

VANCOMYCIN

Tên chung quốc tế: Vancomycin.

Mã ATC: A07AA09, J01XA01, S01AA28.

Loại thuốc: Kháng sinh glycopeptid.

Dạng thuốc và hàm lượng

Vancomycin được dùng ở dạng muối hydroclorid. Hàm lượng và liều dùng được tính theo vancomycin.

Viên nang: 125 mg, 250 mg.

Lọ bột pha dung dịch uống: 25 mg/ml.

Lọ bột pha dung dịch truyền và dung dịch uống: 500 mg, 1 g.

Lọ bột pha dung dịch truyền: 500 mg, 750 mg, 1 g.

Dung dịch truyền tĩnh mạch pha sẵn trong glucose 5% 500 mg/100 ml (đông lạnh).

Dược lực học

Cơ chế tác dụng: Vancomycin có tác dụng diệt khuẩn thông qua ức chế quá trình sinh tổng hợp vách tế bào vi khuẩn, bằng cách liên kết với đầu tận cùng chứa D-alanyl-D-alanin tự do của các tiểu đơn vị peptid tham gia tổng hợp vách tế bào. Vancomycin còn tác động trên tính thấm màng tế bào và ức chế quá trình tổng hợp RNA của vi khuẩn. Do vị trí tác dụng khác nhau, không xảy ra kháng chéo của vi khuẩn giữa các kháng sinh beta-lactam và vancomycin.

Phổ tác dụng: Vancomycin có hoạt tính diệt khuẩn *in vitro* và *in vivo* với nhiều vi khuẩn Gram dương, bao gồm *Staphylococcus aureus* (gồm cả chủng kháng methicilin, MRSA), tụ cầu coagulase - âm tính (gồm cả *Staphylococcus epidermidis* và các chủng kháng methicilin), liên cầu nhóm D không thuộc họ cầu khuẩn đường ruột (*Streptococcus bovis*), cầu khuẩn đường ruột (*Enterococcus faecalis*), liên cầu nhóm viridans, *Corynebacterium* và *Clostridium* (gồm cả *Clostridium difficile*).

Vancomycin có hoạt tính diệt khuẩn *in vitro* với các vi khuẩn Gram dương *Streptococcus pyogenes* (liên cầu beta - tan huyết nhóm A), *Streptococcus agalactiae* (liên cầu nhóm B), *Streptococcus pneumoniae* (gồm cả chủng kháng penicilin), *Listeria monocytogenes*, *Actinomyces* và *Lactobacillus*.

Vancomycin không có hoạt tính *in vitro* đối với vi khuẩn Gram âm, *Mycobacterium* và nấm.

Mối liên quan Dược động học/Dược lực học (PK/PD)

Vancomycin có hoạt tính diệt khuẩn không phụ thuộc nồng độ, tỉ số AUC/MIC là thông số giúp dự đoán hiệu quả diệt khuẩn của thuốc này. Theo các dữ liệu *in vitro*, dữ liệu trên động vật nghiên cứu và dữ liệu hạn chế trên người, tỉ số AUC/MIC ≥ 400 được coi là đích PK/PD để vancomycin đạt hiệu quả diệt khuẩn.

Tác dụng hiệp đồng

Vancomycin có tác dụng hiệp đồng *in vitro* với aminoglycosid trên nhiều chủng vi khuẩn như *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus bovis*, *Enterococcus* và *Streptococcus* nhóm viridans. Tuy nhiên, hội hợp đồng thời vancomycin và aminoglycosid có liên quan đến tăng nguy cơ độc tính trên tai và thận.

Hội hợp vancomycin và cephalosporin có tác dụng hiệp đồng trên một số chủng *Staphylococcus epidermidis* kháng oxacilin.

Hội hợp vancomycin và rifampicin có tác dụng hiệp đồng đối với *Staphylococcus epidermidis* và hiệp đồng một phần đối với một số chủng *Staphylococcus aureus*. Tuy nhiên, do vancomycin phối hợp với cephalosporin có thể có tác dụng đối kháng trên một số chủng *Staphylococcus epidermidis*, phối hợp với rifampicin có thể có tác dụng đối kháng trên một số chủng *Staphylococcus aureus*, do đó cần làm test hiệp đồng trước khi dùng phối hợp.

Đáng chú ý

Đáng chú ý mắc phải đối với kháng sinh glycopeptid gặp phổ biến nhất ở *Enterococcus*, do các phức hợp gen *van* (*van* gene

complexes) gây biến đổi đích tác động D-alanyl-D-alanin thành D-alanyl-D-lactat hoặc D-alanyl-D-serin vốn liên kết yếu với vancomycin. Ở một số nước, các chủng *Enterococcus faecium* đa kháng đang tăng lên đến mức báo động.

Staphylococcus aureus có phức hợp gen *van* hiếm gặp và có những biến đổi ở vách tế bào của chủng vi khuẩn này thường dẫn đến nhạy cảm trung gian đối với vancomycin. Đã ghi nhận các chủng tụ cầu kháng methicilin (như MRSA) giảm nhạy cảm với vancomycin. Cơ chế gây giảm nhạy cảm hoặc kháng vancomycin của *Staphylococcus* chưa được biết rõ, có thể liên quan đến các yếu tố di truyền và đột biến.

Không có sự kháng chéo giữa vancomycin và kháng sinh các nhóm khác. Tuy nhiên đã xuất hiện sự kháng chéo giữa vancomycin và kháng sinh glycopeptid khác, như teicoplanin.

Độ nhạy cảm của một số vi khuẩn đối với vancomycin đường tĩnh mạch được phân loại theo nồng độ ức chế tối thiểu (MIC). Tiêu chuẩn phân loại được chấp thuận bởi Cơ quan quản lý dược phẩm và thực phẩm (FDA) và Viện tiêu chuẩn lâm sàng và xét nghiệm (CLSI) Mỹ như sau:

Chủng vi khuẩn	MIC (microgam/ml)		
	Nhạy cảm	Trung gian	Kháng
<i>Staphylococcus aureus</i>	≤ 2	4 - 8	≥ 16
<i>Streptococcus coagulase - âm tính</i>	≤ 4	8 - 16	≥ 32
<i>Enterococcus spp.</i>	≤ 4	8 - 16	≥ 32
<i>Streptococcus beta - tan huyết</i>	≤ 1	-	-
<i>Streptococcus</i> nhóm viridans	≤ 1	-	-

Dược động học

Hấp thu: Vancomycin được hấp thu không đáng kể qua đường uống, sinh khả dụng đường uống dưới 5%. Do đó thuốc được dùng qua đường tiêm để điều trị các nhiễm khuẩn toàn thân. Ở người lớn có chức năng thận bình thường, khi truyền tĩnh mạch 1 g vancomycin trong 60 phút, nồng độ thuốc tối đa trong huyết tương khoảng 63 microgam/ml ngay sau khi truyền. Nồng độ thuốc trong huyết tương lần lượt khoảng 23 microgam/ml và 8 microgam/ml tại thời điểm 1 giờ và 11 giờ sau khi truyền. Khi dùng đa liều vancomycin 500 mg truyền tĩnh mạch trong 30 phút, nồng độ thuốc trung bình trong huyết tương khoảng 49 microgam/ml sau khi truyền và khoảng 10 microgam/ml tại thời điểm 6 giờ sau khi truyền. Nồng độ vancomycin trong huyết tương ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận cao hơn bệnh nhân có chức năng thận bình thường.

Phân bố: Sau khi dùng đường tĩnh mạch, vancomycin được phân bố rộng rãi vào các mô và dịch của cơ thể bao gồm dịch màng phổi, dịch màng ngoài tim, dịch cổ trướng, hoạt dịch; một lượng nhỏ thuốc này được phân bố vào mắt. Vancomycin hầu như không thâm vào dịch não tủy nếu màng não không viêm, ngoại trừ khi nồng độ thuốc rất cao. Nghiên cứu trên số lượng nhỏ người lớn và trẻ em bị viêm màng não được dùng vancomycin đường tĩnh mạch ở liều 10 - 16 mg/kg, nồng độ thuốc trong dịch não tủy sau 1 - 3 giờ dùng thuốc là 3,3 - 3,8 microgam/ml, bằng khoảng 21 - 22% nồng độ thuốc trong huyết tương. Tuy nhiên, mối liên hệ giữa nồng độ vancomycin trong dịch não tủy và hiệu quả lâm sàng của thuốc trong điều trị viêm màng não là chưa rõ ràng.

Tỷ lệ vancomycin liên kết với protein huyết tương khoảng 30 - 60%, có thể giảm xuống 19 - 29% ở người bệnh bị giảm albumin huyết (bị bỏng, suy thận giai đoạn cuối). Vancomycin qua được nhau thai, phân bố vào máu cuống rốn và được bài tiết vào sữa.

V_d khoảng 0,2 - 1,25 lít/kg.

Chuyển hóa: Vancomycin hầu như không được chuyển hóa.

Thải trừ: Khi dùng qua đường uống, vancomycin được thải trừ chủ yếu qua phân. Khi dùng vancomycin đường tĩnh mạch trên người có chức năng thận bình thường, khoảng 75 - 90% liều thuốc được thải trừ ở dạng không đổi qua nước tiểu nhờ quá trình lọc ở cầu thận, một lượng nhỏ được thải trừ qua mật. Vancomycin chỉ được loại bỏ một lượng nhỏ khi thẩm phân máu hay thẩm phân phúc mạc, cả khi thẩm phân phúc mạc tự động liên tục. Thuốc được loại bỏ đáng kể khi lọc máu.

Nửa đời thải trừ trung bình của vancomycin ở người lớn có chức năng thận bình thường là 4 - 7 giờ, ở người trên 65 tuổi khoảng 12,1 giờ. Đối với trẻ em, nửa đời thải trừ trung bình là 6,7 giờ ở trẻ sơ sinh đủ tháng; 4,1 giờ ở trẻ 1 tháng - 1 tuổi; 5,6 giờ ở trẻ 2,5 - 11 tuổi. Trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận, nửa đời thải trừ của vancomycin kéo dài, trong khi đó, được động học của vancomycin không thay đổi trên bệnh nhân suy giảm chức năng gan.

Chỉ định

Vancomycin được chỉ định cho người lớn và trẻ em trong các trường hợp sau:

Tiêu chảy, viêm đại tràng liên quan đến *Clostridium difficile*.

Viêm đại tràng do tụ cầu, gồm cả trường hợp do *Staphylococcus aureus* kháng methicilin (MRSA).

Các nhiễm khuẩn toàn thân do vi khuẩn Gram dương, gồm cả trường hợp do MRSA: nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng, nhiễm khuẩn xương và khớp, viêm phổi mắc phải ở cộng đồng, viêm phổi mắc phải ở bệnh viện (bao gồm cả viêm phổi thở máy), nhiễm khuẩn huyết, viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn.

Dự phòng nhiễm khuẩn phẫu thuật trên bệnh nhân có nguy cơ cao viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn trong các phẫu thuật lớn.

Chống chỉ định

Tiền sử dị ứng với vancomycin.

Thận trọng

Phản ứng phản vệ và dị ứng: Các phản ứng phản vệ nghiêm trọng và đe dọa tính mạng có thể xảy ra khi dùng vancomycin. Nếu xuất hiện phản ứng, ngừng dùng thuốc ngay lập tức và tiến hành cấp cứu kịp thời. Cần sử dụng thận trọng vancomycin trên những bệnh nhân có tiền sử dị ứng với teicoplanin do nguy cơ dị ứng chéo giữa 2 thuốc.

Giảm bạch cầu trung tính: Vancomycin có thể gây giảm bạch cầu trung tính có hồi phục. Cần theo dõi số lượng bạch cầu của người bệnh dùng vancomycin kéo dài hoặc dùng phối hợp các thuốc gây giảm bạch cầu. Bệnh nhân dùng vancomycin cần được theo dõi các xét nghiệm huyết học, nước tiểu, chức năng gan và thận thường xuyên.

Phổ tác dụng hẹp: Vancomycin có phổ tác dụng hẹp trên các chủng vi khuẩn Gram dương. Thuốc không phù hợp dùng đơn độc để điều trị một số loại nhiễm khuẩn trừ khi đã xác định được tác nhân gây bệnh hoặc rất nghi ngờ rằng tác nhân gây bệnh có thể điều trị bằng vancomycin.

Độc tính trên thính giác: Mất thính lực tạm thời hoặc vĩnh viễn đã được ghi nhận ở bệnh nhân dùng vancomycin khi truyền tĩnh mạch với liều quá cao hoặc sử dụng đồng thời các thuốc khác có độc tính trên thính giác như aminoglycosid. Để giảm thiểu nguy cơ này, cần giám sát nồng độ thuốc trong máu và kiểm tra thính giác định kỳ, tránh sử dụng đồng thời hoặc tiếp nối các thuốc có độc tính trên thính giác. Người cao tuổi đặc biệt nhạy cảm với tổn thương thính giác; cần giám sát chức năng tiền đình và thính giác ở người cao tuổi trong và sau khi điều trị vancomycin.

Phản ứng liên quan đến truyền tĩnh mạch: Truyền tĩnh mạch liều

nạp (bolus) vancomycin có thể dẫn đến hạ huyết áp quá mức (bao gồm cả sốc, thậm chí ngừng tim), phản ứng giống giải phóng histamin (histamin-like reactions), phát ban dát sần hoặc ban đỏ (hội chứng người đỏ "red man syndrome" hoặc cổ đỏ "red neck syndrome"). Các phản ứng sẽ dần biến mất khi dùng truyền. Để tránh các phản ứng này, cần pha loãng dịch truyền vancomycin (2,5 - 5 mg/ml) và truyền chậm trong ít nhất 60 phút với tốc độ không quá 10 mg/phút.

Dùng đồng thời vancomycin với các thuốc gây mê làm tăng nguy cơ gặp các phản ứng do truyền tĩnh mạch (hạ huyết áp, nóng bừng, ban đỏ, mày đay hoặc ngứa). Để giảm nguy cơ, cần kết thúc truyền vancomycin trước khi gây mê.

Phản ứng mụn mủ nghiêm trọng: Hội chứng Stevens-Johnson đã được ghi nhận trên bệnh nhân sử dụng vancomycin. Nếu có dấu hiệu và triệu chứng của hội chứng này (ban da tiến triển kèm mụn nước và trợt da), ngừng ngay vancomycin và hội chẩn chuyên khoa da liễu.

Phản ứng tại vị trí truyền: Đau và viêm tắc tĩnh mạch có thể xuất hiện trên bệnh nhân truyền tĩnh mạch vancomycin và thường nghiêm trọng. Truyền với tốc độ chậm dung dịch vancomycin pha loãng (2,5 - 5 mg/ml) và thay đổi vị trí truyền giúp hạn chế tần suất và mức độ nặng của tác dụng phụ này.

Độc tính trên thận: Cần sử dụng vancomycin thận trọng trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận, bao gồm cả trường hợp vô niệu, vì nguy cơ xảy ra độc tính trên thận tăng lên khi nồng độ thuốc trong máu tăng hoặc sử dụng thuốc kéo dài. Khi dùng ở liều cao và trong thời gian dài, cần giám sát thường xuyên nồng độ vancomycin trong máu, đặc biệt ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận hoặc thính giác và bệnh nhân dùng kèm các thuốc có độc tính trên thận hoặc thính giác.

Dùng vancomycin ở trẻ em: Dùng đường tĩnh mạch cho trẻ em, đặc biệt trẻ dưới 12 tuổi, nồng độ vancomycin trong máu có thể không đạt đích điều trị ở một số trẻ. Tuy nhiên, vì mức độ an toàn khi tăng liều vancomycin chưa được đánh giá đầy đủ, nên không khuyến cáo dùng liều trên 60 mg/kg/ngày cho trẻ. Cần đặc biệt thận trọng khi sử dụng vancomycin cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ sinh non tháng, vì chức năng thận ở những trẻ này chưa hoàn thiện nên nồng độ thuốc trong máu có thể tăng cao. Vì vậy cần theo dõi nồng độ vancomycin trong máu. Sử dụng phối hợp vancomycin và các thuốc gây mê có thể xuất hiện ban da và đỏ da giống phản ứng giải phóng histamin. Tương tự, sử dụng đồng thời các thuốc có độc tính trên thận như aminoglycosid, NSAID (ví dụ ibuprofen để điều trị bệnh còn ống động mạch) hoặc amphotericin B có liên quan đến tăng độc tính trên thận, do đó cần giám sát nồng độ vancomycin trong huyết thanh và chức năng thận thường xuyên.

Người cao tuổi: Người cao tuổi có chức năng thận suy giảm, do đó nồng độ vancomycin trong huyết tương có thể tăng lên nếu không hiệu chỉnh liều.

Viêm ruột giả mạc: Nếu bệnh nhân bị tiêu chảy nghiêm trọng và dai dẳng trong thời gian dùng vancomycin, cần phải tính đến nguy cơ viêm ruột giả mạc đe dọa tính mạng. Không được sử dụng các thuốc cầm tiêu chảy trong trường hợp này.

Bội nhiễm: Dùng vancomycin kéo dài có thể làm phát triển quá mức các vi khuẩn không nhạy cảm, vì vậy cần phải theo dõi cẩn thận và áp dụng biện pháp điều trị thích hợp nếu xảy ra bội nhiễm.

Dùng đường tiêm: Vancomycin gây kích ứng mô nên không được tiêm bắp, bắt buộc phải dùng đường tĩnh mạch. Đau, ấn đau và hoại tử xảy ra nếu tiêm bắp hoặc tiêm ra ngoài mạch. Mức độ an toàn khi dùng thuốc qua đường tiêm tùy sống, tiêm phúc mạc chưa được chứng minh.

Dùng đường uống: Đã ghi nhận nồng độ vancomycin trong huyết

tương ở mức có ý nghĩa lâm sàng trên bệnh nhân dùng vancomycin đường uống đa liều để điều trị viêm đại tràng do *C. difficile*.

Thời kỳ mang thai

Các nghiên cứu trên động vật không phát hiện nguy cơ gây hại của vancomycin lên phôi và thai. Trong khi đó, kinh nghiệm lâm sàng và các dữ liệu về dùng vancomycin trên người mang thai còn ít. Chưa rõ vancomycin có ảnh hưởng tới khả năng sinh sản hay không. Tuy nhiên, vancomycin có thể qua hàng rào nhau thai nên chưa thể loại trừ độc tính của thuốc này trên thận và thính giác của thai và trẻ sơ sinh. Do đó, chỉ dùng vancomycin cả đường tĩnh mạch và đường uống cho phụ nữ mang thai trong trường hợp thật cần thiết và sau khi đã đánh giá lợi ích và nguy cơ.

Trong một nghiên cứu lâm sàng trên 10 phụ nữ dùng vancomycin tiêm tĩnh mạch trong lúc mang thai, không ghi nhận độc tính của vancomycin trên thận và thính giác ở trẻ sau khi sinh và đến khi 3 tháng tuổi. Thuốc được tìm thấy trong máu cuống nhau. Tuy nhiên, số lượng người bệnh trong nghiên cứu này còn ít và chỉ dùng trong 3 tháng cuối của thai kỳ nên chưa thể kết luận vancomycin có gây hại cho thai nhi hay không. Trong một nghiên cứu tiền cứu trên 55 phụ nữ mang thai nhiễm liên cầu nhóm B được dùng vancomycin vào thời điểm sinh với liều truyền tĩnh mạch từ 1 g mỗi 12 giờ đến 20 mg/kg mỗi 8 giờ, không ghi nhận phản ứng bất lợi đáng kể nào lên mẹ và trẻ sơ sinh, không ghi nhận trường hợp trẻ sau sinh nào bị mất thính lực.

Thời kỳ cho con bú

Vancomycin được bài tiết qua sữa mẹ, nhưng ảnh hưởng của thuốc đến trẻ bú mẹ hay không còn chưa biết rõ. Vancomycin được hấp thu rất ít qua đường uống, do vậy, hấp thu thuốc vào hệ tuần hoàn của trẻ không đáng kể. Tuy nhiên, vancomycin có thể gây ra các vấn đề với trẻ đang bú mẹ như làm biến đổi vi khuẩn chí đường ruột và gây ỉa chảy, gây ra các phản ứng dị ứng hay mẫn cảm ở trẻ. Căn cứ vào tầm quan trọng của vancomycin đối với bà mẹ để quyết định ngừng thuốc hay ngừng cho con bú.

Tác dụng không mong muốn (ADR)

Khí dùng đường uống

Rất thường gặp

Tiêu hóa: buồn nôn, đau bụng.
Chuyển hóa: hạ kali huyết.

Thường gặp

Tiêu hóa: nôn, tiêu chảy, đầy hơi.
Toàn thân: sốt do thuốc, phù ngoại vi, mệt mỏi.
Tiết niệu: nhiễm trùng đường tiết niệu.
Cơ xương: đau lưng.
TKTW: đau đầu.

Vancomycin dùng đường uống được hấp thu rất ít. Tuy nhiên, trong những trường hợp viêm niêm mạc đường tiêu hóa nặng, đặc biệt trên bệnh nhân suy giảm chức năng thận, bệnh nhân vẫn có nguy cơ gặp những ADR như khí dùng đường toàn thân.

Khí dùng đường tĩnh mạch

Thường gặp

Mạch máu: hạ huyết áp.
Hô hấp: khó thở, khô khè.
Da: ban đỏ ở mặt và phần trên cơ thể (hội chứng “cỏ đỏ” hay “người đỏ”), phát ban, viêm niêm mạc, ngứa, mề đay.
Thận và tiết niệu: suy giảm chức năng thận đặc trưng bởi tăng creatinin và urê huyết thanh.
Tại vị trí truyền: viêm tĩnh mạch.

Ít gặp

Thính giác: mất thính lực thoáng qua hoặc vĩnh viễn.

Hiếm gặp

Huyết học: giảm bạch cầu trung tính có hồi phục, mắt bạch cầu hạt, tăng bạch cầu ưa acid, giảm tiểu cầu, giảm tế bào máu.
Miễn dịch: phản ứng quá mẫn, phản ứng phản vệ.
Tiền đình: hoa mắt, chóng mặt, ù tai.
Mạch máu: viêm mạch.
Tiêu hóa: buồn nôn.
Thận và tiết niệu: viêm thận kẽ, suy thận cấp.
Toàn thân: sốt do thuốc, run rẩy, đau và co thắt cơ ngực và cơ lưng.

Rất hiếm gặp

Tim: ngừng tim.
Tiêu hóa: viêm ruột giả mạc.
Da: viêm da tróc vảy, hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell, bệnh da bóng nước thành dải (hay bệnh da bóng nước IgA thành dải “Linear IgA bullous dermatosis”).

Chưa xác định được tần suất

Tiêu hóa: nôn, tiêu chảy.
Da: Hội chứng phát ban do thuốc cùng với tăng bạch cầu ưa acid và nhiều triệu chứng toàn thân (hội chứng DRESS), hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP).
Thận và tiết niệu: Hoại tử ống thận cấp.

Hướng dẫn cách xử trí ADR

Để giảm thiểu nguy cơ xảy ra hội chứng “người đỏ”, cần truyền thuốc chậm trong ít nhất 60 phút. Dùng thuốc kháng histamin trước khi truyền vancomycin làm giảm bớt nguy cơ của các phản ứng này. Nếu bị tụt huyết áp nặng, cần sử dụng thuốc kháng histamin, corticosteroid, truyền dịch.

Độc tính trên thính giác thường được bắt đầu bằng ù tai. Do vậy phải ngừng thuốc ngay nếu thấy dấu hiệu này.

Các trường hợp viêm đại tràng nhẹ sẽ tự hết khi ngừng thuốc. Tuy nhiên các trường hợp nặng cần truyền dịch, điện giải, bổ sung protein và có thể cần dùng kháng sinh thích hợp (ví dụ metronidazol).

Liều lượng và cách dùng

Cách dùng

Đường uống:

Viên nang, bột pha dung dịch uống hoặc bột pha tiêm có thể dùng đường uống.

Viên nang: Uống nguyên viên, không mở nang thuốc, uống với nhiều nước.

Bột pha dung dịch uống: Hoàn nguyên bột thuốc theo chỉ dẫn trước khi uống.

Bột pha tiêm: Hoàn nguyên liều thuốc thích hợp với 30 ml nước sau đó cho bệnh nhân uống hoặc đưa thuốc qua ống thông mũi - dạ dày. Có thể phối hợp thêm sirô điều vị vào dung dịch thuốc trước khi uống.

Truyền tĩnh mạch:

Vancomycin thường được dùng theo đường truyền tĩnh mạch ngắt quãng để điều trị các nhiễm khuẩn toàn thân; ngoài ra, trên bệnh nhân có độ thanh thải thuốc ổn định, có thể truyền tĩnh mạch liên tục khi truyền ngắt quãng không thích hợp.

Hoàn nguyên lọ bột thuốc 500 mg hoặc 1 g bằng 10 ml hoặc 20 ml nước cất pha tiêm, thu được dung dịch thuốc có nồng độ 50 mg/ml.

Truyền tĩnh mạch ngắt quãng: Pha loãng dung dịch đã hoàn nguyên chứa 500 mg hoặc 1 g vancomycin bằng ít nhất 100 ml hoặc ít nhất 200 ml tương ứng dung dịch glucose 5% hoặc dung dịch natri clorid 0,9%, dung dịch thuốc sau pha loãng có nồng độ không quá 5 mg/ml. Truyền tĩnh mạch chậm trong thời gian tối thiểu là 60 phút hoặc tốc độ truyền tối đa 10 mg/phút. Trường hợp cần giới hạn lượng dịch sử dụng cho người bệnh, có thể truyền tĩnh mạch dung dịch 10 mg/ml, tuy nhiên sẽ làm tăng nguy cơ xảy ra ADR.

Truyền tĩnh mạch liên tục: Dung dịch sau hoàn nguyên 1 - 2 g vancomycin được pha loãng bằng dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% vừa đủ để truyền nhỏ giọt trong 24 giờ.

Liều lượng

Tiêu chảy, viêm đại tràng liên quan đến Clostridium difficile:

Người lớn: Uống 125 mg/lần, 4 lần/ngày, trong 10 ngày. Liều dùng có thể tăng đến 500 mg/lần, 4 lần/ngày; tổng liều 1 ngày không quá 2 g. Trên bệnh nhân tái phát nhiều lần, có thể thay đổi chế độ liều khi điều trị đợt tái phát: 125 mg/lần, 4 lần/ngày trong 10 ngày, sau đó hoặc giảm liều, ví dụ giảm liều đến 125 mg/ngày; hoặc giãn khoảng cách giữa các liều, ví dụ 125 - 500 mg mỗi 2 - 3 ngày trong ít nhất 3 tuần.

Trẻ em: Uống 40 mg/kg chia 3 - 4 lần/ngày trong 7 - 10 ngày, tổng liều 1 ngày không quá 2 g. Hoặc liều dùng theo từng lứa tuổi như sau:

Trẻ em 5 - 11 tuổi: Uống 62,5 mg/lần, 4 lần/ngày trong 10 - 14 ngày; trường hợp không đáp ứng hoặc đe dọa tính mạng có thể tăng liều đến 250 mg, 4 lần/ngày.

Trẻ 1 tháng - 4 tuổi: Uống 5 mg/kg/lần, 4 lần/ngày trong 10 - 14 ngày; trường hợp không đáp ứng hoặc đe dọa tính mạng có thể tăng liều đến 10 mg/kg/lần, 4 lần/ngày.

Viêm đại tràng do tụ cầu:

Người lớn: Uống 500 mg - 2 g chia 3 - 4 lần/ngày, trong 7 - 10 ngày.

Trẻ em: Uống 40 mg/kg chia 3 - 4 lần/ngày, trong 7 - 10 ngày; tổng liều 1 ngày không quá 2 g.

Các nhiễm khuẩn toàn thân do vi khuẩn Gram dương:

Liều dùng trên bệnh nhân có chức năng thận bình thường:

Người lớn: Truyền tĩnh mạch 500 mg mỗi 6 giờ hoặc 1 g mỗi 12 giờ; hoặc 15 - 20 mg/kg mỗi 8 - 12 giờ. Trên bệnh nhân nặng, có thể dùng liều nạp 25 - 30 mg/kg, liều duy trì nên được điều chỉnh dựa vào nồng độ đáy của thuốc trong huyết tương.

Trẻ em: Truyền tĩnh mạch 10 mg/kg mỗi 6 giờ. Hoặc liều dùng theo lứa tuổi như sau:

Trẻ em ≥ 12 tuổi: Dùng liều như người lớn.

Trẻ em 1 tháng - < 12 tuổi: Truyền tĩnh mạch 10 - 15 mg/kg mỗi 6 giờ, tổng liều 1 ngày không vượt quá 2 g.

Trẻ sơ sinh: Liều dùng có thể tính theo tuổi sau sinh (post-natal age) hoặc tuổi theo kinh chót (post-menstrual age, được tính bằng tuổi thai lúc sinh cộng tuổi sau sinh).

Tuổi sau sinh dưới 1 tuần: liều đầu tiên 15 mg/kg, tiếp theo là 10 mg/kg mỗi 12 giờ; từ 1 tuần tới 1 tháng tuổi: liều đầu tiên 15 mg/kg, tiếp theo là 10 mg/kg mỗi 8 giờ.

Tuổi theo kinh chót < 29 tuần: truyền tĩnh mạch 15 mg/kg mỗi 24 giờ; 29 - 35 tuần: truyền tĩnh mạch 15 mg/kg mỗi 12 giờ; > 35 tuần: truyền tĩnh mạch 15 mg/kg mỗi 8 giờ.

Liều duy trì của vancomycin ở cả người lớn và trẻ em nên được điều chỉnh dựa vào nồng độ đáy của thuốc trong huyết tương. Đích nồng độ đáy là 10 - 20 mg/ml (7 - 14 micromol/lít) phụ thuộc vào vị trí nhiễm khuẩn và độ nhạy của tác nhân vi khuẩn.

Thời gian điều trị phụ thuộc vào loại và mức độ nhiễm khuẩn:

Nhiễm khuẩn da và mô mềm có biến chứng: không hoại tử, 7 - 14 ngày; hoại tử, 4 - 6 tuần.

Nhiễm khuẩn xương và khớp: 4 - 6 tuần.

Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng: 7 - 14 ngày.

Viêm phổi mắc phải ở bệnh viện: 7 - 14 ngày.

Nhiễm khuẩn huyết: 4 - 6 tuần.

Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn: 4 - 6 tuần, tùy thuộc vào loại van tim và tác nhân vi khuẩn.

Dự phòng nhiễm khuẩn phẫu thuật:

Truyền tĩnh mạch liều đầu 15 mg/kg trước khi gây mê. Tùy theo thời gian phẫu thuật mà cần nhắc dùng liều tiếp theo.

Bệnh nhân suy giảm chức năng thận:

Cần hiệu chỉnh liều vancomycin đường tĩnh mạch trên bệnh nhân có chức năng thận suy giảm.

Ở người lớn: Có thể giảm liều hàng ngày theo chức năng thận. Tổng liều hàng ngày (mg) có thể được tính bằng khoảng 15 lần tốc độ lọc cầu thận (ml/phút) như bảng dưới đây.

Bảng liều dùng hàng ngày của vancomycin trên bệnh nhân suy thận dựa theo độ thanh thải creatinin (Cl_{cr}), (theo Moellering và cộng sự, 1981).

Cl _{cr} (ml/phút)	Liều vancomycin (mg/24 giờ)
100	1 545
90	1 390
80	1 235
70	1 080
60	925
50	770
40	620
30	465
20	310
10	155

Có thể giữ nguyên liều dùng và nới rộng khoảng cách giữa các liều:

Cl_{cr} 20 - 49 ml/phút: Liều khởi đầu thông thường 15 - 20 mg/kg, giãn khoảng cách liều 24 giờ.

Cl_{cr} < 20 ml/phút hoặc trên bệnh nhân thay thế thận: Khoảng cách liều phụ thuộc vào phương thức thay thế thận và nồng độ đáy của vancomycin trong huyết thanh. Trên bệnh nhân nặng, cũng không nên giảm liều khởi đầu dưới 25 - 30 mg/kg.

Ở trẻ em ≥ 1 tuổi: Hiệu chỉnh liều theo tốc độ lọc cầu thận ước tính (eGFR) được tính theo công thức Schwartz hiệu chỉnh:

eGFR (ml/phút/1,73 m²) = [chiều cao (cm) × 0,413]/creatinin huyết thanh (mg/dl)

eGFR (ml/phút/1,73 m²) = [chiều cao (cm) × 36,2]/creatinin huyết thanh (micromol/dl)

Hiệu chỉnh liều theo eGFR như sau:

Nếu eGFR 30 - 50 ml/phút/1,73 m², liều dùng là 15 mg/kg mỗi 12 giờ.

Nếu eGFR 10 - 29 ml/phút/1,73 m², liều dùng là 15 mg/kg mỗi 24 giờ.

Nếu eGFR < 10 ml/phút/1,73 m² hoặc lọc máu ngắt quãng, lọc màng bụng, liều dùng khởi đầu 10 - 15 mg/kg, sau đó hiệu chỉnh liều dựa vào nồng độ đáy của thuốc trong máu.

Bệnh nhân dùng liệu pháp thay thế thận liên tục: Liều khởi đầu 15 mg/kg, sau đó hiệu chỉnh liều dựa vào nồng độ đáy của thuốc trong máu.

Trẻ em < 1 tuổi: Không áp dụng hiệu chỉnh liều theo eGFR tính theo công thức Schwartz, nên hiệu chỉnh liều dựa vào nồng độ thuốc trong máu.

Bệnh nhân suy giảm chức năng gan: Không hiệu chỉnh liều.

Tương tác thuốc

Khi truyền tĩnh mạch:

Các thuốc gây mê dùng đồng thời với vancomycin có thể gây ban đỏ, nồng bưng giống phản ứng giải phóng histamin và phản ứng dạng phản vệ. Nếu người bệnh cần dùng cả hai loại thuốc, cần kết thúc truyền vancomycin trước khi bắt đầu khởi mê. Nếu dùng thuốc trong quá trình khởi mê, cần pha loãng nồng độ dưới 5 mg/ml, truyền chậm và giám sát chặt tim mạch.

Các thuốc độc với thận và thính giác (dùng ngoài hoặc toàn thân) khi dùng đồng thời hoặc tiếp theo vancomycin, bao gồm amphotericin B, aminoglycosid, bacitracin, polymyxin B, colistin,

viomycin, cisplatin, thuốc lợi tiểu quai hay NSAID sẽ làm tăng độc tính trên thận và thính giác, chỉ được sử dụng trong trường hợp cần thiết và phải theo dõi thật cẩn thận.

Khi uống: Cần nhắc ngừng thuốc ức chế bơm proton và thuốc giảm nhu động ruột khi dùng vancomycin để điều trị *Clostridium difficile*.

Tương kỵ

Dung dịch vancomycin hydroclorid có pH acid nên tương kỵ với các chế phẩm kiềm và các thuốc không bền vững ở pH thấp. Đã ghi nhận tương kỵ giữa vancomycin với các thuốc aminophylin, amphotericin, ampicilin, aztreonam, benzylpenicilin, cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxon, cefuroxim, cloramphenicol natri succinat, dexamethason natri phosphat, drotrecogin alfa (hoạt hóa), foscarnet, heparin natri, omeprazol, piperacilin và tazobactam, propofol, natri bicarbonat, ticarcilin và clavulanat. Nguy cơ tương kỵ tăng lên khi nồng độ vancomycin tăng.

Cần tránh đường truyền giữa các lần đưa các thuốc này. Chỉ nên sử dụng dung dịch vancomycin nồng độ không quá 5 mg/ml.

Quá liều và xử trí

Dùng vancomycin quá liều làm tăng nguy cơ gây độc của thuốc. **Xử trí:** Điều trị hỗ trợ, duy trì mức lọc cầu thận. Loại bỏ vancomycin bằng thẩm phân máu và thẩm phân phúc mạc ít có hiệu quả. Lọc máu qua màng và qua chất hấp phụ polysulfon giúp tăng tốc độ thải trừ vancomycin.

Cập nhật lần cuối: 2020.

VASOPRESSIN (CÁC VASOPRESSIN)

Tên chung quốc tế: Vasopressins.

Mã ATC:

- Vasopressin (Argipressin): H01BA01.
- Desmopressin (Deamino-1-D-arginin-8-vasopressin): H01BA02.
- Lypressin (Lysin-8-vasopressin): H01BA03.
- Terlipressin: H01BA04.
- Ornipressin: H01BA05.

Loại thuốc: Hormon chống bài niệu.

Dạng thuốc và hàm lượng

Vasopressin: 0,2 đvqt/1 ml; 0,4 đvqt/1 ml; 0,6 đvqt/1 ml; 20 đvqt/1 ml (thuốc tiêm bắp, tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch).
Desmopressin: Thuốc tiêm: 4 microgam/ml, 15 microgam/ml (desmopressin acetat); dung dịch nhỏ mũi: 100 microgam/ml (desmopressin acetat); thuốc xịt mũi: 10 microgam/xịt (desmopressin acetat trihydrat hoặc desmopressin acetat), 150 microgam mỗi nhát xịt (desmopressin acetat); viên ngậm dưới lưỡi: 25 microgam, 50 microgam, 60 microgam, 120 microgam, 240 microgam (desmopressin acetat); viên nén: 100 microgam, 200 microgam (desmopressin acetat).

Dược lực học

Vasopressin gây co mạch bằng cách liên kết với thụ thể V1 trên cơ trơn mạch máu cùng với con đường Gq/11-phospholipase C-phosphatidyl-inositol-triphosphat, dẫn đến giải phóng calci nội bào. Ngoài ra, vasopressin kích thích chống bài niệu thông qua kích thích các thụ thể V2 được ghép đôi với adenyl cyclase.

Ở liều điều trị vasopressin ngoại sinh gây ra tác dụng co mạch ở hầu hết các mạch máu bao gồm mạch máu dưới da, thận và nội tạng. Ngoài ra, ở liều gây co mạch, vasopressin gây co thắt các cơ trơn đường tiêu hóa qua trung gian của các thụ thể V1 ở cơ và giải phóng prolactin, ACTH và catecholamin qua thụ thể V2. Ở nồng độ thấp hơn, hormon chống bài niệu vasopressin ức chế bài niệu qua thụ thể V2 ở thận. Ngoài ra, vasopressin gây giãn mạch

ở nhiều mạch máu qua trung gian các thụ thể V2, V3, oxytocin và purinergic P2.

Ở những bệnh nhân bị sốc giãn mạch, vasopressin ở liều điều trị làm tăng sức cản mạch toàn thân, huyết áp động mạch trung bình và giảm nhu cầu norepinephrin. Vasopressin có xu hướng làm giảm nhịp tim và cung lượng tim. Tác dụng co mạch tỷ lệ với tốc độ truyền vasopressin ngoại sinh. Tác dụng co mạch đạt tối đa trong vòng 15 phút. Sau khi ngừng truyền, tác dụng co mạch giảm dần trong vòng 20 phút. Không có bằng chứng về phản vệ nhanh hoặc dung nạp với tác dụng co mạch của vasopressin ở bệnh nhân.

Desmopressin có cấu trúc tương tự vasopressin với hai thay đổi về cấu trúc hóa học là khử nhóm amin ở gốc N và thay thế 8-L-arginin bằng 8-D-arginin. Những thay đổi này đã làm tăng hoạt tính chống bài niệu và kéo dài thời gian tác dụng. So với hormon tự nhiên, tác dụng gây co mạch của desmopressin giảm xuống dưới 0,01%, do đó hiếm khi thấy các tác dụng phụ.

Dược động học

Vasopressin (argipressin):

Hấp thu: Sau khi tiêm vasopressin (argipressin) dưới da hoặc tiêm bắp, thời gian tác dụng chống bài niệu có thể thay đổi, nhưng tác dụng thường duy trì trong 2 - 8 giờ.

Phân bố: Vasopressin không liên kết với protein huyết thanh. Thể tích phân bố là 140 ml/kg. Thuốc phân bố vào dịch ngoại bào, chưa rõ có qua sữa mẹ không.

Chuyển hóa: Phần lớn liều vasopressin (argipressin) được chuyển hóa và phá hủy nhanh chóng ở gan và thận. Vasopressin (argipressin) có nửa đời thải trừ trong huyết tương khoảng 10 - 20 phút.

Thải trừ: Khoảng 5% liều vasopressin (argipressin) tiêm dưới da được bài tiết dưới dạng không đổi qua nước tiểu sau 4 giờ dùng thuốc.

Nửa đời thải trừ của vasopressin ít hơn desmopressin 10 phút.

Desmopressin:

Sau khi tiêm tĩnh mạch, nồng độ desmopressin trong huyết tương tuân theo một đường cong hàm mũ 2. Giai đoạn đầu ngắn và kéo dài vài phút, với nửa đời thải trừ dưới 10 phút, chủ yếu thể hiện sự khuếch tán của desmopressin từ huyết tương đến khi đạt thể tích phân bố. Pha thứ hai với nửa đời thải trừ từ 51 - 158 phút thể hiện tốc độ đào thải của desmopressin ra khỏi cơ thể.

Sinh khả dụng tuyệt đối của desmopressin đường uống thay đổi trong khoảng 0,08 - 0,16%. Nồng độ tối đa trong huyết tương đạt được trong vòng 2 giờ. Thể tích phân bố là 0,2 - 0,32 lít/kg. Desmopressin không qua hàng rào máu - não. Sau khi uống một liều duy nhất viên nén desmopressin 2 x 200 microgam cho đối tượng khỏe mạnh, 25% đối tượng có nồng độ desmopressin trong huyết tương trên 1 picogam/ml cho đến ít nhất 14 giờ sau khi dùng thuốc. Nửa đời thải trừ cuối đường uống thay đổi trong khoảng từ 2,0 - 3,11 giờ.

Sinh khả dụng trung bình toàn thân của desmopressin dùng ngậm dưới lưỡi ở liều 200 microgam, 400 microgam và 800 microgam là 0,25%, với khoảng tin cậy 95% là 0,21 - 0,31%. Nồng độ tối đa là 14 picogam/ml, 30 picogam/ml và 65 picogam/ml sau khi dùng lần lượt là 200 microgam, 400 microgam và 800 microgam. Thời gian đạt nồng độ tối đa là 0,5 - 2,0 giờ sau khi dùng thuốc. Thuốc thải chủ yếu qua nước tiểu. Nửa đời thải trừ 2,8 giờ.

Sau khi dùng đường mũi, sinh khả dụng của desmopressin là 10%.

Chỉ định

Vasopressin (argipressin): Đái tháo nhạt trung ương và kiểm soát chảy máu do giãn tĩnh mạch thực quản.

Desmopressin:

Điều trị chứng đái dầm ban đêm.