**CHỦ ĐỀ : CÁC NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG KHÁNG SINH**

**1. LỰA CHỌN KHÁNG SINH VÀ LIỀU LƯỢNG**

- Lựa chọn thuốc kháng sinh phụ thuộc hai yếu tố: người bệnh và vi khuẩn gây bệnh. Yếu tố liên quan đến người bệnh cần xem xét bao gồm: lứa tuổi, tiền sử dị ứng thuốc, chức năng gan - thận, tình trạng suy giảm miễn dịch, mức độ nặng của bệnh, bệnh mắc kèm, cơ địa dị ứng… Nếu là phụ nữ: cần lưu ý đối tượng phụ nữ có thai, đang cho con bú để cân nhắc lợi ích/nguy cơ. Về vi khuẩn: loại vi khuẩn, độ nhạy cảm với kháng sinh của vi khuẩn. Cần cập nhật tình hình kháng kháng sinh để có lựa chọn phù hợp. Cần lưu ý các biện pháp phối hợp để làm giảm mật độ vi khuẩn và tăng nồng độ kháng sinh tại ổ nhiễm khuẩn như làm sạch ổ mủ, dẫn lưu, loại bỏ tổ chức hoại tử… khi cần.

- Chính sách kê đơn kháng sinh nhằm giảm tỷ lệ phát sinh vi khuẩn kháng thuốc và đạt được tính kinh tế hợp lý trong điều trị. Với những kháng sinh mới, phổ rộng, chỉ định sẽ phải hạn chế cho những trường hợp có bằng chứng là các kháng sinh đang dùng đã bị kháng.

- Liều dùng của kháng sinh phụ thuộc nhiều yếu tố: tuổi người bệnh, cân nặng, chức năng gan - thận, mức độ nặng của bệnh. Do đặc điểm khác biệt về dược động học, liều lượng cho trẻ em, đặc biệt là trẻ sơ sinh và nhũ nhi có hướng dẫn riêng theo từng chuyên luận. Liều lượng trong các tài liệu hướng dẫn chỉ là gợi ý ban đầu. Không có liều chuẩn cho các trường hợp nhiễm khuẩn nặng. Kê đơn không đủ liều sẽ dẫn đến thất bại điều trị và tăng tỷ lệ vi khuẩn kháng thuốc. Ngược lại, với những kháng sinh có độc tính cao, phạm vi điều trị hẹp (ví dụ: các aminoglycosid, polypeptide), phải bảo đảm nồng độ thuốc trong máu theo khuyến cáo để tránh độc tính, do vậy, việc giám sát nồng độ thuốc trong máu nên được triển khai.

**2. SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG**

**-** Kháng sinh dự phòng (KSDP) là việc sử dụng kháng sinh trước khi xảy ra nhiễm khuẩn nhằm mục đích ngăn ngừa hiện tượng này.

- KSDP nhằm giảm tần xuất nhiễm khuẩn tại vị trí hoặc cơ quan được phẫu thuật, không dự phòng nhiễm khuẩn toàn thân hoặc vị trí cách xa nơi được phẫu thuật 10.

*a) Chỉ định sử dụng KSDP (Phụ lục 2, 3):*

- Phẫu thuật được chia làm 4 loại: Phẫu thuật sạch, phẫu thuật sạch - nhiễm, phẫu thuật nhiễm và phẫu thuật bẩn (theo phụ lục…).

- KSDP được chỉ định cho tất cả các can thiệp phẫu thuật thuộc phẫu thuật sạch - nhiễm.

- Trong phẫu thuật sạch, liệu pháp kháng sinh dự phòng nên áp dụng với một số can thiệp ngoại khoa nặng, có thể ảnh hưởng tới sự sống còn và/hoặc chức năng sống (phẫu thuật chỉnh hình, phẫu thuật tim và mạch máu, phẫu thuật thần kinh, phẫu thuật nhãn khoa)

- Phẫu thuật nhiễm và phẫu thuật bẩn: kháng sinh đóng vai trò trị liệu. KSDP không ngăn ngừa nhiễm khuẩn mà ngăn ngừa nhiễm khuẩn đã xảy ra không phát triển.

*b) Lựa chọn kháng sinh dự phòng:*

- Kháng sinh có phổ tác dụng phù hợp với các chủng vi khuẩn chính thường gây nhiễm khuẩn tại vết mổ cũng như tình trạng kháng thuốc tại địa phương, đặc biệt trong từng bệnh viện

- Kháng sinh ít hoặc không gây tác dụng phụ hay các phản ứng có hại, độc tính của thuốc càng ít càng tốt. Không sử dụng các kháng sinh có nguy cơ gây độc không dự đoán được và có mức độ gây độc nặng không phụ thuộc liều

(VD: kháng sinh nhóm Phenicol và Sunfamid gây giảm bạch cầu miễn dịch dị ứng, hội chứng Lyell).

- Kháng sinh không tương tác với các thuốc dùng để gây mê (VD polymyxin, aminosid).

- Kháng sinh ít có khả năng chọn lọc vi khuẩn đề kháng kháng sinh và thay đổi hệ vi khuẩn thường trú.

- Khả năng khuếch tán của kháng sinh trong mô tế bào phải cho phép đạt nồng độ thuốc cao hơn nồng kháng khuẩn tối thiểu của vi khuẩn gây nhiễm.

- Liệu pháp kháng sinh dự phòng có chi phí hợp lý, thấp hơn chi phí kháng sinh trị liệu lâm sàng.

*c) Liều kháng sinh dự phòng:* Liều KSDP tương đương liều điều trị mạnh nhất của kháng sinh đó (Phụ lục 2).

*d) Đường dùng thuốc*

- Đường tĩnh mạch: Thường được lựa chọn do nhanh đạt nồng độ thuốc trong máu và mô tế bào.

- Đường tiêm bắp: có thể sử dụng nhưng không đảm bảo về tốc độ hấp thu của thuốc và không ổn định

- Đường uống: Chỉ dùng khi chuẩn bị phẫu thuật trực tràng, đại tràng

- Đường tại chỗ: Hiệu quả thay đổi theo từng loại phẫu thuật (trong phẫu thuật thay khớp, sử dụng chất xi măng tẩm kháng sinh)

*e) Thời gian dùng thuốc*

- Thời gian sử dụng kháng sinh dự phòng nên trong vòng 60 phút trước khi tiến hành phẫu thuật và gần thời điểm rạch da.

- Cephalosporins tiêm tĩnh mạch trong 3 - 5 phút ngay trước thủ thuật và đạt nồng độ cần thiết ở da sau vài phút.

- Vancomycin và ciprofloxacin cần phải được dùng trước MỘT GIỜ và HOÀN THÀNH việc truyền trước khi bắt đầu rạch da.

- Clindamycin cần được truyền xong trước 10 - 20 phút.

- Gentamicin cần được dùng 1 liều duy nhất 5 mg/kg để tối đa hóa sự thấm vào mô và giảm thiểu độc tính. Nếu người bệnh lọc máu hoặc ClCr < 20 ml/phút, dùng liều 2 mg/kg.

- Đối với phẫu thuật mổ lấy thai, KSDP có thể dùng trước khi rạch da hoặc sau khi kẹp dây rốn để giảm biến chứng nhiễm khuẩn ở mẹ.

- Bổ sung liều trong thời gian phẫu thuật:

+ Trong phẫu thuật tim kéo dài hơn 4 giờ, cần bổ sung thêm một liều kháng sinh.

+ Trong trường hợp mất máu với thể tích trên 1500ml ở người lớn, và trên 25ml/kg ở trẻ em, nên bổ sung liều KSDP sau khi bổ sung dịch thay thế.

*g) Lưu ý khi sử dụng KSDP:*

- Không dùng kháng sinh để dự phòng cho các nhiễm khuẩn liên quan đến chăm sóc sau mổ và những nhiễm khuẩn xảy ra trong lúc mổ.

- Nguy cơ khi sử dụng KSDP:

+ Dị ứng thuốc.

+ Sốc phản vệ.

+ Tiêu chảy do kháng sinh.

+ Nhiễm khuẩn do vi khuẩn *Clostridium difficile.*

+ Vi khuẩn đề kháng kháng sinh.

+ Lây truyền vi khuẩn đa kháng.

**3. SỬ DỤNG KHÁNG SINH ĐIỀU TRỊ THEO KINH NGHIỆM**

- Điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm khi chưa có bằng chứng về vi khuẩn học do không có điều kiện nuôi cấy vi khuẩn (do không có Labo vi sinh, không thể lấy được bệnh phẩm), hoặc khi đã nuôi cấy mà không phát hiện được nhưng có bằng chứng lâm sàng rõ rệt về nhiễm khuẩn.

- Phác đồ sử dụng kháng sinh theo kinh nghiệm là lựa chọn kháng sinh có phổ hẹp nhất gần với hầu hết các tác nhân gây bệnh hoặc với các vi khuẩn nguy hiểm có thể gặp trong từng loại nhiễm khuẩn.

- Kháng sinh phải có khả năng đến được vị trí nhiễm khuẩn với nồng độ hiệu quả nhưng không gây độc.

- Trước khi bắt đầu điều trị, cố gắng lấy mẫu bệnh phẩm để phân lập vi khuẩn trong những trường hợp có thể để điều chỉnh lại kháng sinh phù hợp hơn.

- Nên áp dụng mọi biện pháp phát hiện nhanh vi khuẩn khi có thể (Xem *Chương II. Đại cương về vi khuẩn học*) để có được cơ sở đúng đắn trong lựa chọn kháng sinh ngay từ đầu.

- Nếu không có bằng chứng về vi khuẩn sau 48 giờ điều trị, cần đánh giá lại lâm sàng trước khi quyết định tiếp tục sử dụng kháng sinh.

- Cần thường xuyên cập nhật tình hình dịch tễ và độ nhạy cảm của vi khuẩn tại địa phương để lựa chọn được kháng sinh phù hợp.

**4. SỬ DỤNG KHÁNG SINH KHI CÓ BẰNG CHỨNG VI KHUẨN HỌC**

- Nếu có bằng chứng rõ ràng về vi khuẩn và kết quả của kháng sinh đồ, kháng sinh được lựa chọn là kháng sinh có hiệu quả cao nhất với độc tính thấp nhất và có phổ tác dụng hẹp nhất gần với các tác nhân gây bệnh được phát hiện.

- Ưu tiên sử dụng kháng sinh đơn độc.

- Phối hợp kháng sinh chỉ cần thiết nếu:

+ Chứng minh có nhiễm đồng thời nhiều loại vi khuẩn nên cần phối hợp mới đủ phổ tác dụng (đặc biệt những trường hợp nghi ngờ có vi khuẩn kỵ khí hoặc vi khuẩn nội bào).

+ Hoặc khi gặp vi khuẩn kháng thuốc mạnh, cần phối hợp để tăng thêm tác dụng.

+ Hoặc khi điều trị kéo dài, cần phối hợp để giảm nguy cơ kháng thuốc (ví dụ: điều trị lao, HIV…).

**5. LỰA CHỌN ĐƯỜNG ĐƯA THUỐC**

- Đường uống là đường dùng được ưu tiên vì tính tiện dụng, an toàn và giá thành rẻ. Cần lưu ý lựa chọn kháng sinh có sinh khả dụng cao và ít bị ảnh hưởng bởi thức ăn

- Sinh khả dụng từ 50% trở lên là tốt, từ 80% trở lên được coi là hấp thu đường uống tương tự đường tiêm. Những trường hợp này chỉ nên dùng đường tiêm khi không thể uống được. Việc chọn kháng sinh mà khả năng hấp thu ít bị ảnh hưởng bởi thức ăn sẽ bảo đảm được sự tuân thủ điều trị của người bệnh tốt hơn và khả năng điều trị thành công cao hơn.

- Đường tiêm chỉ được dùng trong những trường hợp sau:

+ Khi khả năng hấp thu qua đường tiêu hóa bị ảnh hưởng (do bệnh lý đường tiêu hóa, khó nuốt, nôn nhiều…).

+ Khi cần nồng độ kháng sinh trong máu cao, khó đạt được bằng đường uống: điều trị nhiễm khuẩn ở các tổ chức khó thấm thuốc (viêm màng não, màng trong tim, viêm xương khớp nặng…), nhiễm khuẩn trầm trọng và tiến triển nhanh.

Tuy nhiên, cần xem xét chuyển ngay sang đường uống khi có thể.

**Bảng I.8. Sinh khả dụng của một số kháng sinh đường uống**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kháng sinh** | **Sinh khả dụng (%)** | **Ảnh hưởng của thức ăn đến hấp thu** |
| Ampicilin  Amoxicilin | 40  90 | ↓  ± |
| Lincomycin  Clindamycin | 30  90 | ↓  ± |
| Erythromycin  Azithromycin | 50  40 | ↓  ± |
| Tetracyclin  Doxycyclin | 50  90 | ↓  ± |
| Pefloxacin  Ofloxacin | 90  80 | ↓  ± |

*Ghi chú:* ↓ *Giảm hấp thu*

± *Không ảnh hưởng hoặc ảnh hưởng không đáng kể*

**6. ĐỘ DÀI ĐỢT ĐIỀU TRỊ**

- Độ dài điều trị phụ thuộc vào tình trạng nhiễm khuẩn, vị trí nhiễm khuẩn và sức đề kháng của người bệnh. Các trường hợp nhiễm khuẩn nhẹ và trung bình thường đạt kết quả sau 7 - 10 ngày nhưng những trường hợp nhiễm khuẩn nặng, nhiễm khuẩn ở những tổ chức mà kháng sinh khó thâm nhập (màng tim, màng não, xương-khớp…), bệnh lao… thì đợt điều trị kéo dài hơn nhiều. Tuy nhiên, một số bệnh nhiễm khuẩn chỉ cần một đợt ngắn như nhiễm khuẩn tiết niệu - sinh dục chưa biến chứng (khoảng 3 ngày, thậm chí một liều duy nhất).

- Sự xuất hiện nhiều kháng sinh có thời gian bán thải kéo dài đã cho phép giảm được đáng kể số lần dùng thuốc trong đợt điều trị, làm dễ dàng hơn cho việc tuân thủ điều trị của người bệnh; ví dụ: dùng azithromycin chỉ cần một đợt 3 - 5 ngày, thậm chí một liều duy nhất.

- Không nên điều trị kéo dài để tránh kháng thuốc, tăng tỷ kệ xuất hiện tác dụng không mong muốn và tăng chi phí điều trị.

**7. LƯU Ý TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN VÀ ĐỘC TÍNH KHI SỬ DỤNG KHÁNG SINH**

- Tất cả các kháng sinh đều có thể gây ra tác dụng không mong muốn (ADR), do đó cần cân nhắc nguy cơ/lợi ích trước khi quyết định kê đơn. Mặc dù đa số trường hợp ADR sẽ tự khỏi khi ngừng thuốc nhưng nhiều trường hợp hậu quả rất trầm trọng, ví dụ khi gặp hội chứng Stevens - Johnson, Lyell… ADR nghiêm trọng có thể dẫn tới tử vong ngay là sốc phản vệ. Các loại phản ứng quá mẫn thường liên quan đến tiền sử dùng kháng sinh ở người bệnh, do đó phải khai thác tiền sử dị ứng, tiền sử dùng thuốc ở người bệnh trước khi kê đơn và phải luôn sẵn sàng các phương tiện chống sốc khi sử dụng kháng sinh.

- Gan và thận là 2 cơ quan chính thải trừ thuốc, do đó sự suy giảm chức năng những cơ quan này dẫn đến giảm khả năng thải trừ kháng sinh, kéo dài thời gian lưu của thuốc trong cơ thể, làm tăng nồng độ dẫn đến tăng độc tính. Do đó phải thận trọng khi kê đơn kháng sinh cho người cao tuổi, người suy giảm chức năng gan - thận vì tỷ lệ gặp ADR và độc tính cao hơn người bình thường.

- Vị trí bài xuất chính chỉ nơi kháng sinh đi qua ở dạng còn hoạt tính. Từ Bảng I.9 cho thấy hai kháng sinh có thể ở cùng một nhóm nhưng đặc tính dược động học không giống nhau. Đặc điểm này giúp cho việc lựa chọn kháng sinh theo cơ địa người bệnh.

- Cần hiệu chỉnh lại liều lượng và/hoặc khoảng cách đưa thuốc theo chức năng gan - thận để tránh tăng nồng độ quá mức cho phép với những kháng sinh có độc tính cao trên gan và/hoặc thận.

- Với người bệnh suy thận, phải đánh giá chức năng thận theo độ thanh thải creatinin và mức liều tương ứng sẽ được ghi ở mục *“Liều dùng cho người bệnh suy thận”.*

- Với người bệnh suy gan, không có thông số hiệu chỉnh như với người bệnh suy thận mà phải tuân theo hướng dẫn của nhà sản xuất, thường là căn cứ vào mức độ suy gan theo phân loại Child-Pugh.

**Bảng I.9. Cơ quan bài xuất chính của một số kháng sinh**

|  |  |
| --- | --- |
| **Kháng sinh** | **Vị trí bài xuất chính** |
| Cefotaxim  Cefoperazol | Thận  Gan |
| Lincomycin  Clindamycin | Gan  Gan |
| Erythromycin  Azithromycin | Gan  Gan |
| Tetracyclin  Doxycyclin | Thận  Gan |
| Pefloxacin  Ofloxacin | Gan  Thận |

Những nội dung chính trong các nguyên tắc trên được tóm tắt thành nguyên tắc MINDME (Bảng I.10).

**Bảng I.10. Nguyên tắc MINDME trong sử dụng kháng sinh**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **M** | Microbiology guides wherever possible | Theo chỉ dẫn vi khuẩn học bất kỳ khi nào có thể |
| **I** | Indication should be evidence-based | Chỉ định phải căn cứ trên bằng chứng |
| **N** | Narrowest spectrum required | Lựa chọn phổ hẹp nhất cần thiết |
| **D** | Dosage appropriate to the site and type of infection | Liều lượng phù hợp với loại nhiễm khuẩn và vị trí nhiễm khuẩn |
| **M** | Minimum duration of therapy | Thời gian điều trị tối thiểu cho hiệu quả |
| **E** | Ensure monotherapy in most situation | Bảo đảm đơn trị liệu trong hầu hết các trường hợp |

**KẾT LUẬN**

Để điều trị thành công nhiễm khuẩn phụ thuộc nhiều yếu tố, bao gồm tình trạng bệnh lý, vị trí nhiễm khuẩn và sức đề kháng của người bệnh. Các kiến thức về phân loại kháng sinh, về PK/PD sẽ giúp cho việc lựa chọn kháng sinh và xác định lại chế độ liều tối ưu cho từng nhóm kháng sinh, là cơ sở để thực hiện các nguyên tắc sử dụng kháng sinh hợp lý. Đây cũng là những nội dung quan trọng đối với mỗi thầy thuốc để bảo đảm hiệu quả - an toàn - kinh tế và giảm tỷ lệ kháng kháng sinh trong điều trị.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Antibiotic Expert Group (2010), *Principles of antimicrobial use, in: Therapeutic Guidelines: Antibiotic*, Melbourne (pp. 1 - 28).

2. Andes D., Craig W. A. (2002), *Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: A critical review*. Int J Antimicrob Agents,19(4): pp 261-268.

3. Bergman S. J., et al.(2007), *Pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects of antibiotic use in high-risk populations*, Infect Dis Clin North Am, pp 821-846.

4. Bennett P. N., Brown M. J. (2003), *Antibacterial drugs*, Churchil Livingstone

5. British National Formulary 64th (2012), *Chapter 5. Infection - Antibacterial Drugs*, Royal Pharmaceutical Society.

6. Goodman & Gilman's Pharmacology (2011), *General Principles of Antimicrobial Therapy*, The McGraw-Hill Companies.

7. Jacobs M. R.(2001), *Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters*, Clin Microbiol Infect, 7(11) 589-596.

8. Lampiris H.W, Maddix D.S (2009), *Clinical Use of Antimicrobial Agents, in:Basic & Clinical Pharmacology* (Bertram G. K. Masters S. B., Trevor A.J.), The McGraw-Hill Companies.

9. Nightingale C.H, et al.(2007), *Antimicrobial Pharmacodynamics in Theory and Clinical Practice*, Informa healthcare, New York.

10. Eugénie Bergogne-Bérézin Pierre Dellamonica; (2004), *Antibiothérapie en practique clinique*.

11. Network Scottish Intercollegiate Guidelines, *Antibiotic prophylaxis in surgery*. 2014

# 12. Quyết định 708/QĐ-BYT của Bộ Y tế về việc ban hành Tài liệu chuyên môn Hướng dẫn sử dụng kháng sinh