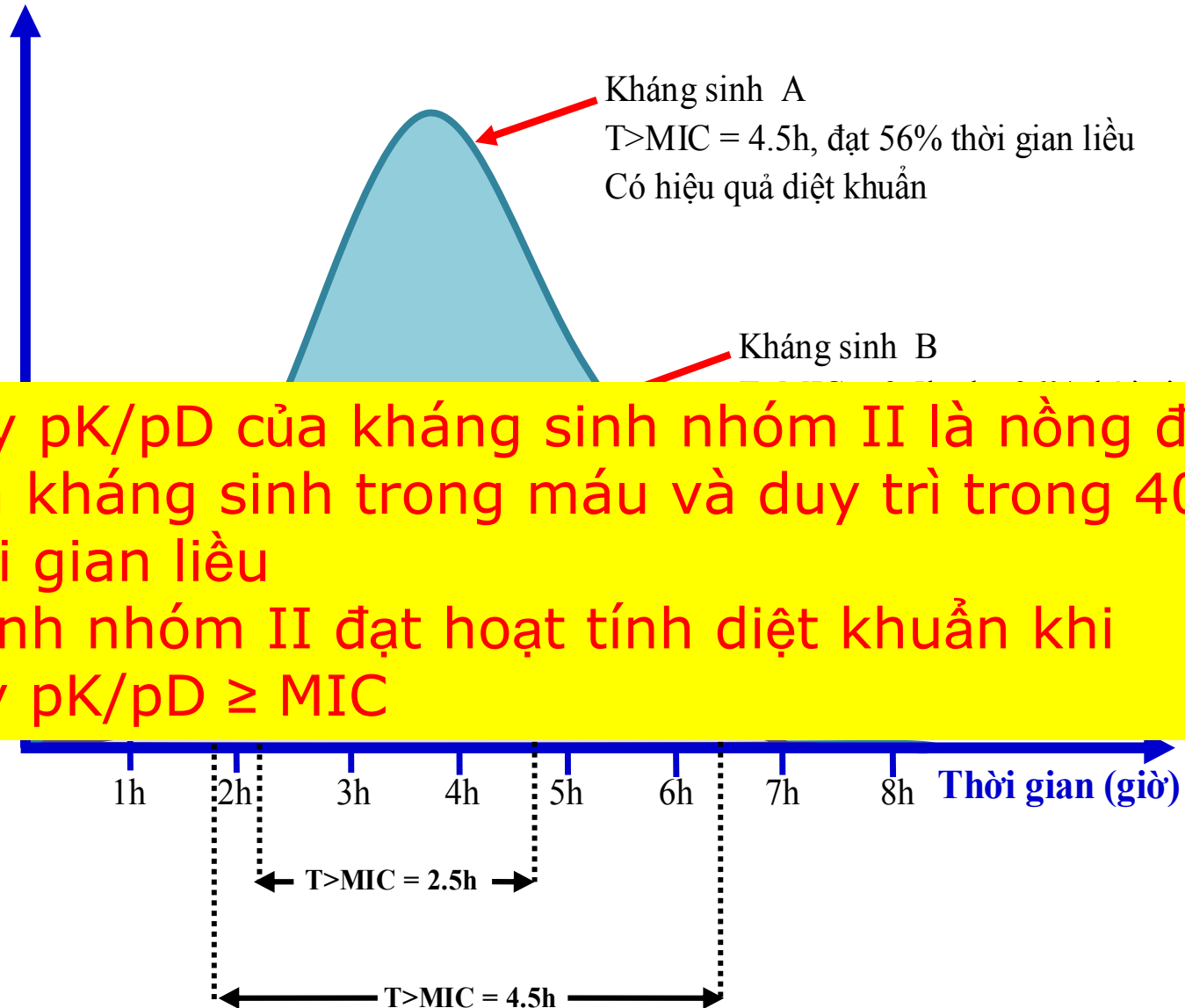
Liên quan giữa thông số pK/pD của ceftazidime trên *K. pneumoniae* ở mô hình viêm phổi chuột



Nhóm I: Cmax/MIC

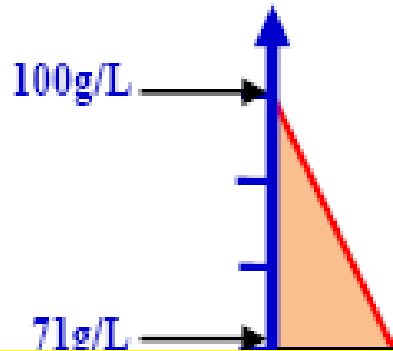


Nhóm II: T/MIC



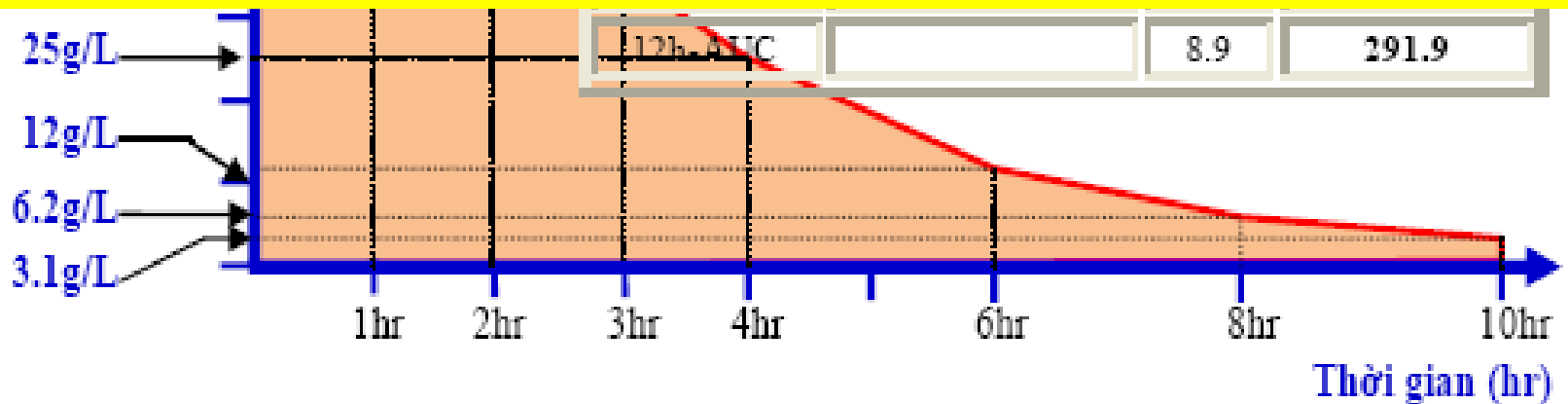
- Điểm gãy pK/pD của kháng sinh nhóm II là nồng độ tối thiểu của kháng sinh trong máu và duy trì trong 40-50% thời gian liều
- Kháng sinh nhóm II đạt hoạt tính diệt khuẩn khi điểm gãy pK/pD \geq MIC

Nhóm III: 24hAUC/MIC



Thời gian (hr)	Nồng độ KS trong huyết thanh (mg/L)	Δ AUC	AUC (mg.hr/L)
0	100		
1	71	85.5	85.5
2	50	60.5	146.0

- Điểm gãy pK/pD của kháng sinh nhóm III = $24\text{hAUC}/30-125$
- Kháng sinh nhóm III đạt hoạt tính diệt khuẩn khi điểm gãy pK/pD \geq MIC



Xác định điểm gãy pK/pD của kháng sinh
và so sánh với MIC của vi khuẩn
là nguyên tắc chính yếu để ứng dụng
được tiếp cận dược động và dược lực của
kháng sinh trong điều trị

Kết quả ANSORP Việt Nam 2007-2009

N=213	Susceptibility of isolates to antimicrobials (%)**												
	PEN*	AMOX	AUG2	AXO	FUR	ERY	AZI	CLA	LEV	MOX	GAT	CLD	SXT
Resistant	0	2.8	NA	1.9	68.5	79.8	80.3	76.5	0	0	0	57.3	84.0
Children, ≤ 5 y (n=96)	0	16.7	NA	1.0	70.8	78.1	78.1	74.0	0	0	0	50.0	83.3
Adult, > 5 y (n=93)	0	3.2	NA	2.2	62.4	78.5	50.5	75.3	0	0	0	63.4	81.7
Intermediate	0.9	8.9	NA	1.4	1.9	2.4	0	2.4	0	0	0.9	1.9	7.0
MIC ₉₀ (μg/ml)	2	4	NA	1	4	128	>32	>32	1	0.12	0.5	>32	16/304

* MIC: S \leq 4 μg/mL; I = 4 μg/mL; R \geq 8 μg/mL

**PEN, penicillin; AMOX, amoxicillin; AUG2, amoxicillin:clavulanic acid = 2:1;
 AXO, ceftriaxone; FUR, cefuroxime; ERY, erythromycin; AZI, azithromycin;
 CLA, clarithromycin; LEV, levofloxacin; MOX, moxifloxacin; GAT, gatifloxacin;
 CLD, clindamycin; SXT, trimethoprim:sulfamethoxazole = 1:19

Điểm gãy pK/pD các beta-lactam đường chích

Kháng sinh	Liều sử dụng	Điểm gãy pK/pD
Penicillin G	2 x 10 ⁶ UI qid	4ug/ml
Ampicillin	1 gr qid	2ug/ml
Cefuroxime	0.75 gr tid	4ug/ml
Cefotaxime	1 gr tid	2ug/ml
Ceftriaxone ^b	1 gr od	2ug/ml
Cefepime	1 gr bid	4ug/ml
Ceftazidime	1 gr tid	8ug/ml
Meropenem	0.5 gr tid	1 ug/ml

^bDựa trên nồng độ tự do trong huyết thanh; bid: 2 lần/ngày; tid: 3 lần/ngày; qid: 4 lần/ngày; od: 1 lần/ngày

Jacob MR. Optimizing of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic characters. Clin Microbiol Infect 2001; 7: 589-596

Điểm gãy pK/pD các beta-lactam đường uống

Kháng sinh	Liều người lớn	Liều trẻ em	Điểm gãy pK/pD
Amoxicillin	500mg/tid	40mg/kg/ngày tid	2ug/ml
Amoxicillin	875mg/bid	45mg/kg/ngày bid	2ug/ml
Augmentin ^a	500mg/tid	40mg/kg/ngày tid	2ug/ml
Augmentin ^a	875mg/bid	45mg/kg/ngày bid	2ug/ml
Cefaclor	500mg/tid	40mg/kg/ngày tid	0.5ug/ml
Cefuroxime	500mg/bid	30mg/kg/ngày bid	1ug/ml
Cefprozil	500mg/bid	30mg/kg/ngày bid	1ug/ml
Loracarbef	400mg/bid	30mg/kg/ngày bid	0.5ug/ml
Cefixime	400mg/qd	8mg/kg/ngày od	0.5ug/ml

^aDựa trên lượng amoxicillin; bid: 2 lần/ngày; tid: 3 lần/ngày; od: 1 lần/ngày

Jacob MR. Optimizing of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic characters. Clin Microbiol Infect 2001; 7: 589-596

Điểm gãy pK/pD các dạng Augmentin

Công thức Augmentin người lớn	Liều	% thời gian đạt nồng độ so với thời gian liều			
		1ug/ml	2ug/ml	4ug/ml	8ug/ml
250/125	tid	40%			
500/125	tid	55%	→43%		
875/125	bid	44%	→40%		
875/125	tid	69%	57%	34%	
1000/125	tid	>65%	55%	→41%	
2000/125	bid	>70%	60%	→49%	35%

Công thức Augmentin trẻ em	Liều	% thời gian đạt nồng độ so với thời gian liều			
		1ug/ml	2ug/ml	4ug/ml	8ug/ml
125/31.25 hay 250/62.5 mg/5 mL (4:1)	40/10 mg/kg/day tid	59%	→44%		
200/28.5 hay 400/57 mg/5 mL (7:1)	45/6.4 mg/kg/day bid	50%	→41%		
600/42.9 mg/5 mL (14:1)	90/6.4 mg/kg/day bid	61%	50%	→41%	

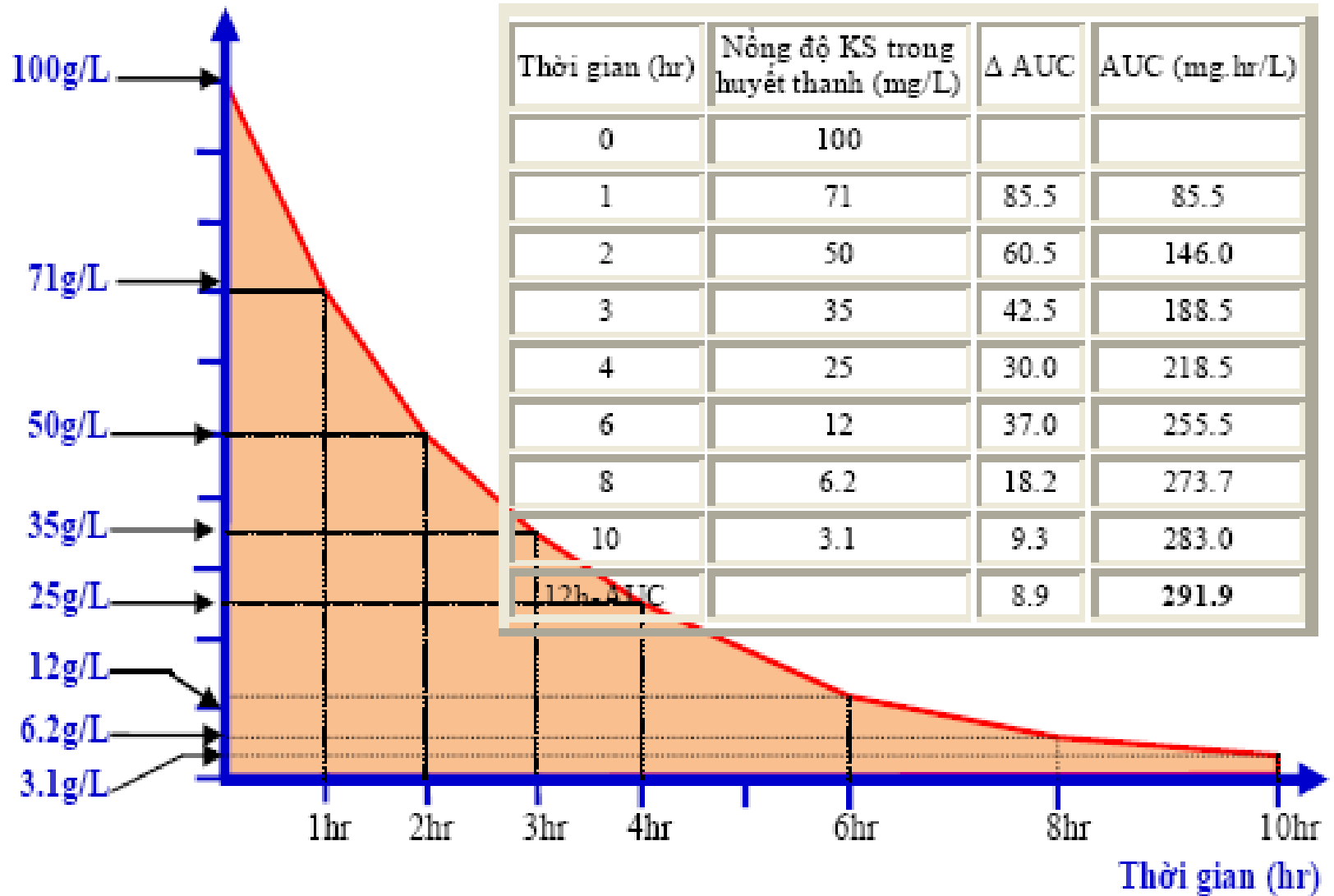
Điểm gãy pK/pD các fluoroquinolone

Kháng sinh	Liều sử dụng	Điểm gãy pK/pD
Ciprofloxacin	500mg/bid	^b 1(0.5)ug/ml
Ciprofloxacin	750mg/bid	^b 1(1)ug/ml
Ofloxacin	400mg/bid	^b 2(2)ug/ml
Levofloxacin	500mg/qd	^b 2(1)ug/ml
Sparfloxacin ^a	200mg qd	^b 0.5(0.25)ug/ml
Gatifloxacin	400mg/qd	^b 1(1)ug/ml
Moxifloxacin	400mg/qd	^b 2(1)ug/ml

^aSau khi đã cho liều ban đầu 400ug; ^btrị số trong ngoặc () là điểm gãy pK/pD của thuốc tự do trong huyết thanh

Jacob MR. Optimizing of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic characters. Clin Microbiol Infect 2001; 7: 589-596

Trong các trường hợp bệnh nặng,
monitor nồng độ kháng sinh để đưa điểm
gãy pK/pD của kháng sinh vượt trên MIC
để nắm chắc được hiệu quả diệt khuẩn
của kháng sinh trên bệnh nhân



Điều chỉnh kỹ thuật tại phòng thí nghiệm vi sinh

Nên có xét nghiệm MIC

Thử nghiệm E-test
Oxoid

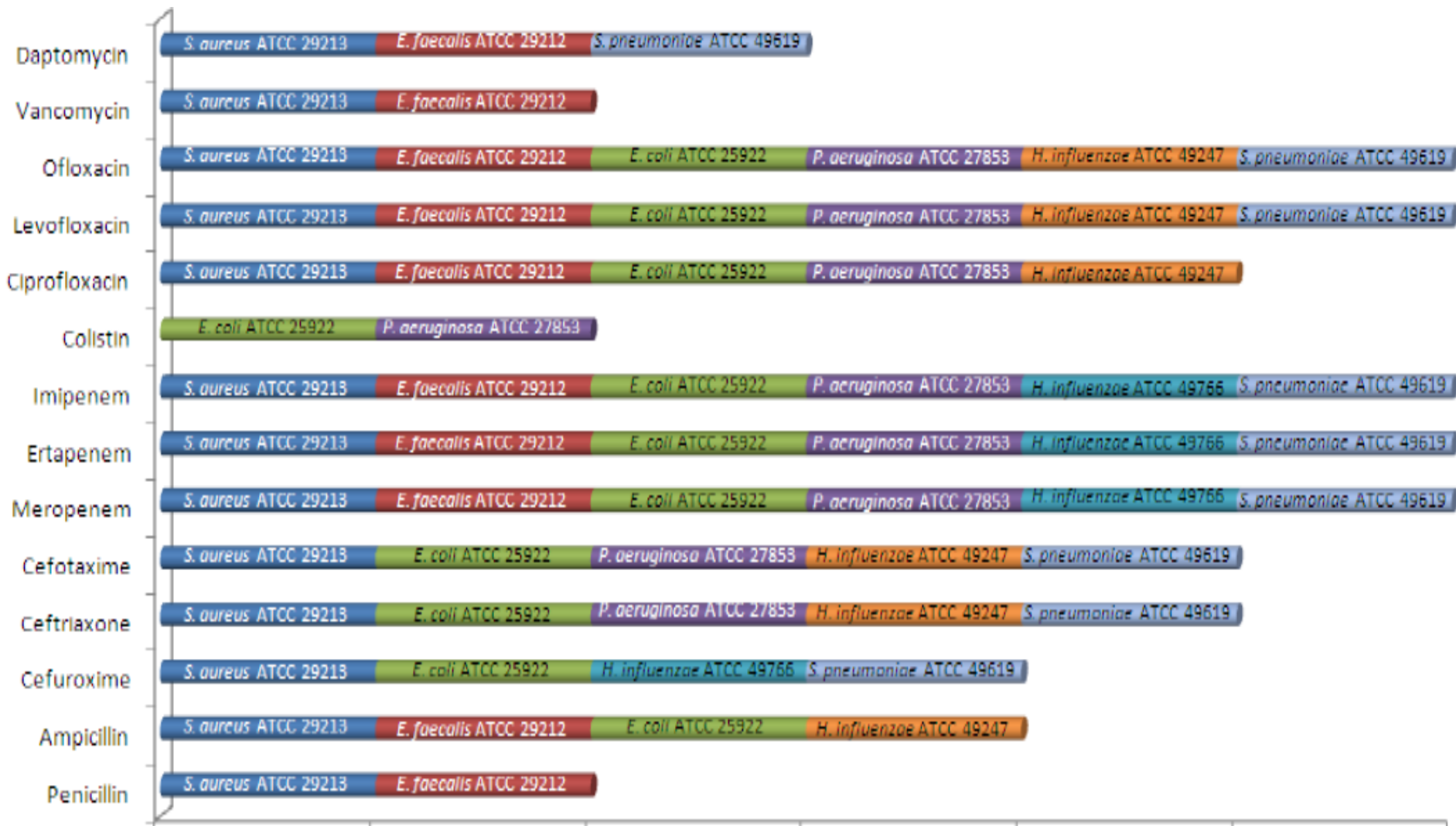


Thử nghiệm vi pha loãng
Nam Khoa Co.

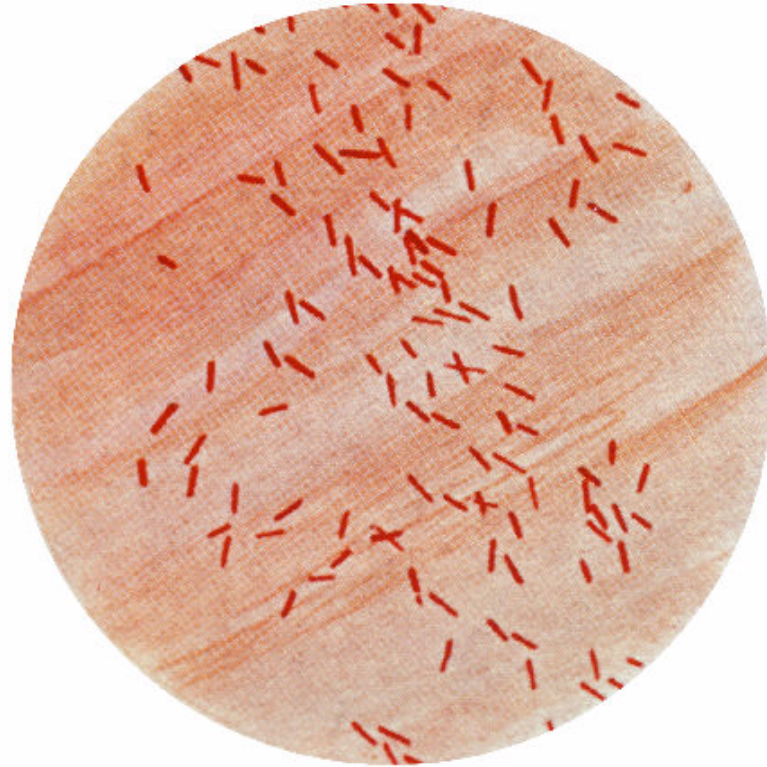




Hình 1: Bộ xét nghiệm xác định MIC bằng phương pháp vi pha loãng bao gồm: 1 bản 12 giếng nhựa vô trùng, 1 lọ kháng sinh đông khô, và một lọ môi trường Mueller Hinton lỏng



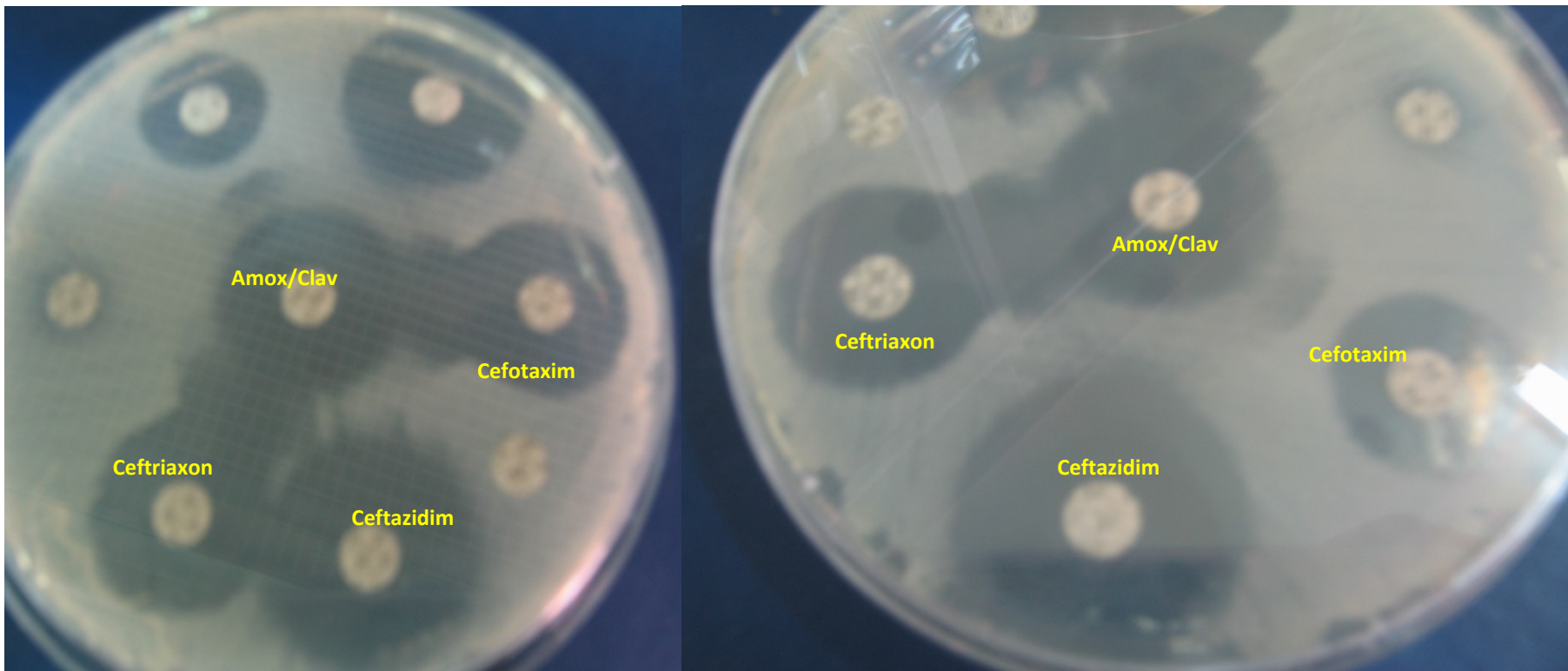
Đã so sánh với E-test trên các vi khuẩn chủng ATCC theo khuyến cáo kiểm tra chất lượng của CLSI, đồng thời có thử nghiệm so sánh với E-test trên các vi khuẩn *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *Acinetobacter*, *H. influenzae* (mỗi loài thử 20 chủng). Kết quả không cho thấy sự khác biệt



Dựa trên hiểu biết pK/pD, CLSI điều chỉnh điểm gãy MIC để kháng sinh đồ trên các trực khuẩn Gram [-] hữu dụng lâm sàng hơn

Thử nghiệm phát hiện ESBL

*Phương pháp thường được sử dụng cho
E. coli, Klebsiella, Proteus và Enterobacter: ESBL*



Phương pháp phát hiện ESBL

CLSI 2009

Sàng lọc bước đầu đo Dmm vòng vô khuẩn

K. pneumoniae, *K. oxytoca* và *E. coli*

Cefodoxime (10 μ g)	≤ 17 mm
Ceftazidime (30 μ g)	≤ 22 mm
Aztreonam (30 μ g)	≤ 27 mm
Cefotaxime (30 μ g)	≤ 27 mm
Ceftriaxone (30 μ g)	≤ 25 mm

Proteus mirabilis

Cefodoxime (10 μ g)	≤ 22 mm
Ceftazidime (30 μ g)	≤ 22 mm
Cefotaxime (30 μ g)	≤ 27 mm

Thử nghiệm xác định đo Dmm vòng vô khuẩn

Ceftazidime	(30 μ g)
Ceftazidime/Clav.acid	(30/10 μ g)
Cefotaxime	(30 μ g)
Cefotaxime/Clav.acid	(30/10 μ g)

Chênh lệch Dmm ≥ 5 mm

Vi khuẩn kiểm tra chất lượng

K. pneumoniae ATCC 700603

E. coli ATCC 25922

Điều chỉnh của CLSI 2010

- Không phải phòng thí nghiệm nào cũng làm thử nghiệm phát hiện ESBL do vậy vẫn có nhiều nơi sử dụng cephalosporin 3rd để điều trị dù vi khuẩn tiết ESBL [+]
- Kết quả chưa giúp phân biệt với các cơ chế đề kháng khác
- Bỏ thử nghiệm sàng lọc và thử nghiệm xác định ESBL khi áp dụng các điều chỉnh này
- Điều chỉnh điểm gãy khuếch tán và điểm gãy MIC của các kháng sinh cefazolin, cefotaxime, ceftizoxime, ceftriaxone, ceftazidime và aztreonam

Điều chỉnh điểm gãy MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Kháng sinh	CLSI M100-S19 (2009)			CLSI M100-S20 (2010)		
	S	I	R	S	I	R
Cefazolin	≤ 8	16	≥ 32	≤ 1	2	≥ 4
Cefotaxime	≤ 8	16-32	≥ 64	≤ 1	2	≥ 4
Ceftizoxime	≤ 8	16-32	≥ 64	≤ 1	2	≥ 4
Ceftriaxone	≤ 8	16-32	≥ 64	≤ 1	2	≥ 4
Ceftazidime	≤ 8	16	≥ 32	≤ 4	8	≥ 16
Aztreonam	≤ 8	16	≥ 32	≤ 4	8	≥ 16

CLSI M100-S20. Table 2A.

Điều chỉnh điểm gãy khuếch tán

Kháng sinh	CLSI M100-S19 (2009)			CLSI M100-S20 (2010)		
	S	I	R	S	I	R
Cefazolin*	≥18	15-17	≤14	NA	NA	NA
Cefotaxime	≥23	15-22	≤14	≥26	23-25	≤22
Ceftizoxime	≥20	15-19	≤14	≥25	22-24	≤21
Ceftriaxone	≥21	14-20	≤13	≥23	20-22	≤19
Ceftazidime	≥18	15-17	≤14	≥21	18-20	≤17
Aztreonam	≥22	16-21	≤15	≥21	18-20	≤17

*Chưa thiết lập

CLSI M100-S20. Table 2A.

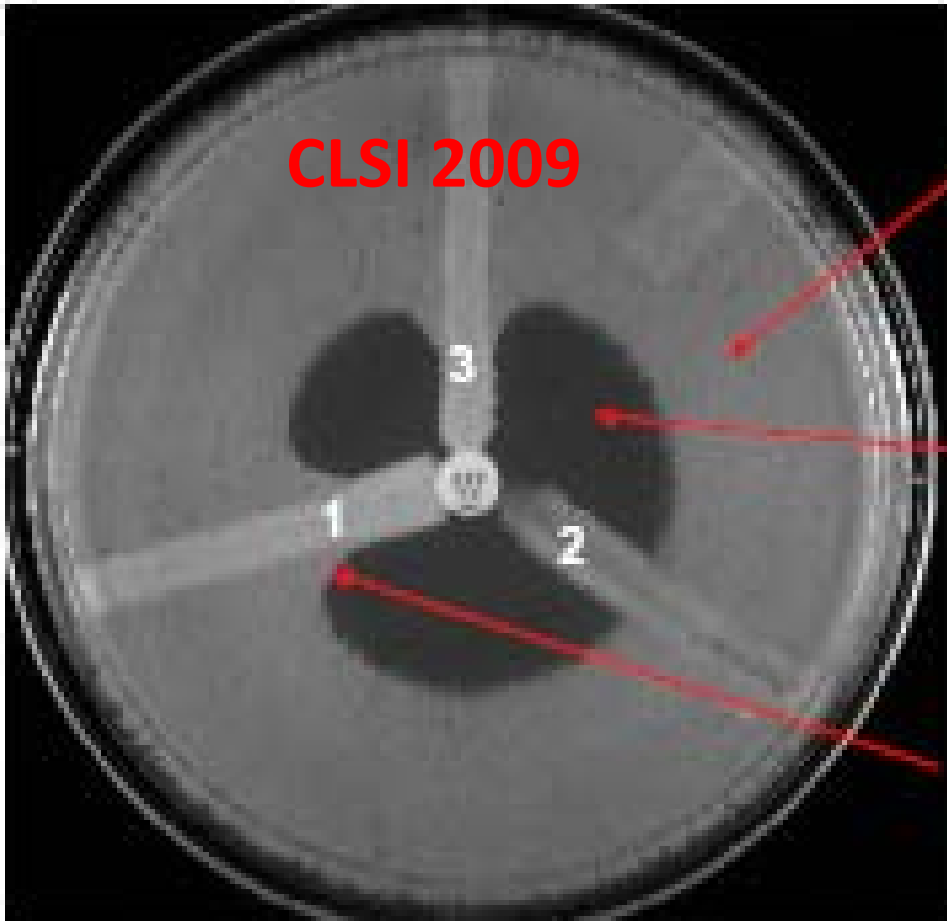
CLSI 2009: thử nghiệm phát hiện KPC

Sàng lọc bước đầu đo Dmm vòng vô khuẩn

Ertapenem (10 μ g) 19-21mm

Meropenem (10 μ g) 16-21mm

Thử nghiệm xác định



E. coli ATCC 25922 trải trên MHA ở nồng độ 1/10 độ đục chuẩn

Đường kính vòng vô khuẩn của Ertapenem đối với *E. coli* ATCC 25922

- 1: *K. pneumoniae* ATCC BAA-1705
- 2: *K. pneumoniae* ATCC BAA-1706
- 3: Chủng vi khuẩn thử nghiệm

Điều chỉnh của CLSI 2010

- Không cần thiết làm thử nghiệm phát hiện carbapenemase (thử nghiệm Hodge cải biến) cho điều trị, mà có thể làm thử nghiệm này cho kiểm soát nhiễm khuẩn khi có yêu cầu
- Điều chỉnh điểm gãy MIC của các kháng sinh: Doripenem, ertapenem, imipenem và meropenem

Điều chỉnh điểm gãy MIC ($\mu\text{g/ml}$)

Kháng sinh	CLSI M100-S19 (2009)			CLSI M100-S20 (2010)		
	S	I	R	S	I	R
Doripenem	-	-	-	≤ 1	2	≥ 4
Ertapenem	≤ 2	4	≥ 8	≤ 0.25	0.5	≥ 1
Imipenem	≤ 4	8	≥ 16	≤ 1	2	≥ 4
Meropenem	≤ 4	8	≥ 16	≤ 1	2	≥ 4

CLSI M100-S20 Supplement Spring 2010

XÉT NGHIỆM KỸ THUẬT CAO

Phụ trách: TS. BS. PHẠM HÙNG VÂN và ThS. PHẠM THÁI BÌNH

Xét nghiệm VI SINH LÂM SÀNG

Xét nghiệm khảo sát trực tiếp

Tìm BK trong đàm; Tìm bạch hầu trong quệt họng;
Tìm *C. neoformans* trong DNT; Tìm hồng cầu trong phân;
Tìm KST trong phân, trong quệt sinh dục...

Xét nghiệm nuôi cấy

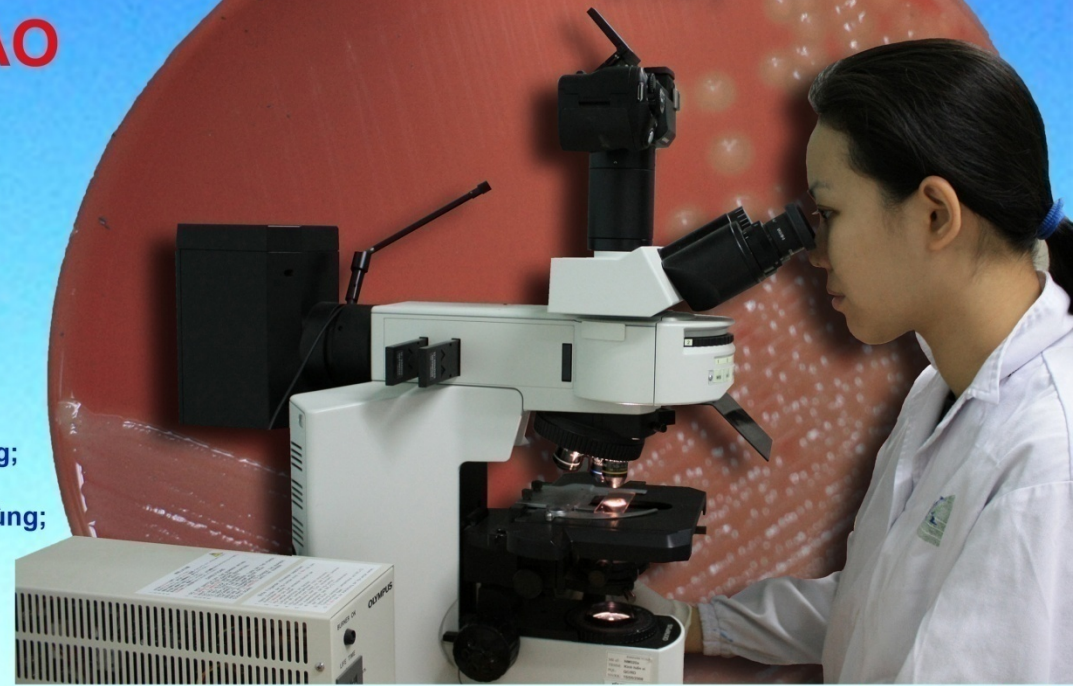
Cấy máu; Cấy phân; Cấy mù; Cấy dịch não tủy;
Cấy đàm và mẫu thử có đàm; Cấy đàm định lượng;
Cấy các mẫu thử mắt-tai-mũi-họng; Cấy nước tiểu định lượng;
Cấy các dịch cơ thể; Cấy mẫu thử sinh dục; Cấy kỵ khí;
Cấy tìm *H. pylori*; Cấy kiểm tra vi sinh phòng mổ, phòng vô trùng;
Cấy phát hiện các vi khuẩn ngộ độc thực phẩm...

Xét nghiệm kháng sinh đồ

Phương pháp khuếch tán (đĩa giấy);
Phương pháp tìm MIC (E-test, vi pha loãng);
Phương pháp tìm beta-lactamase, ESBL...

Phát hiện nhanh

Xác định cúm A, B trong quệt mũi, quệt họng;
Xác định Rotavirus trong phân;
Xác định liên cầu tiêu huyết nhóm A trong quệt họng...



*Phương pháp thực hiện đúng chuẩn mực quốc tế
Kết quả chính xác, nhanh chóng (kết quả cấy có trước 48 giờ)
Trả lời kèm các hình ảnh màu làm bằng chứng*