

mạng của người bệnh nên cần phải ngừng sử dụng. Đối với các thuốc kinh điển (như phenytoin, carbamazepin, phenobarbital) và lamotrigin (khi dùng kèm valproat), thường gặp các hội chứng quá mẫn gây sốt, phát ban ngoài da, đau khớp, sưng hạch và nếu không ngừng thuốc, có thể tiến triển sang suy gan - thận hoặc hội chứng Stevens-Johnson hay hội chứng Lyell. Các phản ứng nặng khác bao gồm viêm gan miễn dịch - dị ứng (đối với felbammat, phenytoin, carbamazepin, valproat) và bất sản tủy không hồi phục (với felbammat, carbamazepin). Ở một số người bệnh đã có tiền sử loạn thần, vigabatrin có thể gây loạn thần cấp tính. Rất hiếm gặp viêm tụy do valproat cũng như giảm tiêu cầu thường không rõ triệu chứng. Topiramamat cũng có khi gây glôcôm góc hẹp thứ phát.

Các phản ứng không đặc trưng, tùy thuộc vào liều lượng thuốc và thời gian sử dụng, có thể xuất hiện sớm, muộn hoặc lặn lẽ. Các thuốc đã biết như phenobarbital, phenytoin, primidon, benzodiazepin thường ảnh hưởng tới chức năng nhận thức và khả năng rèn tập. Phenytoin có thể gây teo tiểu não. Vigabatrin dùng lâu dài có thể gây hẹp thị trường đồng tâm.

Ngoài ra một số tác dụng không mong muốn khác tùy thuộc vào liều lượng và thời gian sử dụng bao gồm: Hội chứng tiền đình - tiểu não khi quá liều phenytoin hoặc khi tăng quá nhanh liều carbamazepin; hạ natri huyết do oxcarbazepin; bệnh não lú lẫn do tiagabin; thèm ăn nhiều do valproat và vigabatrin; chán ăn do felbammat và topiramamat; ảnh hưởng tới thẩm mỹ khi điều trị lâu dài (phenytoin và phenobarbital); đau khớp muộn do phenobarbital.

Một số vấn đề liên quan đến điều trị

Thời kỳ mang thai

Tương tác giữa thai nghén và động kinh là một vấn đề phức tạp và được bàn luận nhiều. Ở phụ nữ mang thai, người ta nhận thấy 1/4 số trường hợp, tần số cơn động kinh có xu hướng tăng lên lúc đầu, lúc cuối thai kỳ và ngay sau khi sinh con. Ngoài các nguy cơ đối với thai phụ, các cơn động kinh có thể gây thiếu oxy nhất thời cho thai nhi và gây đẻ non.

Ở người phụ nữ động kinh có thai khi đang điều trị, có thể xem xét sử dụng liều thuốc tối thiểu để ngừa cơn động kinh bằng cách nếu có thể sẽ chuyển đa trị liệu sang đơn trị liệu và nên cho dùng loại thuốc giải phóng kéo dài, theo dõi nồng độ huyết tương của thuốc. Mặt khác có thể tăng số lần uống thuốc trong ngày. Nếu gia đình có tiền sử gai đôi cột sống, nên tránh dùng valproat và carbamazepin. Người bệnh cũng nên dùng bổ sung acid folic khoảng hai tháng trước khi thụ thai, mỗi ngày 10 mg. Để đề phòng hội chứng chảy máu ở trẻ sơ sinh bị phơi nhiễm với các thuốc gây cảm ứng men (phenobarbital, phenytoin, carbamazepin, primidon) có thể cho thêm mỗi ngày 10 mg vitamin K bắt đầu từ tuần thụ thai thứ 36. Đồng thời phải cho dùng đều đặn thuốc kháng động kinh cho tới ngày sinh con.

Thời kỳ cho con bú

Các thuốc kháng động kinh nói chung đều được phân bố vào sữa mẹ, tuy nhiên nồng độ thuốc thường thấp hơn so với nồng độ thuốc trong huyết tương người mẹ. Như vậy trẻ nhỏ bú sữa mẹ được cho là an toàn đối với các thuốc kháng động kinh khi người mẹ dùng liều thông thường. Các thuốc như carbamazepin, ethosuximid, phenytoin, valproat thường có thể dùng khi phụ nữ cho con bú. Cần thận trọng đối với phenobarbital và primidon vì các tác dụng không mong muốn. Hiện chưa có nhiều tài liệu về các thuốc kháng động kinh mới liên quan đến vấn đề trẻ bú sữa mẹ.

Giảm liều thuốc và ngừng điều trị

Điều trị động kinh thời gian lâu dài cần được lượng giá định kỳ. Khi người bệnh được ổn định đã lâu, có thể xem xét giảm bớt số lượng các thuốc phối hợp trong đa trị liệu. Thông thường trước tiên

có thể giảm hoặc bỏ bớt loại thuốc có hiệu lực thấp nhất, nhất là khi đang kết hợp trên hai loại kháng động kinh. Điều quan trọng là việc thay đổi liều lượng thuốc phải hết sức thận trọng, từng bước và kéo dài trong nhiều tuần.

Đối với trường hợp người bệnh đã không có cơn động kinh từ 2 - 5 năm, có thể cân nhắc việc giảm dần rồi ngừng điều trị. Việc giảm dần liều có thể kéo dài từ 6 đến 18 tháng, đồng thời với việc tiếp tục theo dõi lâm sàng và hình ảnh điện não.

Kết luận

Tiêu chuẩn chủ yếu của hiệu quả điều trị là kiểm soát được tối ưu các cơn động kinh. Trên nguyên tắc, thầy thuốc điều trị phải theo dõi diễn biến lâm sàng trong quá trình người bệnh được dùng thuốc kháng động kinh. Ngoài việc kiểm tra lâm sàng và điện não đồ, cần theo dõi thường quy các xét nghiệm sinh học, đặc biệt chú ý tới các thông số gan, thận và các chỉ số huyết học. Ở một số trung tâm y tế chuyên khoa có trang thiết bị phù hợp, có thể tiến hành định lượng thuốc kháng động kinh trong huyết tương vài tuần sau khi bắt đầu dùng thuốc và sau đó mỗi năm từ 1 - 2 lần.

Cập nhật lần cuối: 2019.

SỬ DỤNG HỢP LÝ KHÁNG SINH

1. Nguyên tắc sử dụng kháng sinh trong điều trị bệnh lý nhiễm khuẩn

Kháng sinh trong phạm vi chuyên luận này bao gồm tất cả các chất có tác dụng trên vi khuẩn gây bệnh có nguồn gốc tự nhiên hay tổng hợp hoặc bán tổng hợp, có tác dụng kim khuẩn hoặc kháng khuẩn. Chỉ sử dụng kháng sinh trong trường hợp nghi ngờ hoặc đã xác định căn nguyên gây bệnh là vi khuẩn. Việc sử dụng rộng rãi kháng sinh góp phần dẫn đến sự xuất hiện các chủng vi khuẩn kháng thuốc đang tràn lan hiện nay, ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị của bệnh nhân và đặt gánh nặng lên mỗi cá nhân, gia đình và xã hội. Để hạn chế tình trạng này và để tăng cường việc sử dụng kháng sinh hợp lý và an toàn trong điều trị các bệnh lý nhiễm khuẩn, cần rà soát toàn bộ yếu tố liên quan đến tác nhân gây bệnh (loại vi khuẩn, mức độ đề kháng), đặc điểm bệnh nhân (tiền sử dị ứng hoặc các phản ứng có hại khác, tuổi bệnh nhân, mang thai, các rối loạn chuyển hóa, chức năng gan, thận, bệnh mắc kèm và thuốc dùng đồng thời) và bản thân kháng sinh (dữ liệu dược động học/dược lực học, khả năng xâm nhập của thuốc vào cơ quan đích) trong quá trình kê đơn. Trong đó, những vấn đề sau cần được đặc biệt chú ý để tối ưu hóa việc sử dụng kháng sinh:

1.1. Lựa chọn kháng sinh dựa trên căn nguyên gây bệnh và nguy cơ kháng thuốc

Việc lựa chọn kháng sinh đầu tiên phụ thuộc vào vi khuẩn gây bệnh và nguy cơ kháng thuốc. Tuy nhiên, việc điều trị thường cần bắt đầu trước khi có kết quả vi sinh nên phác đồ điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm cần có phổ kháng khuẩn bao phủ được các vi khuẩn nghi ngờ là nguyên nhân gây bệnh. Bên cạnh loại kháng sinh, mức độ nhạy cảm của kháng sinh với vi khuẩn cũng cho phép dự đoán hiệu quả của kháng sinh trong huyết thanh hoặc các cơ quan, tổ chức cơ thể được tưới máu tốt. Tuy nhiên, cũng cần lưu ý, thử độ nhạy cảm *in vitro*, hay gọi tắt là kháng sinh đồ, không luôn luôn tiên đoán được hiệu quả của kháng sinh trên lâm sàng.

Đề kháng kháng sinh được chia làm hai loại: đề kháng tự nhiên và đề kháng mắc phải. Đề kháng tự nhiên là những trường hợp bản thân kháng sinh có phổ kháng khuẩn không bao phủ được vi khuẩn gây bệnh. Đề kháng mắc phải là những trường hợp vi khuẩn trước đây nhạy cảm với kháng sinh nhưng hiện không còn nhạy cảm.

Đề kháng mắc phải không phải đặc thù chung của cả nhóm kháng sinh và thường chỉ liên quan đến 1 - 2 chủng vi khuẩn cụ thể. Tình trạng vi khuẩn gây bệnh và đề kháng kháng sinh lại thay đổi theo thời gian và khác nhau giữa các cơ sở điều trị, vì vậy, cần thường xuyên cập nhật dữ liệu này để có cơ sở lựa chọn kháng sinh phù hợp.

1.2. Lựa chọn kháng sinh dựa trên khả năng xâm nhập vào cơ quan đích

Kháng sinh mà vi khuẩn nhạy cảm có nên chỉ định hay không còn tùy thuộc vào nhiều yếu tố, trong đó có khả năng thấm của kháng sinh tại cơ quan đích. Kháng sinh cần đến được và đạt được nồng độ tại vị trí nhiễm trùng đủ để giết chết hoặc ức chế vi khuẩn gây bệnh. Khả năng này phụ thuộc vào đặc điểm của kháng sinh (ví dụ: tính tan trong lipid, kích thước phân tử thuốc) và đặc điểm của mô đích (ví dụ: tưới máu tại mô đích, có hoặc không có tình trạng viêm).

Đối với nhiễm khuẩn cấp, khả năng xâm nhập của kháng sinh vào cơ quan đích không phải là một vấn đề quá quan trọng do trong các trường hợp này, khả năng thấm của vi mạch được tăng lên nhờ việc giải phóng các chất trung gian hóa học gây phản ứng viêm tại chỗ. Ngược lại, đối với nhiễm khuẩn mạn và nhiễm khuẩn gây ra bởi tác nhân nội bào, cần quan tâm đến đặc điểm hóa học của kháng sinh (có độ hòa tan trong lipid cao, kích thước phân tử nhỏ) để dự đoán khả năng thấm vào mô cơ thể đích.

Tầm quan trọng của khả năng xâm nhập của kháng sinh vào cơ quan đích cũng thay đổi theo vị trí nhiễm khuẩn. Trong đó, vai trò của yếu tố này đã được chứng minh khá rõ ràng với cơ quan đích là hệ thần kinh trung ương. Khả năng xâm nhập của kháng sinh qua hàng rào máu não có liên quan đến hiệu quả của kháng sinh trên lâm sàng. Các kháng sinh không đạt được nồng độ có ý nghĩa điều trị trong dịch não tủy thường được khuyến cáo tránh dùng hoặc được bơm trực tiếp vào dịch não tủy khi điều trị viêm màng não. Ngoài máu, kháng sinh có thể đạt nồng độ có ý nghĩa lâm sàng để điều trị trong dịch bao hoạt dịch khớp, dịch ổ bụng và nước tiểu.

Kháng sinh cũng không có khả năng tiêu diệt vi khuẩn tại các vị trí khó xâm nhập hoặc giảm tưới máu như với các ổ áp-xe, cần làm sạch ổ mủ, dẫn lưu, loại bỏ tổ chức hoại tử để điều trị nhiễm khuẩn. Các vật liệu cấy ghép ngoại lai cũng ảnh hưởng đáng kể đến hoạt tính của kháng sinh và thường cần được loại bỏ để điều trị nhiễm khuẩn do trong các trường hợp này, vi khuẩn thường sinh ra màng biofilm bám trên bề mặt nhựa/kim loại để sống sót ngay cả khi có sự hiện diện của kháng sinh.

1.3. Lựa chọn kháng sinh dựa trên cân nhắc về độ an toàn

Tương tự như tất cả các thuốc khác, kháng sinh cũng có thể gây ra các tác dụng không mong muốn. Ước tính có khoảng 5% bệnh nhân nội trú gặp phản ứng có hại dẫn đến kéo dài thời gian nằm viện hoặc tăng chi phí trong quá trình điều trị bằng kháng sinh. Vì vậy, cần cân nhắc nguy cơ/lợi ích trước khi kê đơn kháng sinh, nhất là những kháng sinh dự trữ có độc tính cao cần giám sát chặt chẽ. Các phản ứng quá mẫn có thể liên quan đến tiền sử dị ứng của bệnh nhân. Do đó, khai thác tiền sử dị ứng, tiền sử dùng thuốc và sẵn sàng các phương tiện chống sốc đóng vai trò quan trọng trong việc đảm bảo an toàn cho bệnh nhân khi sử dụng kháng sinh.

1.4. Hiệu chỉnh liều kháng sinh dựa trên chức năng gan, thận của bệnh nhân

Phần lớn kháng sinh được thải trừ khỏi cơ thể qua thận, vì vậy, ở bệnh nhân suy thận, liều dùng của kháng sinh không được hiệu chỉnh phù hợp có thể làm tăng nồng độ thuốc trong huyết thanh đến mức gây độc tính. Nồng độ quá cao của penicilin G hoặc imipenem trong huyết thanh có thể dẫn tới tình trạng tăng hoạt thần kinh cơ, rung giật cơ, động kinh, thậm chí hôn mê. Các phản ứng có hại này cũng có thể xảy ra với các kháng sinh beta-lactam khác ở mức liều

độc. Nồng độ của các kháng sinh aminoglycosid trong huyết thanh tăng lên dẫn đến tổn thương dây thần kinh số VIII (tiền đình - ốc tai). Nồng độ quá cao của một số kháng sinh aminoglycosid hoặc polymyxin cũng có thể gây ức chế hô hấp, thậm chí tử vong. Trong các trường hợp này, có thể phòng tránh hoặc giảm thiểu đáng kể độc tính bằng cách hiệu chỉnh liều dùng của kháng sinh phù hợp ở bệnh nhân có suy thận. Việc hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận thường dựa trên ước tính độ thanh thải creatinin được tính toán từ các công thức khác nhau. Hiệu chỉnh liều đặc biệt quan trọng đối với các kháng sinh có cửa sổ điều trị hẹp và ở bệnh nhân đang sử dụng đồng thời các thuốc khác gây độc trên thận hoặc đang mắc kèm bệnh lý thận. Ở bệnh nhân suy thận, ngoài cách hiệu chỉnh liều phù hợp, cũng có thể cân nhắc lựa chọn kháng sinh khác có phổ kháng khuẩn tương tự nhưng thải trừ qua gan.

Khác biệt với suy thận, việc hiệu chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan vẫn là một vấn đề còn nhiều tranh cãi do hiện không có một chỉ số nào để lượng giá phù hợp chức năng gan. Trong thực tế, liều dùng của kháng sinh sẽ được cân nhắc dựa trên đánh giá lâm sàng mức độ nặng của bệnh lý gan. Thông thường, không cần hiệu chỉnh liều trong trường hợp suy gan nhẹ đến trung bình và thường chỉ được áp dụng đối với các trường hợp suy gan nặng. Nhìn chung, đối với các bệnh nhân có bệnh lý gan nặng trên lâm sàng, có thể cân nhắc giảm 50% tổng liều hàng ngày đối với kháng sinh thải trừ qua gan hoặc cân nhắc lựa chọn kháng sinh khác được thải trừ qua thận với phổ kháng khuẩn tương tự.

Đối với bệnh nhân suy thận và suy gan đồng thời, hiện không có hướng dẫn cụ thể nào về hiệu chỉnh liều. Nếu tình trạng suy thận nặng hơn suy gan, có thể lựa chọn kháng sinh thải trừ qua gan và giảm 50% tổng liều hàng ngày của kháng sinh này. Ngược lại, nếu tình trạng suy gan nặng hơn suy thận, có thể lựa chọn kháng sinh thải trừ qua thận và hiệu chỉnh liều kháng sinh theo chức năng thận của bệnh nhân.

1.5. Tối ưu hóa chế độ liều kháng sinh dựa trên đặc điểm dược động học/dược lực học

Tối ưu hóa chế độ liều kháng sinh dựa trên đặc điểm dược động học/dược lực học (PK/PD) góp phần tăng hiệu quả điều trị, giảm nguy cơ kháng thuốc và góp phần làm giảm độc tính của thuốc. Dựa vào các đặc điểm PK/PD, các kháng sinh được chia làm ba nhóm: nhóm phụ thuộc thời gian, phụ thuộc nồng độ và phụ thuộc tổng lượng thuốc vào cơ thể.

Nhóm phụ thuộc thời gian có thông số PK/PD đặc trưng là tỷ lệ % giữa thời gian kháng sinh có nồng độ trong huyết thanh vượt quá giá trị MIC so với khoảng thời gian đưa liều (viết tắt là %T > MIC). Kháng sinh beta-lactam là đại diện điển hình của nhóm này, với đích PK/PD gợi ý là T > MIC cần đạt trên 40 - 70%. Trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng gây ra bởi vi khuẩn kháng thuốc, ngưỡng này thậm chí cần đạt đến 100% để đảm bảo hiệu lực. Để tối ưu hóa chế độ liều, có thể tăng tần suất đưa liều, kéo dài thời gian truyền hoặc truyền liên tục các kháng sinh beta-lactam như piperacilin/tazobactam, carbapenem hoặc ceftazidim để tăng tối đa thời gian thuốc có nồng độ diệt khuẩn hiệu quả, từ đó, tăng hiệu quả điều trị.

Nhóm phụ thuộc nồng độ có thông số PK/PD đặc trưng là tỷ lệ giữa nồng độ tối đa của thuốc trong huyết thanh so với giá trị MIC (viết tắt là C_{max}/MIC). Aminoglycosid thuộc nhóm phụ thuộc nồng độ, với thời gian hậu kháng sinh kéo dài. Thông số PK/PD đặc trưng của nhóm aminoglycosid là C_{peak}/MIC với đích dự kiến là 8 - 10. Để tối ưu hóa chế độ liều, có thể sử dụng kháng sinh aminoglycosid với liều cao tối đa có hiệu quả và chưa xuất hiện độc tính. Nhiều nghiên cứu gần đây đã cho thấy chế độ liều aminoglycosid 1 lần/ngày có hiệu quả tương đương hoặc thậm chí hiệu quả hơn so với

chế độ liều nhiều lần với cùng tổng liều. Chế độ liều 1 lần/ngày còn làm giảm nồng độ đáy của kháng sinh trong huyết thanh nên còn giúp giảm độc tính, vì vậy, ưu thế hơn về mặt an toàn.

Nhóm phụ thuộc tổng lượng thuốc vào cơ thể có thông số PK/PD đặc trưng là tỷ lệ giữa tổng lượng thuốc trong cơ thể trong 24 giờ (tính bằng diện tích dưới đường cong biểu diễn biến thiên nồng độ thuốc trong huyết thanh theo thời gian - AUC_{0-24}) so với giá trị MIC (viết tắt là AUC_{0-24}/MIC). Kháng sinh fluoroquinolon là đại diện của nhóm này, với đích dự kiến là AUC_{0-24}/MIC cần đạt > 100 - 125 đối với nhiễm khuẩn Gram âm và > 30 đối với nhiễm khuẩn Gram dương. Để tối ưu hóa chế độ liều, cũng có thể tăng liều để tăng thời gian tiếp xúc của vi khuẩn với kháng sinh trong 24 giờ, từ đó, tăng tác dụng diệt khuẩn nhanh. Tuy nhiên, do liều cao của các kháng sinh fluoroquinolon có liên quan đến nguy cơ tăng tác dụng bất lợi nên cần cân nhắc sử dụng ở mức liều cao nhất có hiệu quả nhưng chưa gây ra độc tính trên bệnh nhân.

1.6. Lựa chọn đường dùng kháng sinh phù hợp và chuyển đổi kháng sinh đường tĩnh mạch sang đường uống

Đường dùng phù hợp giúp tối đa hóa hiệu quả điều trị của kháng sinh. Thông thường, đường uống được sử dụng cho các trường hợp nhiễm khuẩn nhẹ và có thể điều trị ngoại trú. Đường tiêm truyền thường được sử dụng khi thuốc kém hấp thu qua đường tiêu hóa, bệnh nhân không thể uống được và trong các trường hợp nhiễm khuẩn nặng cần nồng độ thuốc trong huyết thanh cao hơn so với khi dùng theo đường uống. Trong trường hợp nhiễm khuẩn đe dọa tính mạng, đặc biệt khi có sốc, nên ưu tiên sử dụng đường tĩnh mạch. Sử dụng theo đường tĩnh mạch giúp đưa liều kháng sinh cần thiết vào cơ thể bệnh nhân khi việc hấp thu thuốc qua các đường dùng khác bị suy giảm do tình trạng rối loạn huyết động hoặc bị ảnh hưởng bởi các yếu tố tại mô bị tổn thương. Sử dụng theo đường tĩnh mạch cũng cho phép sử dụng được liều lớn kháng sinh khi cần có nồng độ cao của kháng sinh trong huyết thanh để điều trị các nhiễm khuẩn nặng.

Bệnh nhân điều trị nội trú thường được bắt đầu điều trị bằng phác đồ kháng sinh đường tĩnh mạch nhưng sau đó có thể chuyển đổi sang các kháng sinh đường uống tương đương sau khi có cải thiện về mặt lâm sàng hoặc giảm sốt. Chuyển đổi đường tĩnh mạch sang đường uống giúp giảm chi phí điều trị, giảm thời gian nằm viện, giảm thiểu nguy cơ nhiễm trùng liên quan tới sử dụng thuốc qua đường tĩnh mạch và dễ sử dụng hơn cho bệnh nhân. Khi chuyển đổi từ đường tĩnh mạch sang đường uống, kháng sinh đường uống được lựa chọn cần có phổ kháng khuẩn/hoạt tính tương tự trên các vi khuẩn nghi ngờ/đã xác định gây bệnh, đồng thời, cần có khả năng đạt nồng độ trong huyết thanh và mô tương tự với đường tĩnh mạch. Một số kháng sinh hoàn toàn phù hợp để chuyển đổi từ đường tĩnh mạch sang đường uống hoặc điều trị hoàn toàn bằng đường uống bao gồm: doxycyclin, minocyclin, clindamycin, metronidazol, cloramphenicol, amoxicilin, sulfamethoxazol/trimethoprim, kháng sinh nhóm quinolon và linezolid.

1.7. Cân nhắc nguy cơ - lợi ích khi phối hợp kháng sinh

Phối hợp kháng sinh thường được áp dụng để mở rộng phổ kháng khuẩn trong điều trị kinh nghiệm, tạo ra tác dụng hiệp đồng hoặc tác dụng cộng chống lại vi khuẩn gây bệnh và phòng ngừa đề kháng. Phối hợp kháng sinh thường được sử dụng cho các bệnh nhân có bệnh nặng chưa rõ căn nguyên và cần phác đồ kháng sinh phổ rộng để bao phủ các vi khuẩn nghi ngờ gây bệnh, ví dụ trong điều trị nhiễm khuẩn huyết, cần điều trị bằng phác đồ kháng sinh phổ rộng thích hợp trong thời gian nhanh nhất giúp tăng hiệu quả lâm sàng cho bệnh nhân. Phác đồ phối hợp kháng sinh cũng được cân nhắc trong trường hợp nhiễm khuẩn gây ra bởi nhiều loại vi khuẩn khác nhau như nhiễm trùng ổ bụng, vùng chậu và nhiễm

khẩn bàn chân do đáí tháo đường có nguyên nhân do hỗn hợp vi khuẩn hiếu khí và kỵ khí. Các trường hợp phối hợp kháng sinh để tạo tác dụng hiệp đồng đã chứng minh được lợi ích trong điều trị nhiễm khuẩn Gram âm đa kháng (*Pseudomonas aeruginosa* hoặc *Acinetobacter* spp...); phối hợp sulfamethazol và trimethoprim hoặc phối hợp penicilin với một chất ức chế beta-lactamase giúp penicilin không bị phân hủy và phát huy tác dụng. Hiệu quả của việc kết hợp kháng sinh giúp giảm đề kháng được ghi nhận rõ ràng trong điều trị lao. Mặc dù vậy, phác đồ phối hợp kháng sinh cũng có những mặt hạn chế nhất định như tăng chi phí điều trị, các kháng sinh có thể đối kháng lẫn nhau và có nguy cơ bội nhiễm. Hơn nữa, phối hợp kháng sinh khi không thực sự cần thiết không những không có thêm lợi ích mà còn làm tăng nguy cơ xuất hiện các phản ứng quá mẫn và độc tính.

2. Nguyên tắc sử dụng kháng sinh trong dự phòng nhiễm khuẩn

Khác với kháng sinh điều trị, kháng sinh dự phòng được sử dụng trước khi phơi nhiễm với vi khuẩn trong phẫu thuật nhằm ngăn ngừa các biến chứng nhiễm khuẩn có thể xảy ra. Kháng sinh dự phòng đã được chứng minh là một trong những biện pháp tối ưu giúp phòng ngừa nhiễm khuẩn vết mổ, khi được lựa chọn phù hợp với tác nhân gây nhiễm khuẩn vết mổ, được sử dụng với liều, thời điểm và thời gian phù hợp. Vì vậy, để đảm bảo hiệu quả, việc sử dụng kháng sinh dự phòng cần cân nhắc đến các yếu tố sau.

2.1. Lựa chọn kháng sinh theo căn nguyên vi khuẩn thường gặp gây nhiễm khuẩn vết mổ

Việc lựa chọn kháng sinh dự phòng cần căn cứ trên các tác nhân gây nhiễm khuẩn vết mổ thường gặp nhất tại bệnh viện, tương ứng đối với phẫu thuật được thực hiện. Bên cạnh đó, cũng cần xem xét đến dữ liệu an toàn của thuốc và tiền sử dị ứng thuốc của bệnh nhân để lựa chọn kháng sinh phù hợp.

2.2. Lựa chọn liều dùng và thời điểm đưa liều kháng sinh dự phòng phù hợp

Trong phần lớn phẫu thuật, kháng sinh dự phòng được khuyến cáo dùng đường tĩnh mạch do khi sử dụng qua đường này, thuốc được hấp thu nhanh vào trong máu và vị trí phẫu thuật với nồng độ có thể dự đoán được. Kháng sinh dự phòng cần sử dụng với liều thích hợp để đảm bảo được nồng độ trong huyết thanh, tại vị trí phẫu thuật đủ để làm giảm tối đa khả năng xâm nhập vi khuẩn tại vị trí phẫu thuật trong suốt khoảng thời gian thực hiện phẫu thuật. Liều kháng sinh dự phòng thường tương đương liều điều trị mạnh nhất của kháng sinh. Với hầu hết các phẫu thuật chỉ nên sử dụng 1 liều kháng sinh dự phòng. Tuy nhiên, để đảm bảo nồng độ kháng sinh trong huyết thanh và mô, cần lặp lại liều kháng sinh trong cuộc phẫu thuật nếu thời gian cuộc phẫu thuật dài hơn 2 lần nửa đời thải trừ của kháng sinh, khi phẫu thuật tim kéo dài trên 4 giờ hoặc khi bệnh nhân mất máu đáng kể (> 1 500 ml).

Kháng sinh dự phòng cần dùng ở thời điểm sao cho thuốc đạt nồng độ trong huyết thanh và mô lớn hơn MIC của các vi khuẩn có thể gặp trong phẫu thuật đó, tại thời điểm rạch da và trong suốt cuộc phẫu thuật. Kháng sinh dự phòng tốt nhất nên được dùng trong vòng 60 phút trước khi tiến hành phẫu thuật và gần thời điểm rạch da. Đối với một số thuốc như vancomycin và fluoroquinolon cần được sử dụng trong vòng 120 phút trước thời điểm rạch da do thời gian truyền thuốc kéo dài.

2.3. Sử dụng kháng sinh có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất

Kháng sinh dự phòng nên được ngừng trong vòng 24 giờ sau phẫu thuật. Riêng phẫu thuật mô tim hở, có thể dùng kháng sinh dự phòng tới 48 giờ sau phẫu thuật. Sử dụng kháng sinh dự phòng kéo dài sau phẫu thuật không làm giảm tỷ lệ nhiễm khuẩn vết mổ, mà có thể làm tăng thêm nguy cơ gặp tác dụng phụ không mong muốn,

đặc biệt là nhiễm khuẩn do *Clostridium difficile* hoặc tăng nguy cơ vi khuẩn kháng kháng sinh.

3. Kết luận

Điều trị nhiễm khuẩn thành công phụ thuộc nhiều yếu tố, bao gồm mức độ bệnh lý, vị trí nhiễm khuẩn và tình trạng của người bệnh. Nắm rõ các nguyên tắc trong lựa chọn kháng sinh và tối ưu hóa chế độ liều góp phần tăng cường sử dụng thuốc hợp lý, an toàn và hiệu quả. Mặt khác, sử dụng kháng sinh dự phòng phù hợp cũng là một trong những biện pháp tối ưu phòng ngừa nhiễm khuẩn vết mổ, đồng thời giúp giảm chi phí điều trị và hạn chế tình trạng kháng thuốc.

Cập nhật lần cuối: 2020.

SỬ DỤNG HỢP LÝ KHÁNG SINH CEPHALOSPORIN

PHÂN LOẠI

Một số khác biệt về phổ tác dụng và đặc tính dược lý có thể làm cơ sở để phân loại các loại thuốc trong nhóm cephalosporin. Dựa trên phổ tác dụng, các kháng sinh cephalosporin thường được phân loại thành 5 nhóm hay thế hệ (Bảng 1).

Bảng 1. Phân loại các kháng sinh cephalosporin theo thế hệ và đường dùng

Các nhóm cephalosporin/ Đường dùng	Dạng dùng đường tiêm	Dạng dùng đường uống
Thế hệ 1	Cefazolin Cefalotin Cefapirin Cefradin	Cefadroxil Cefalexil Cefradin
Thế hệ 2	Cefamandol Cefonicid Cefuroxim Cephamycin Cefmetazol Cefotetan Cefoxitin	Cefaclor Cefprozil Cefuroxim axetil Loracarbef
Thế hệ 3	Cefoperazon Cefotaxim Ceftazidim Ceftizoxim Ceftriaxon Moxalactam	Cefdinir Cefditoren Cefixim Cefpodoxim Ceftibuten
Thế hệ 4	Cefepim Cefpirom	
Thế hệ 5 (tác dụng trên MRSA)	Ceftarolin Ceftobiprol	
Cephalosporin phối hợp chất ức chế beta- lactamase	Ceftolozan - tazobactam Ceftazidim - avibactam Cefoperazon - sulbactam	
Siderophore cephalosporin	Cefiderocol	

Các cephalosporin thế hệ 1 có phổ tác dụng tập trung chủ yếu trên vi khuẩn Gram dương. Kháng sinh thế hệ 2 có tác dụng tăng cường chống lại vi khuẩn Gram âm nhưng vẫn duy trì hoạt tính trên vi khuẩn Gram dương ở các mức độ khác nhau. Phân nhóm cephamycin được xếp vào các cephalosporin thế hệ 2, các kháng sinh này được chú ý bởi hoạt tính bổ sung trên vi khuẩn kỵ khí Gram âm, như *Bacteroides* spp. Các cephalosporin thế hệ 3 có

phổ tác dụng tăng rõ rệt trên vi khuẩn Gram âm; tuy nhiên, hoạt tính chống lại cầu khuẩn Gram dương của một số hoạt chất trong nhóm này giảm. Một số cephalosporin thế hệ 3, như ceftazidim và ceftolozan có phổ chống lại *P. aeruginosa*. Kháng sinh thế hệ 4 có phổ tác dụng rộng nhất trong năm nhóm kháng sinh cephalosporin. Các thuốc này như cefepim và cefpirom, có hoạt tính chống lại hầu hết trực khuẩn Gram âm, bao gồm cả *P. aeruginosa*, và vẫn duy trì hiệu lực trên cầu khuẩn Gram dương. Các thuốc thế hệ 3 cùng với thế hệ 4 được gọi là cephalosporin phổ mở rộng. Kháng sinh thế hệ 5 là các cephalosporin có hoạt tính trên tụ cầu vàng kháng methicilin (MRSA), hiện bao gồm ceftarolin và ceftobiprol. Đây là nhóm duy nhất trong số các cephalosporin có hoạt tính chống MRSA. Ngoài ra, các thuốc này cũng có hoạt tính tăng cường trên *Streptococcus pneumoniae* và *Enterococcus faecalis*, hoạt tính trên Gram âm tương tự như các cephalosporin thế hệ 3, ceftobiprol cũng có tác dụng trên *P. aeruginosa*.

Gần đây, một số cephalosporin dễ bị bất hoạt bởi các beta-lactamase phổ mở rộng (extended-spectrum beta-lactamases - ESBLs) đã được phối hợp với chất ức chế beta-lactamase (BLI) để mở rộng hoạt tính chống lại trực khuẩn Gram âm như ceftazidim phối hợp với avibactam, trong khi ceftozolan được phối hợp với tazobactam. Sự phát triển của siderophore cephalosporin (cefiderocol) và các phối hợp cephalosporin - BLI với hoạt tính tăng cường trên các vi khuẩn Gram âm kháng thuốc với cơ chế và phổ tác dụng mới đã hình thành các nhóm cephalosporin đặc biệt.

CƠ CHẾ TÁC DỤNG

Cơ chế tác dụng của các cephalosporin tương tự như các kháng sinh trong nhóm beta lactam khác. Thuốc ức chế sự phát triển của vi khuẩn bằng cách can thiệp vào quá trình tổng hợp vách tế bào vi khuẩn. Đích tác dụng chính của các kháng sinh này là cấu trúc peptidoglycan liên kết chéo trong vách tế bào. Peptidoglycan là chuỗi polysaccharid bao gồm các gốc acid N-acetylglucosamin và N-acetylmuramic xen kẽ. Các chuỗi polysaccharid được liên kết chéo ở chuỗi bên pentapeptid của gốc acid N-acetylmuramic để tạo thành cấu trúc mạng lưới. Các cấu trúc này được đưa qua màng tế bào từ tế bào chất nhờ tác động của một nhóm các enzym bao gồm transpeptidase, carboxypeptidase và endopeptidase. Vòng lactam của penicilin và cephalosporin có cấu trúc tương tự như d-alanin-d-alanin tận cùng của pentapeptid. Kháng sinh tạo liên kết cộng hóa trị với các enzym trên, đặc biệt là với các transpeptidase, làm bất hoạt enzym. Các đích enzym của thuốc được gọi là các protein gắn penicilin (PBP).

Cephalosporin được coi là kháng sinh diệt khuẩn, mức độ diệt khuẩn ít phụ thuộc vào nồng độ kháng sinh. Hiệu quả diệt khuẩn tối đa ghi nhận được ở nồng độ kháng sinh gấp bốn lần nồng độ ức chế tối thiểu (MIC). Cephalosporin ức chế kéo dài sự phát triển của vi khuẩn (tác dụng hậu kháng sinh) trong vài giờ đối với vi khuẩn Gram dương, nhưng có tác dụng rất ngắn hoặc không có tác dụng hậu kháng sinh trên trực khuẩn Gram âm. Khoảng thời gian nồng độ thuốc lớn hơn MIC ($T > MIC$) là thông số chính quyết định hoạt tính kháng khuẩn của cephalosporin. Hiệu quả diệt khuẩn của các kháng sinh này đối với các chủng Gram dương, như *S. aureus* hoặc *S. pneumoniae*, được ghi nhận khi $T > MIC$ dao động từ 25% đến 40% khoảng thời gian đưa liều. Tác dụng diệt khuẩn của cephalosporin trên hầu hết các vi khuẩn Gram âm, bao gồm *P. aeruginosa*, có được khi khoảng thời gian $T > MIC$ cao hơn ở mức 35% đến 45% và đạt tối đa ở 60% khoảng thời gian đưa liều.