



DƯỢC LÝ LÂM SÀNG TRONG SỬ DỤNG KHÁNG SINH β -LACTAM

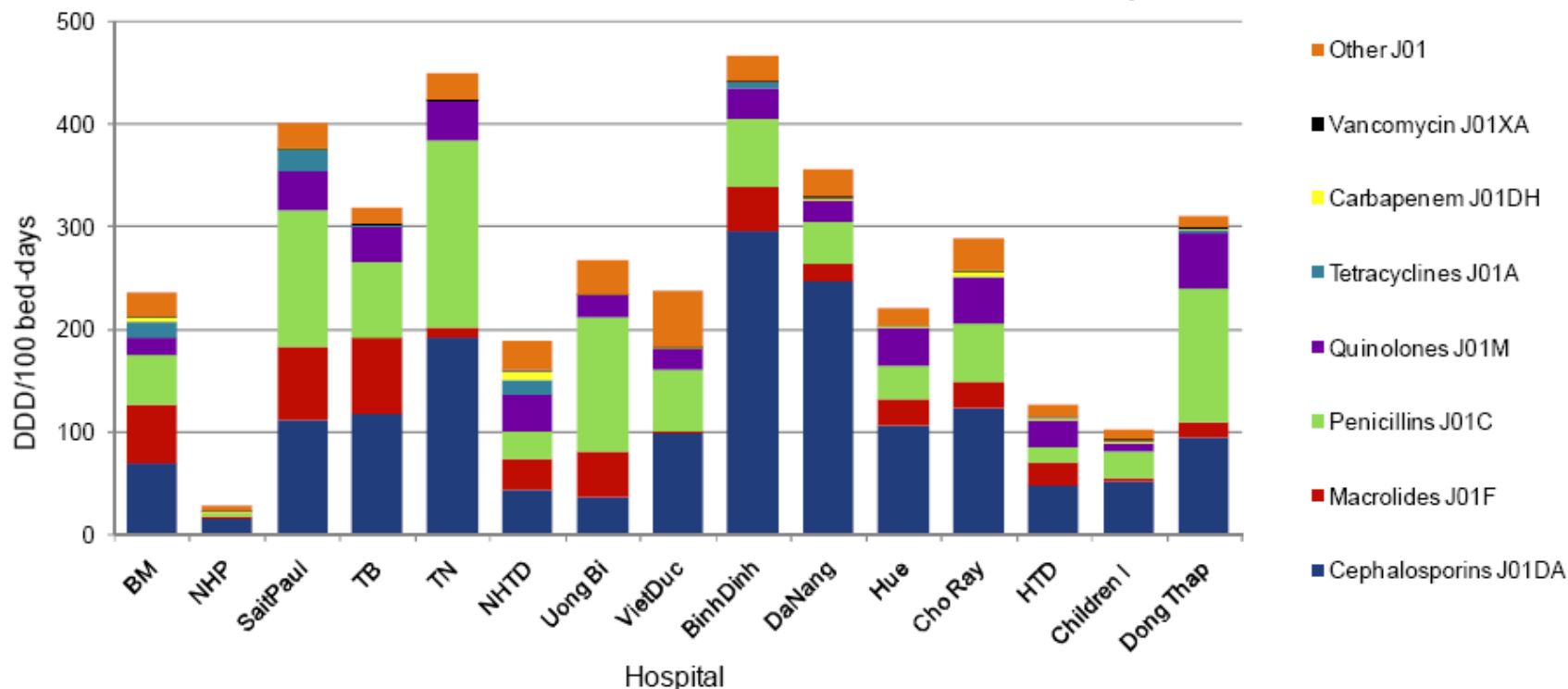
Nguyễn Hoàng Anh

- Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi ADR
- Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Dược Hà nội

Thực trạng sử dụng kháng sinh tại bệnh viện

Dùng nhiều kháng sinh và dùng kháng sinh không hợp lý

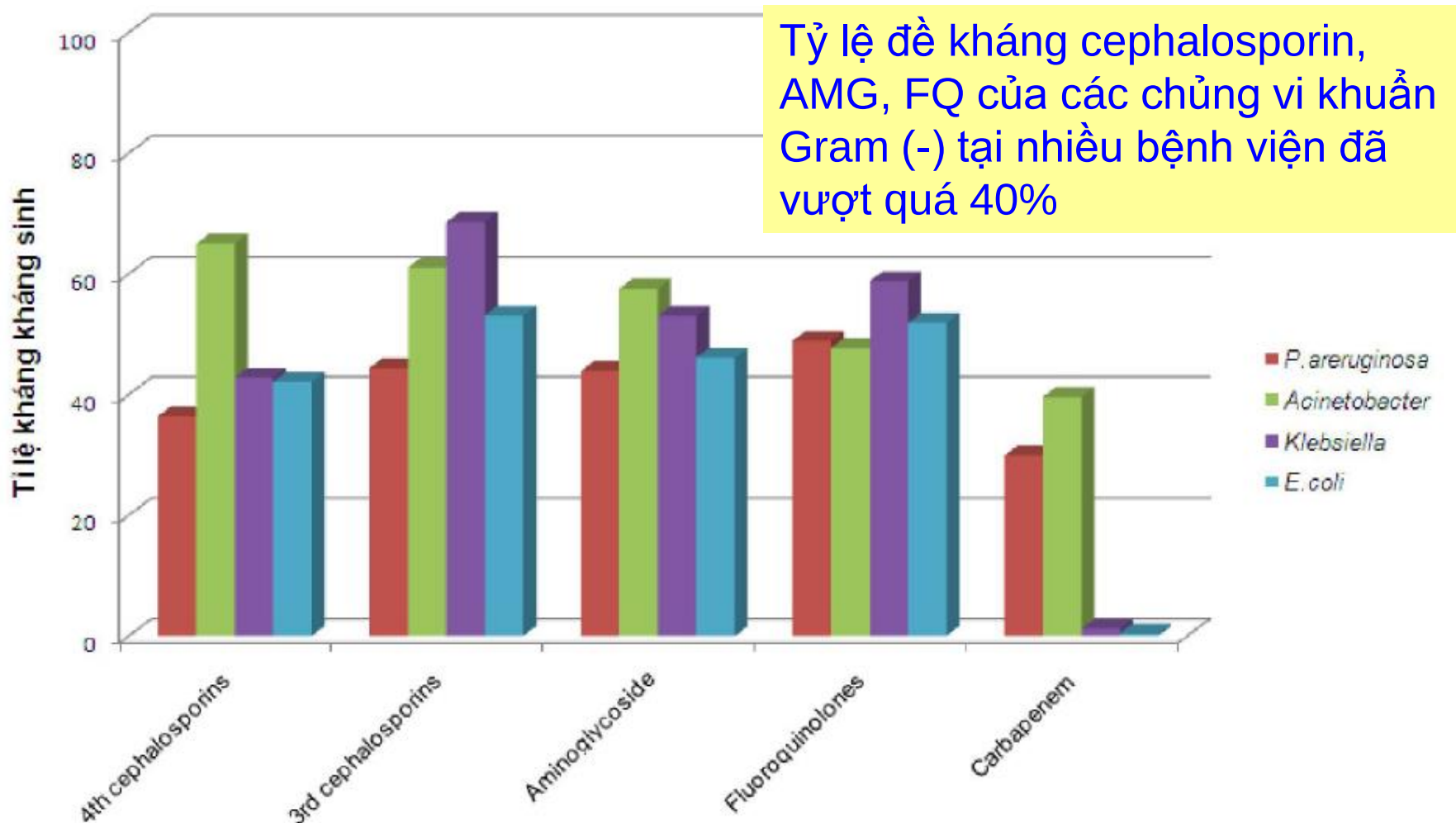
Trung bình tại các bệnh viện châu Âu:
50 DDD/100 ngày nằm viện



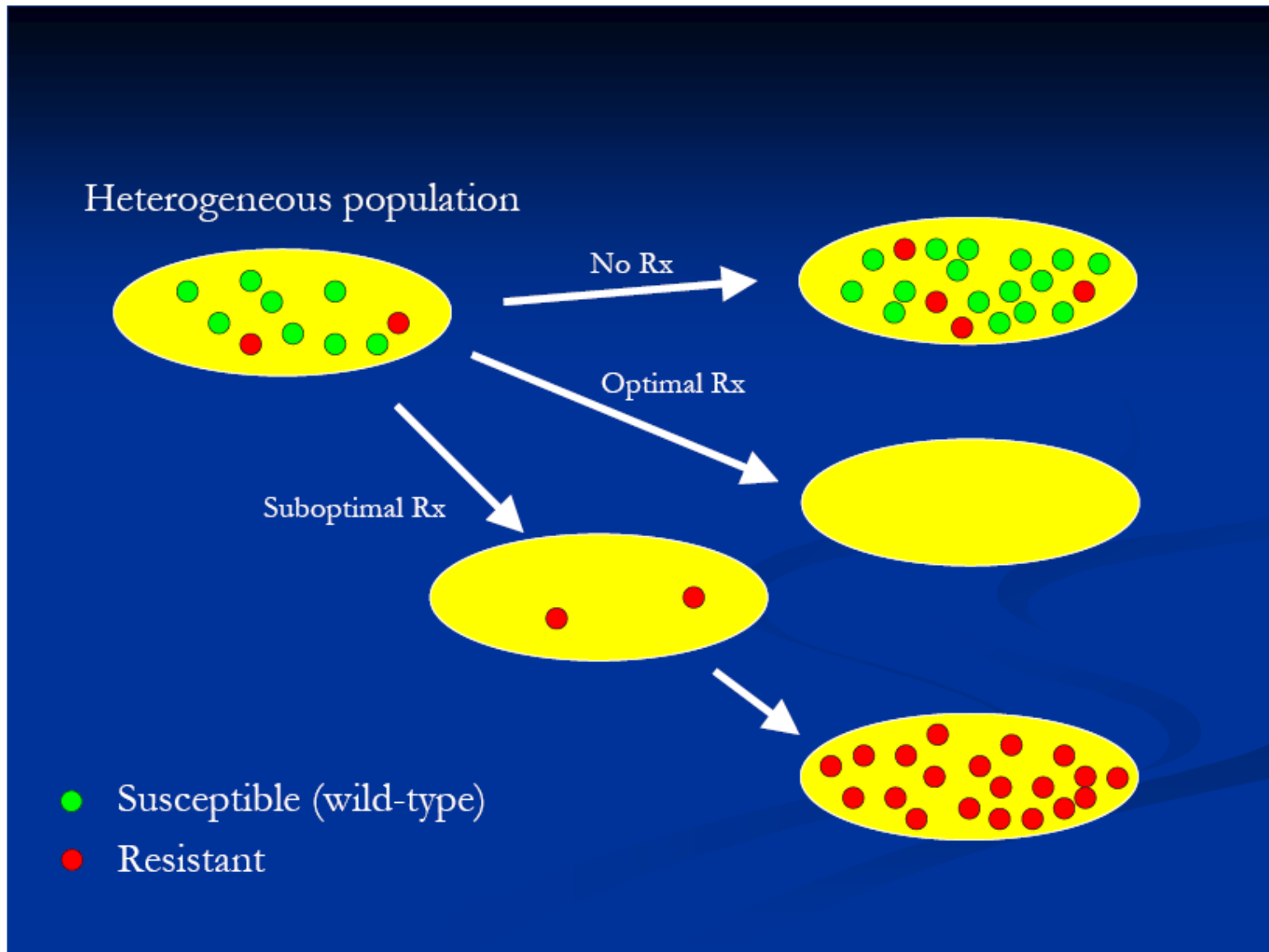
Tiêu thụ kháng sinh toàn thân theo phân loại nhóm ATC tại
15 bệnh viện Việt nam năm 2008

Thực trạng sử dụng kháng sinh tại bệnh viện

Nguy cơ đề kháng kháng sinh gia tăng



Chọn lọc đề kháng

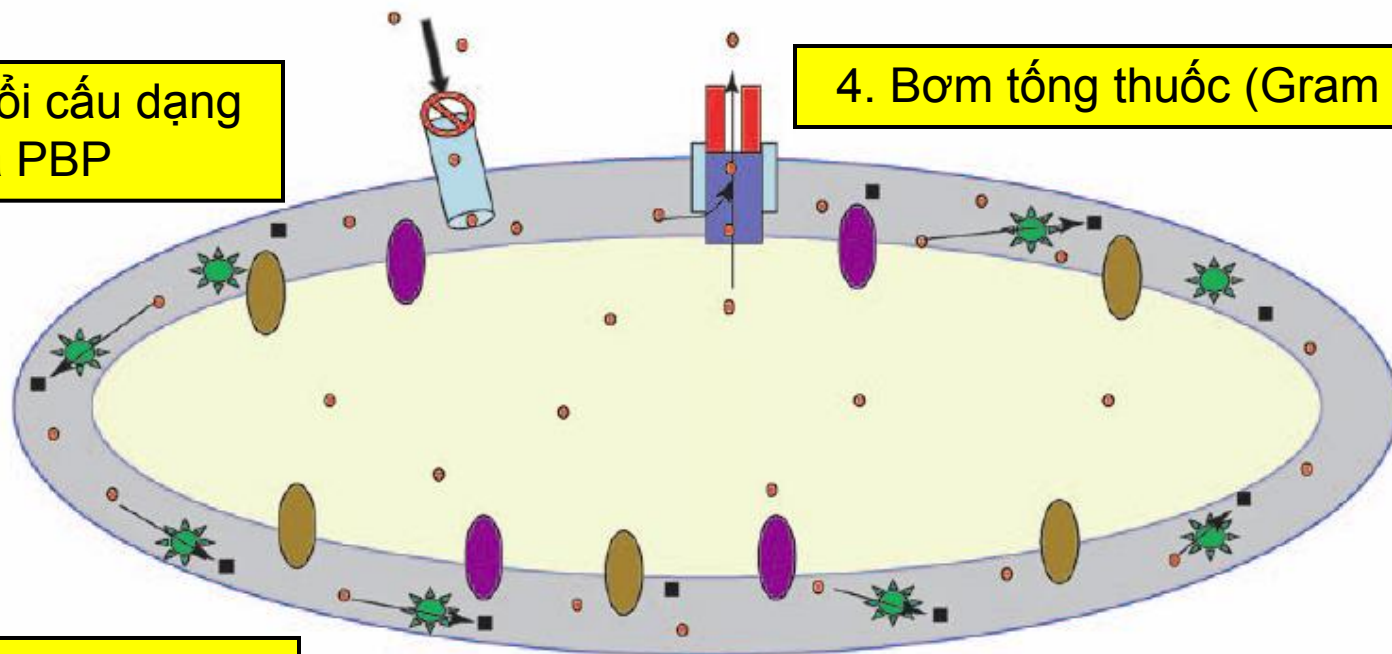


1. Ngăn cản kháng sinh tới vị trí tác động là PBP

2. Thay đổi cấu dạng của PBP

4. Bơm tống thuốc (Gram -)

3. Tạo β -lactamase



● β -lactam antibiotic

■ Inactivated drug

★ β -lactamase

● Penicillin binding proteins

■ Efflux pump

■ Porin

Current Opinion in Microbiology

Cơ chế đề kháng β -lactam của vi khuẩn

Nguồn: *Curr. Opin. Pharmacol* 2005; 8: 518-524

Thế kỷ 21: thế kỷ thiếu kháng sinh



Không có kháng sinh mới, cần có cách tiếp cận mới
(lựa chọn, sử dụng)



Số kháng sinh mới được phê duyệt đưa vào sử dụng trên lâm sàng

LỰA CHỌN KHÁNG SINH BETA-LACTAM

AGENTS AFFECTING THE CELL WALL

β -LACTAM ANTIBIOTICS

OTHER ANTIBIOTICS

β -LACTAMASE INHIBITORS

Clavulanic acid
Sulbactam
Tazobactam

Bacitracin
Vancomycin
Daptomycin

PENICILLINS

CEPHALOSPORINS

CARBAPENEMS

MONOBACTAMS

Amoxicillin
Ampicillin
Dicloxacillin
Indanyl carbenicillin
Methicillin
Nafcillin
Oxacillin
Penicillin G
Penicillin V
Piperacillin
Ticarcillin

Ertapenem
Imipenem/cilastatin*
Meropenem

Aztreonam

1st GENERATION

2nd GENERATION

3rd GENERATION

4th GENERATION

Cefadroxil
Cefazolin
Cephalexin

Cefaclor
Cefprozil
Cefuroxime
Cefoxitin

Cefdinir
Cefixime
Cefotaxime
Ceftazidime
Ceftibuten
Ceftizoxime
Ceftriaxone

Cefepime

Phổ tác dụng của 3 thế hệ cephalosporin

First-generation cephalosporins

Second-generation cephalosporins

Third-generation cephalosporins

Gram (+) cocci

- Staphylococcus aureus*
- Staphylococcus epidermidis
- Streptococcus pneumoniae
- Streptococcus pyogenes
- Anaerobic streptococci

Gram (-) rods

- Escherichia coli
- Klebsiella pneumoniae
- Proteus mirabilis

*Methicillin-resistant staphylococci are resistant

Gram (+) cocci

- Staphylococcus aureus
- Streptococcus pneumoniae
- Streptococcus pyogenes
- Anaerobic streptococci

Gram (-) cocci

- Neisseria gonorrhoeae

Gram (-) rods

- Enterobacter aerogenes
- Escherichia coli
- Haemophilus influenzae
- Klebsiella pneumoniae
- Proteus mirabilis

Anaerobic organisms**

**Cefoxitin and cefotetan have anaerobic coverage

Gram (+) cocci

- Streptococcus pneumoniae
- Streptococcus pyogenes
- Anaerobic streptococci

Gram (-) cocci

- Neisseria gonorrhoeae

Gram (-) rods

- Enterobacter aerogenes
- Escherichia coli
- Haemophilus influenzae
- Klebsiella pneumoniae
- Proteus mirabilis
- Pseudomonas aeruginosa
- Serratia marcescens

Thế hệ	Gram (+)	Gram (-)	Kỵ khí	Đề kháng β -lactamase
1	+++	+	+/-	+/-
2	+	++	++	+
3	+	+++ (Pseu)	+	+++

Các kháng sinh cephalosporin đường uống và đường tiêm

**TABLE
22-1**

Classification of Parenteral and Oral Cephalosporins

<i>1st Generation</i>	<i>2nd Generation</i>	<i>Cephameycins</i>	<i>3rd Generation</i>	<i>4th Generation</i>	<i>MRSA-Active</i>
Parenteral Cephalosporins					
Cefazolin (Ancef, Kefzol)	Cefamandole (Mandol)	Cefmetazole (Zefazone)	Cefoperazone (Cefobid)	Cefepime (Maxipime)	Ceftaroline
Cephalothin (Keflin, Seffin)	Cefonicid (Monocid)	Cefotetan (Cefotan)	Cefotaxime (Claforan)	Cefpirome (Cefrom)	Ceftobiprole (Zeftera)
Cephapirin (Cefadyl)	Cefuroxime (Kefurox, Zinacef)	Cefoxitin (Mefoxin)	Ceftazidime (Fortaz)		
Cephradine (Velosef)			Ceftizoxime (Cefizox)		
			Ceftriaxone (Rocephin)		
			Moxalactam		
Oral Cephalosporins					
Cefadroxil (Duricef, Ultracef)	Cefaclor (Ceclor)		Cefdinir (Omnicef)		
Cephalexin (Keflex, Biocef, Keftab)	Cefprozil (Cefzil)		Cefditoren (Spectracef)		
Cephradine (Velosef)	Cefuroxime-axetil (Ceftin)		Cefixime (Suprax)		
	Loracarbef (Lorabid)		Cefpodoxime (Vantin)		
			Ceftibuten (Cedax)		

Chỉ định

Thế hệ 1

- Nhiễm khuẩn da, mô mềm do tụ cầu và liên cầu
- Nhiễm trùng đường tiết niệu không biến chứng
- Dùng thay thế các penicillin
- Cefazolin - dự phòng phẫu thuật

Thế hệ 2

- Nhiễm khuẩn hô hấp: cefuroxim
- Nhiễm khuẩn vùng bụng, da, mô mềm, sản khoa, viêm ruột thừa, vùng chậu do VK kỵ khí (*Bacteroides fragilis*): cefoxitin, cefotetan

Phổ tác dụng của C3G đường tiêm

Cefotaxim (Claforan): 0,5g IV, 1g IM, IV

Ceftriaxon (Rocephine): 250mg IV, 0,5-1g IM, IV, 2 g perf IV

Cefoperazon (Cefobis): 1g IM, IV

Ceftazidim (Fortum): 0,25-0,5-1-2g IM, IV

- ☐ Tụ cầu vàng, liên cầu tan huyết A, phế cầu
- ☐ Họ TK đường ruột (Enterobacteriaceae)
- ☐ TK mũ xanh:

Chỉ định

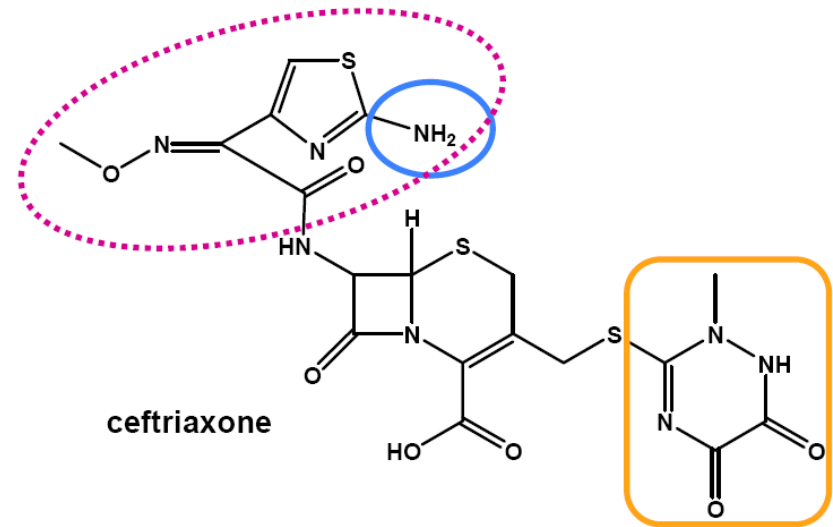
Thế hệ 3 đường tiêm

- Nhiễm trùng nặng tại bệnh viện: đơn trị liệu hoặc phối hợp; điều trị kinh nghiệm chờ kết quả KSD
- Ceftriaxon là lựa chọn hàng đầu trong viêm màng não, bệnh lậu
- Ceftriaxon, cefotaxim có hiệu lực ngang nhau: nhiễm trùng tiết niệu, viêm phổi, nhiễm trùng vùng bụng, viêm xương khớp, nhiễm trùng nội tâm mạc, da, mô mềm
- Nhiễm trùng do *Pseudomonas*: ceftazidim

Dược động học của C3G/C4G

- ❑ Phân bố tốt vào tổ chức, các dịch, trong dịch não tủy, mật
- ❑ $t_{1/2}$ thay đổi, tùy thuốc:
 - 1-2h: cefotaxim, ceftazidim
 - 2-3 h: cefoperazon, cefepim
 - 8 h: ceftriaxon
- ❑ Thải trừ thay đổi, tùy thuốc:
 - thận: cefotaxim, cefixim, cefepim
 - thận + mật: ceftriaxon
 - mật: cefoperazon

Liên kết với protein huyết tương, kéo dài $t_{1/2}$



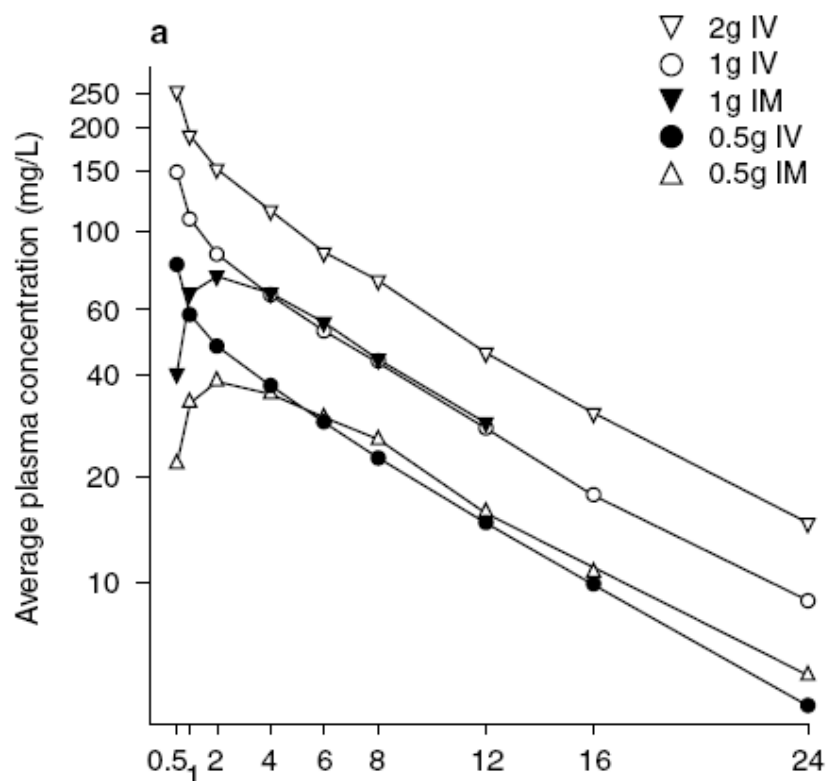
Ceftriaxon – kháng sinh C3G

- Ưu điểm dược động học: $t_{1/2}$ dài (8 h), dùng 1 lần/ngày

Tuy nhiên: trên BN nặng, phác đồ 1 lần/ngày có thể không đạt PK/PD mục tiêu

- Có thể TB, TM, truyền TM
quãng ngắn

TB và TM cho AUC như nhau



Ceftriaxon – kháng sinh C3G

Tai biến – Sốc phản vệ

- Được báo cáo nhiều nhất: 912/15380 ADR ghi nhận trong 3 năm 2006 – 2008
- Cơ chế có thể khác với cơ chế sốc phản vệ peni: có cả quá mẫn muộn,
- Vai trò của thử test rất hạn chế
- Biện pháp:
 - khai thác tiền sử dị ứng
 - Luôn có hộp chống sốc: adrenalin, dimedrol, methylprednisolon

Dị ứng với kháng sinh beta-lactam

Dị ứng chéo giữa penicillin và cephalosporin

- Tỷ lệ: $\approx 10\%$

- Phân tích gộp trên 2387 BN dị ứng với penicillin: nguy cơ dị ứng tăng với C1G/cefamandol (OR=4.79), không tăng với C2G và C3G (OR = 1.13 và 0.45) $\Rightarrow$ khác biệt nhóm thế R1 mạch nhánh có vai trò quan trọng trong dị ứng chéo

- Thử test da với cephalosporin: vai trò rất hạn chế.

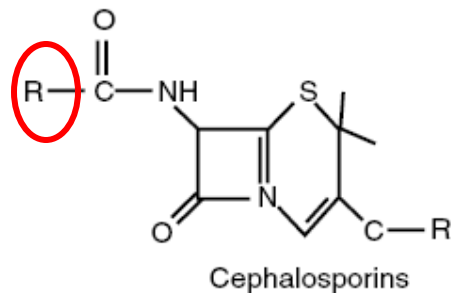
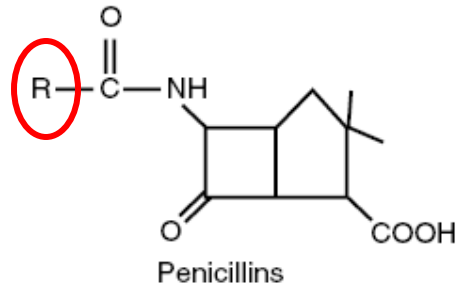
Khai thác tiền sử, phác đồ chống sốc, chú ý quá mẫn muộn (ceftriaxon)

- 3 tiếp cận chọn kháng sinh trong trường hợp bệnh nhân dị ứng với penicillin:

- Chọn kháng sinh khác nhóm beta-lactam

- Dùng cephalosporin mà không làm test da với penicillin: áp dụng chọn C2G, C3G trên bệnh nhân dị ứng với peni nhưng không phải là sốc phản vệ.

- Làm test da với penicillin, nếu âm tính dùng cephalosporin, nếu dương tính chọn 1 kháng sinh khác nhóm beta-lactam hoặc giải mẫn cảm



Ceftriaxon – calci: tương kỵ chết người ở bệnh nhi

Drugs

[Share](#)  [Email this page](#)  [Print this page](#)  [Change Font Size](#)  

[Home](#) > [Drugs](#) > [Drug Safety and Availability](#) > [Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers](#)

Drug Safety and Availability

Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers

Drug Safety Information for Healthcare Professionals

[Communications about Ongoing Safety Reviews](#)

[Early Communications About Ongoing Safety Reviews](#)

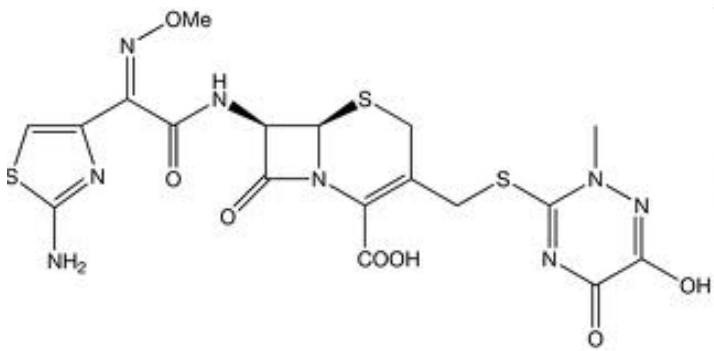
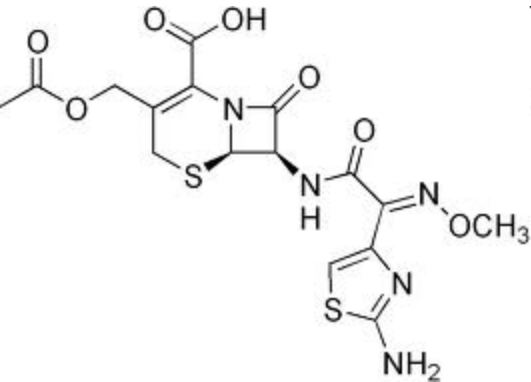
[Healthcare Professional Sheets](#)

Ceftriaxone (marketed as Rocephin) 9.2007

FDA ALERT [9/2007]: This Alert highlights important revisions to the CONTRAINDICATIONS, WARNINGS, and DOSAGE and ADMINISTRATION sections of the full prescribing information for Rocephin. This new information addresses the interaction of ceftriaxone with calcium-containing products based on reports of fatal cases in neonates. Although there are no reported cases of ceftriaxone-calcium precipitates in patients other than neonates, the potential for this interaction exists in patients of any age. Generally, fatalities have been associated with simultaneous administration of ceftriaxone and calcium-containing products. However, administration of the two products at different times and via different infusion lines has also been fatal. Therefore, ceftriaxone should not be mixed with calcium-containing products and not administered in the same or different infusion lines or sites in any patient within 48 hours of each other. The information in the August 2007 ceftriaxone label clarifies the ceftriaxone labeling revision in May 2007 that first included information on this interaction.

This information reflects FDA's current analysis of data available to FDA concerning this drug. FDA intends to update this when additional information or analyses become available.

Cefotaxim hay Ceftriaxon?



Cefotaxim hay Ceftriaxon?

- Phổ tác dụng: tương tự nhau
- Có thể có sự khác biệt trên phổ cầu kháng peni

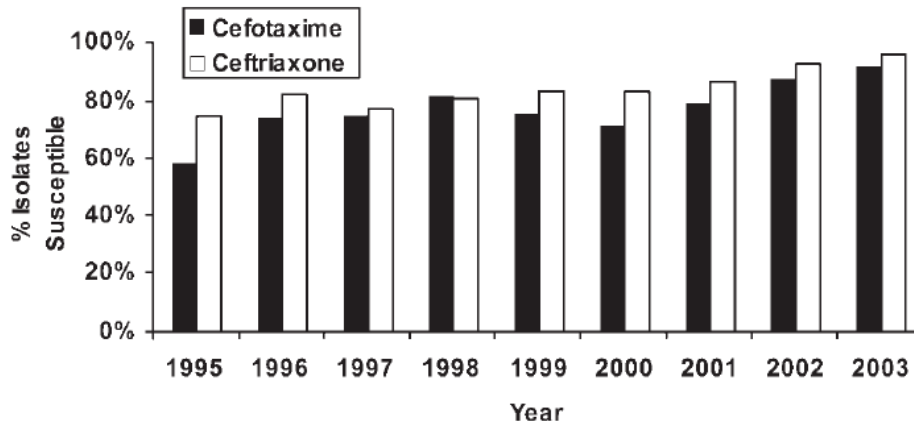
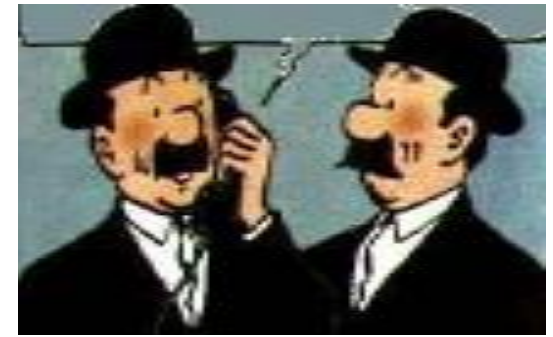


Table 3. Nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* Isolates in the North Florida Pediatric Population, 1996–2003

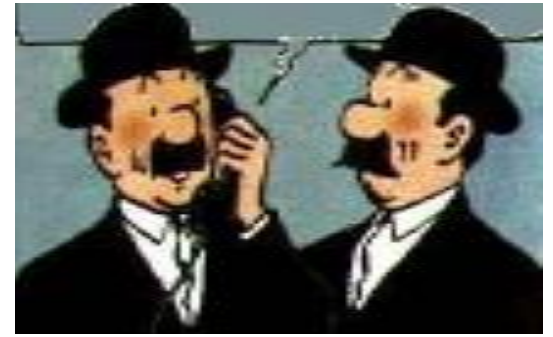
Antibiotic	Nonsusceptible, %							
	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Penicillin	49	58	66	63	75	68	63	64
Cefotaxime	45	36	46	37	47	61	52/25 ^a	30/16 ^a
Ceftriaxone	20	14	33	25	32	42	36/9 ^a	17/13 ^a

CSF = cerebral spinal fluid.

^aNew National Committee on Clinical Laboratory Standards 2002 *Streptococcus pneumoniae* CSF/non-CSF breakpoints.

Nguồn: Ann. Pharmacother 2008; 42: 71-79

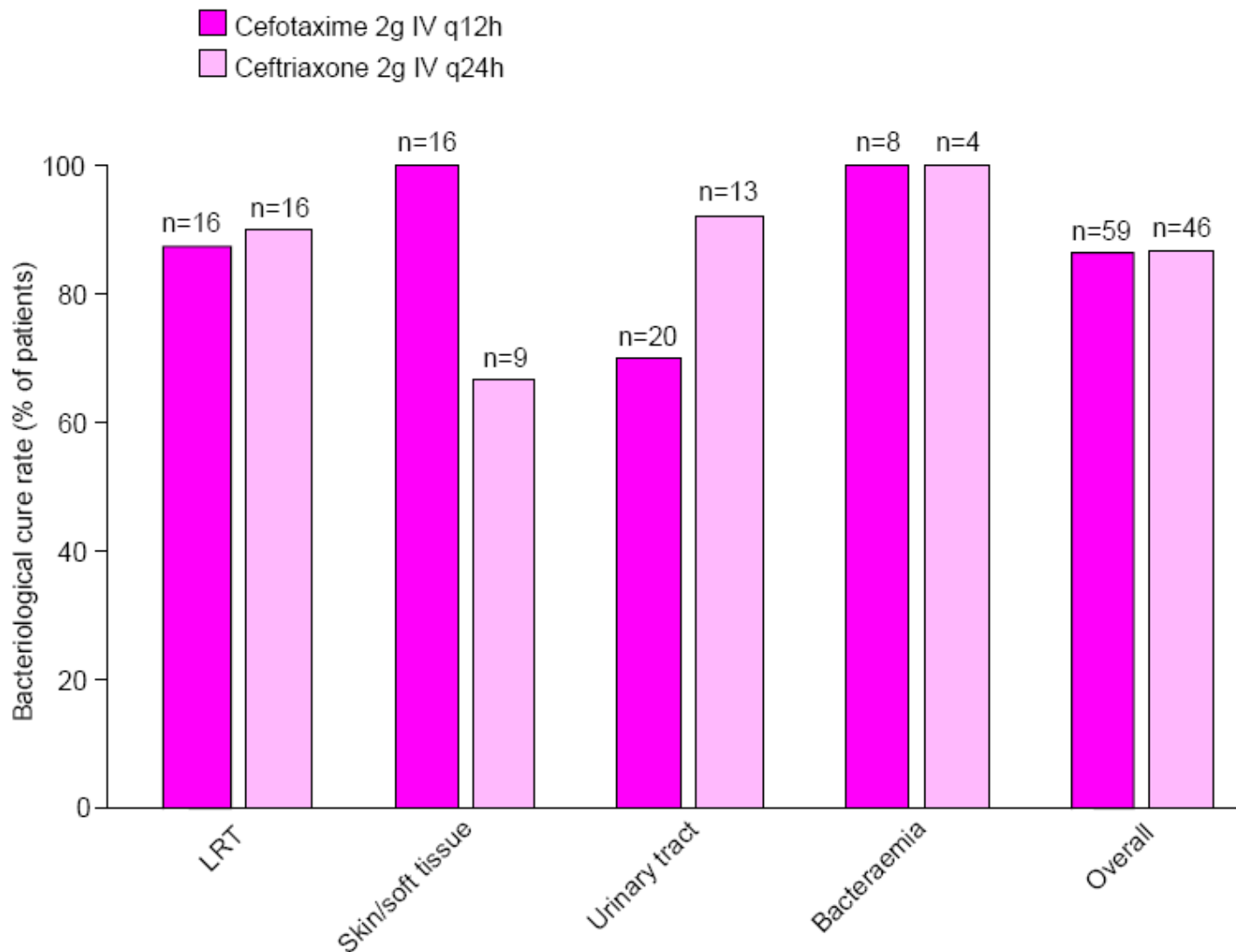
Cefotaxim hay ceftriaxon?



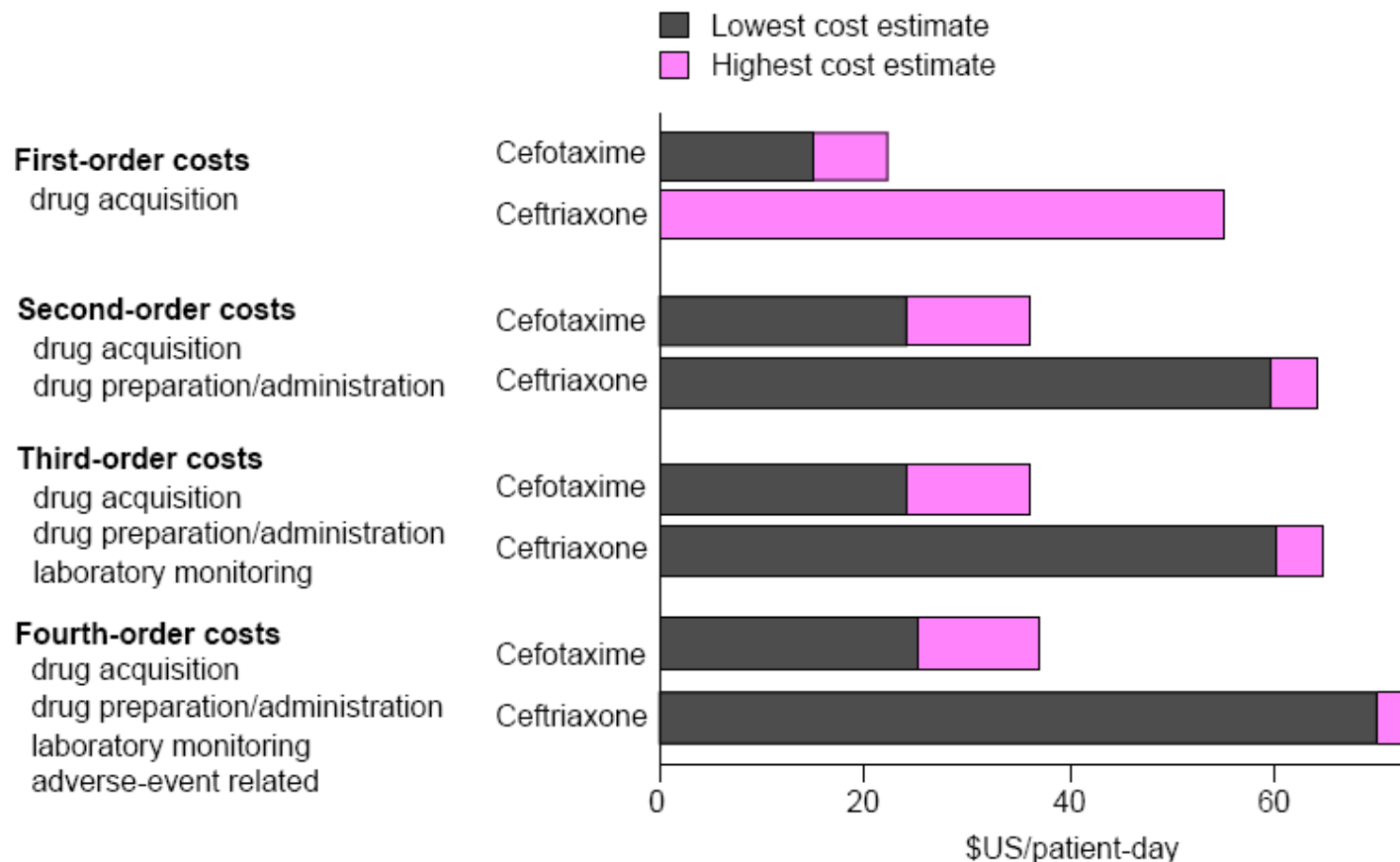
Đặc tính dược động học

- Ceftriaxon, liên kết mạnh protein huyết tương, $t_{1/2}$ dài
- Số lần dùng: 3 lần/ngày so với 1 lần/ngày

Ceftriaxon so với cefotaxim: hiệu quả lâm sàng



Ceftriaxon so với cefotaxim: hiệu quả kinh tế



Nguồn: Pharmacoeconomics 1998; 13 (1): 91-106

Phổ tác dụng của C3G đường uống

Cefixim (Oroken): gói bột 40-100mg, viên nén 200mg

Cefpodoxim proxetil (Orelox): viên nén 100mg

- ☐ Phế cầu, liên cầu tan huyết A (không hơn các penicillin)
- ☐ *H. influenzae*, *M. catarrhalis*
- ☐ Họ TK đường ruột (*Enterobacteriaceae*)

Chỉ định

- Nhiễm khuẩn hô hấp đã kháng các KS khác: nhiễm trùng tai mũi họng tái phát, viêm phế quản cấp kèm bội nhiễm, đợt bùng phát của COPD
- Nhiễm trùng tiết niệu trên (viêm đài-bể thận): cefixim

Phổ tác dụng của C4G

Cefepim (Axepim): 0,5-1g IM, IV, 2 g IV

- ☐ **Họ TK đường ruột (Enterobacteriaceae) tiết cephalosporinase đã kháng các cephalosporin khác**
- ☐ **Trực khuẩn mủ xanh**
- ☐ **Phế cầu, liên cầu tan huyết A, MSSA (tác dụng tốt hơn C3G)**

Chỉ định

- Nhiễm trùng bệnh viện nặng do vi khuẩn đã kháng lại các kháng sinh khác: đơn trị liệu hoặc phối hợp; điều trị kinh nghiệm chờ kết quả KSD

Những khoảng trống mà đa số các cephalosporin chưa lấp được



Intracellulaires
dont legionelle

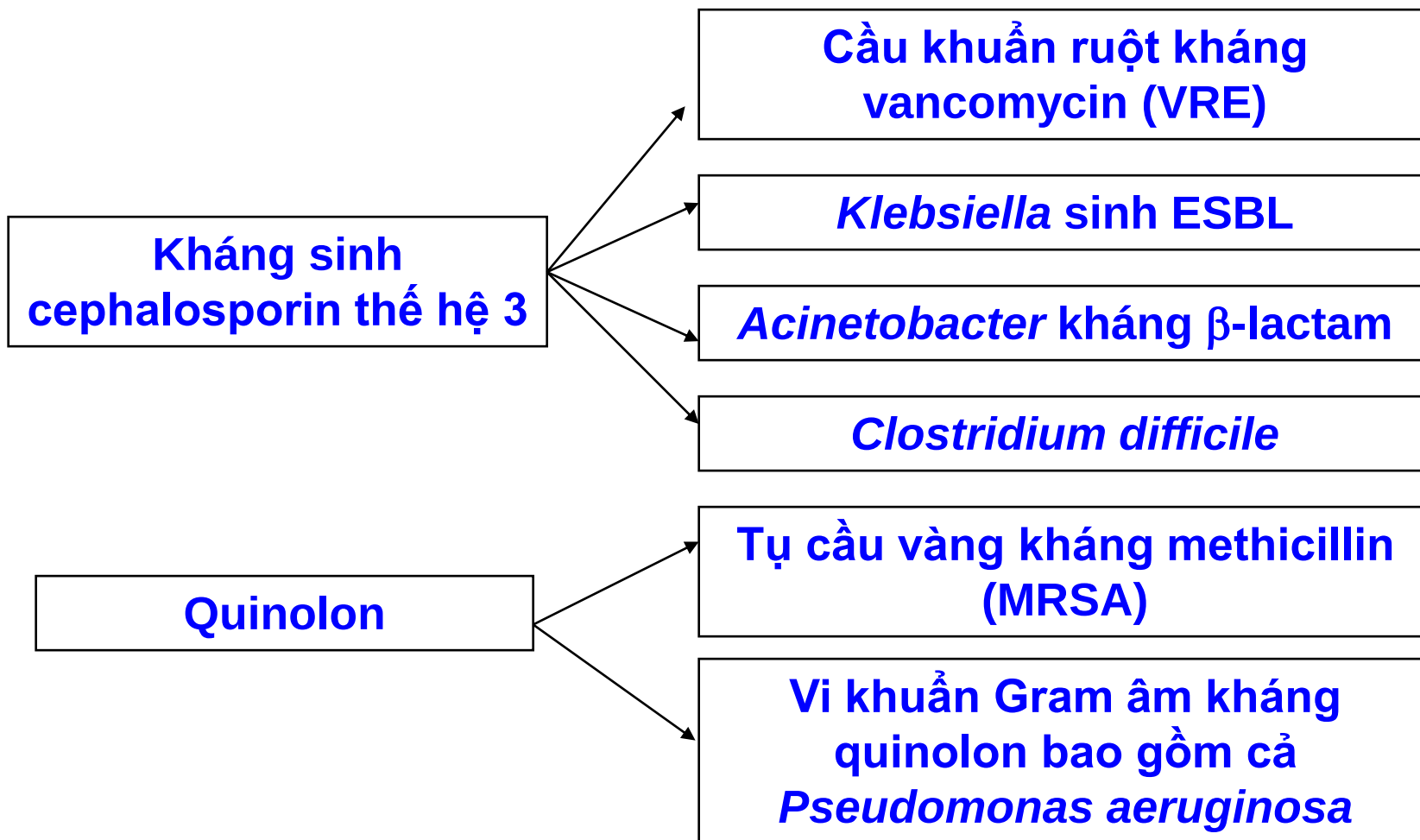


Bacteroides fragilis
Clostridium difficile

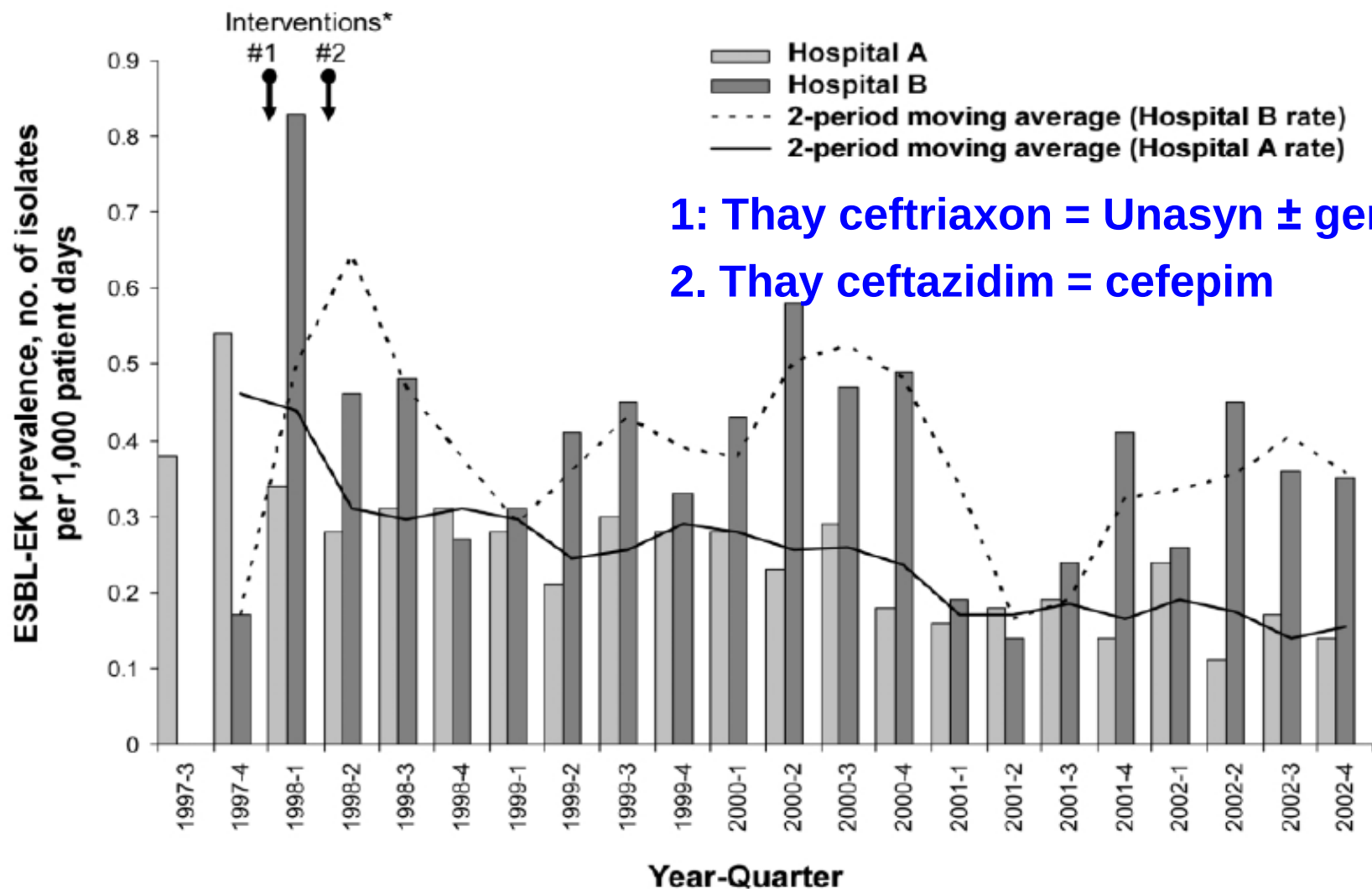
SAMR

ESBL

C3G được coi là một trong các nhóm kháng sinh có thể gây “tổn hại phụ cận”



Hiệu quả của việc giới hạn sử dụng kháng sinh đến kháng thuốc



Từ penicillin hoạt phổ rộng, penicillin kháng trực khuẩn mủ xanh đến carbapenem

A. Antimicrobial spectrum of ampicillin

Gram (+) cocci

Enterococci

Gram (+) bacilli

Listeria monocytogenes

Gram (-) cocci

Gram (-) rods

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Proteus mirabilis

Salmonella typhi

Anaerobic organisms

Spirochetes

Mycoplasma

Chlamydia

Other

B. Antimicrobial spectrum of ticarcillin and piperacillin

Gram (+) cocci

Gram (+) bacilli

Gram (-) cocci

Gram (-) rods

Enterobacter species

Escherichia coli

Proteus mirabilis

Proteus (indole positive)

Haemophilus influenzae

Pseudomonas aeruginosa

Gram (-) rods

Anaerobic organisms

Spirochetes

Mycoplasma

Chlamydia

Other

Gram (+) cocci

Staphylococcus aureus*

Staphylococcus epidermidis

Enterococcus faecalis

Streptococcus groups A, B, C

Streptococcus pneumoniae

**Methicillin-resistant*

staphylococci are resistant

Gram (+) bacilli

Listeria monocytogenes

Gram (-) cocci

Neisseria gonorrhoeae**

Neisseria meningitidis

***including penicillinase-producing strains*

Gram (-) rods

Acinetobacter species

Citrobacter species

Enterobacter species

Escherichia coli

Gardnerella vaginalis

Haemophilus influenzae

Klebsiella species

Proteus species

Providencia species

Pseudomonas aeruginosa

Salmonella species

Serratia species

Anaerobic organisms

Clostridium species

Peptococcus species

Peptostreptococcus

species

Propionibacterium species

Bacteroides species

Fusobacterium species

Spirochetes

Mycoplasma

Chlamydia

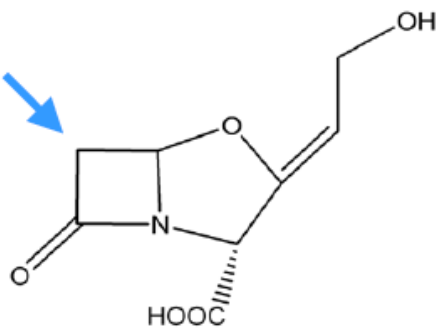
Other

Actinomyces

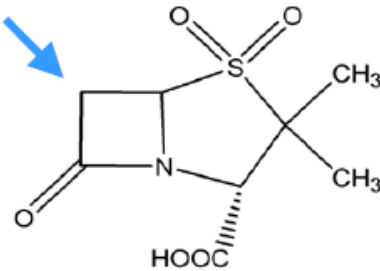
Nocardia species

Đối phó với vi khuẩn kháng thuốc

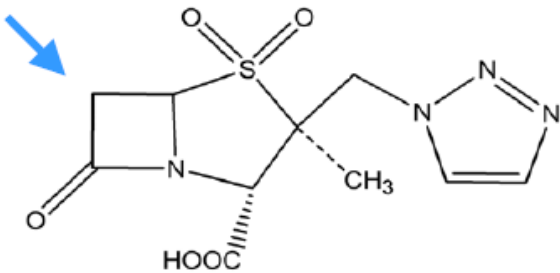
Phối hợp β -lactam với chất ức chế β -lactamase



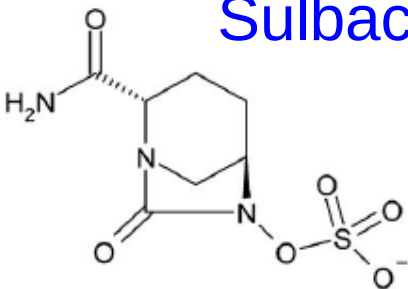
Acid clavulanic



Sulbactam



Tazobactam



Avibactam

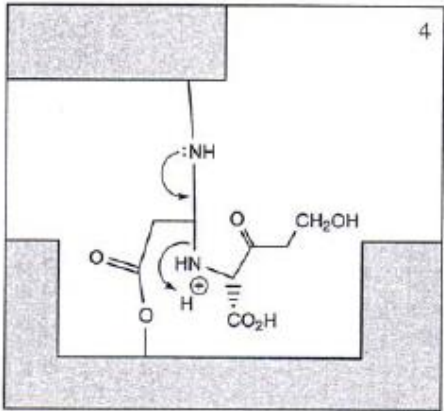
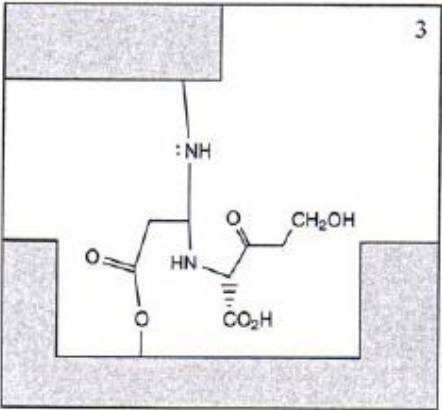
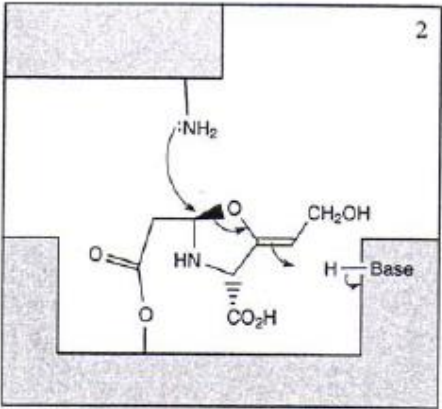
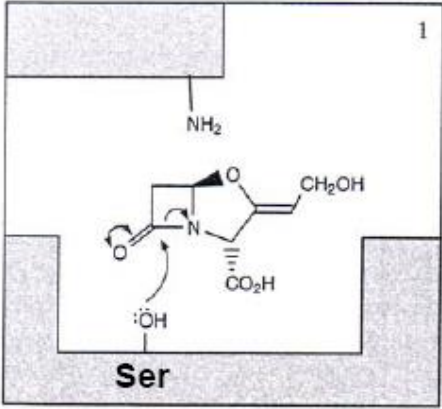
novexel
novel therapies for infectious disease

CEREXA

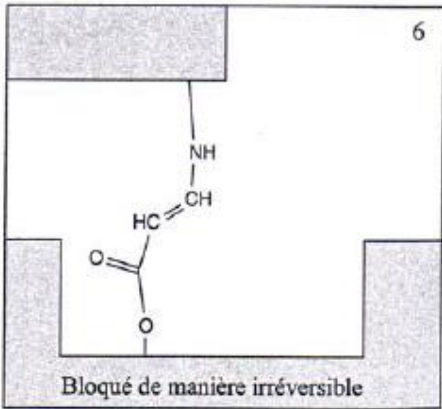
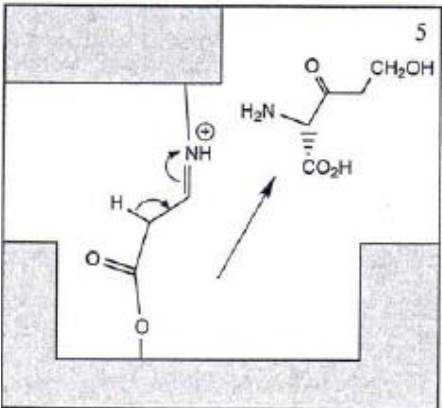
AstraZeneca

Amber class	Active site	avibactam	clav. acid	tazobactam
A (TEM, KPC, CTX-M)	Serine			
B (VIM, NDM)	Zn ²⁺			
C (AmpC)	Serine			
D (OXA)	Serine	OXA-48		
		OXA-10, 23, 40, 53		

Cơ chế tác dụng của các chất ức chế β -lactamase



Cơ chất “suicide” của enzym



Phối hợp β -lactam với chất ức chế β -lactamase

Type of infection	Amoxicillin/ clavulanate ^[4,23]	Ampicillin/ sulbactam ^[4,24]	Ticarcillin/ clavulanate ^[4,17]	Cefoperazone/ sulbactam ^[7,17]	Piperacillin/ tazobactam ^[4,17]
Upper respiratory	++	+			
Lower respiratory	++	+	++	+	++
Urinary	++	+	++	+	+
Intra-abdominal		++	++	+	++
Gynecologic		++	++	+	++
Skin and soft tissue	++	++	++	+	++
Neutropenic fever	+			+	+
Surgical prophylaxis	+	+		+	

++ = US FDA labelled uses with supporting published data; + = supporting published data available.

Nguồn: *Drugs* 2003; 63(14): 1511 - 1524

Đối phó với vi khuẩn kháng thuốc

VK tiết beta-lactamase phổ rộng (ESBL)

Lựa chọn kháng sinh trong điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn sinh ESBL

Table III. Antimicrobial agents for the treatment of Enterobacteriaceae that produce extended-spectrum β -lactamases

Type of infection	Origin	First-line therapy	Alternative therapy ^a
Systemic (primary bacteraemia, pneumonia, intra-abdominal sepsis, complicated UTI [urosepsis])	Community-onset	Ertapenem	Amikacin
Systemic (primary bacteraemia, pneumonia, intra-abdominal sepsis, complicated UTI [urosepsis])	Nosocomial	Imipenem/cilastatin or meropenem	Amikacin
Uncomplicated UTI	Community-onset	Fosfomycin ^b	Nitrofurantoin, ^b amoxicillin/clavulanic acid
Uncomplicated UTI	Nosocomial	Fosfomycin ^b	Nitrofurantoin, ^b amoxicillin/clavulanic acid

^a It is appropriate to have the *in vitro* susceptibility test result available.

^b Fosfomycin and nitrofurantoin are not reliably active against other non-*Escherichia coli* uropathogens.

UTI = urinary tract infection.

Nguồn: Drugs 2010; 70(3): 313-333

Phối hợp kháng sinh với beta-lactam: mở rộng phổ tác dụng

❑ Chú ý với vi khuẩn kỵ khí

Kháng sinh tác dụng tốt trên VK kỵ khí

Nhóm betalactam	Cefotetan, Cefoxitin
Ức chế betalactamase	Amoxicillin/clavulanate, Ampicillin/sulbactam Piperacillin/tazobactam, Ticarcillin/clavulanate
Carbapenem	Imipenem, Meropenem, Doripenem, Ertapenem
Các kháng sinh khác	Clindamycin, Metronidazole, Moxifloxacin, Tigecycline Vancomycin (đường uống trong tiêu chảy do <i>Clostridium difficile</i>)

- Ampicillin/sulbactam và Clindamycin được xem là kháng sinh có hiệu quả nhất trong điều trị theo kinh nghiệm các nhiễm trùng do vi khuẩn Gram dương kỵ khí gây ra

Phối hợp kháng sinh với beta-lactam: mở rộng phổ tác dụng

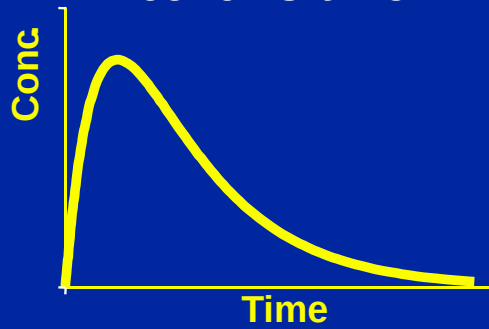
❑ Chú ý với vi khuẩn kỵ khí

- Sử dụng nhiều kháng sinh để điều trị nhiễm trùng nghi ngờ do vi khuẩn kỵ khí gây ra là không cần thiết, gia tăng các chủng vi khuẩn kháng thuốc, có thể gây hại cho người bệnh, tăng chi phí. Hiện nay không có bất kì hướng dẫn nào ủng hộ việc phối hợp từ 2 kháng sinh điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn kỵ khí gây ra trong thực hành lâm sàng, trừ 2 trường hợp
 - Thêm metronidazole vào điều trị nhiễm khuẩn do *Clostridium difficile*
 - Thêm clindamycin để điều trị nhiễm khuẩn gây hoại tử da - cân cơ (necrotizing fasciitis)
- KHÔNG phối hợp Metronidazole với 1 trong số các kháng sinh sau để điều trị nhiễm trùng nghi ngờ do vi khuẩn kỵ khí gây ra: Meropenem, Imipenem, Ertapenem, Doripenem, Piperacillin/tazobactam, Ampicillin/sulbactam, Ticarcillin/clavulanate

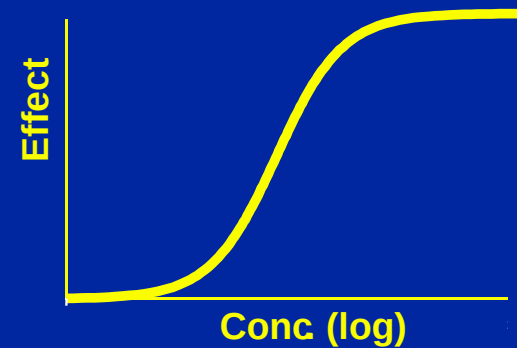
TỐI ƯU CHẾ ĐỘ LIỀU CỦA KHÁNG SINH BETA-LACTAM

Từ dược động học đến dược lực học...

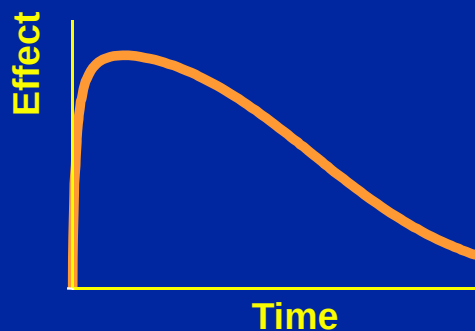
Pharmacokinetics conc vs time



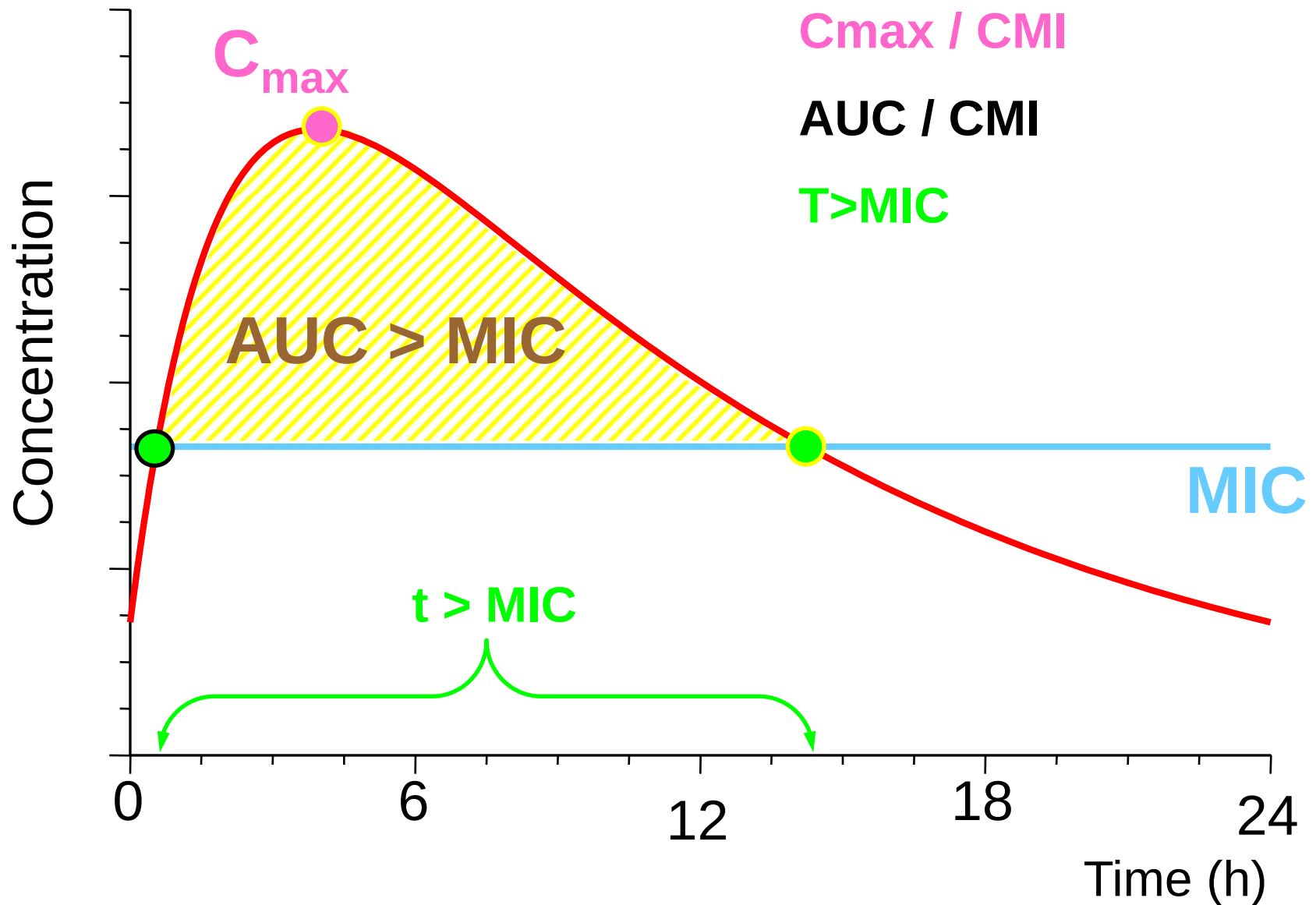
Pharmacodynamics conc vs effect



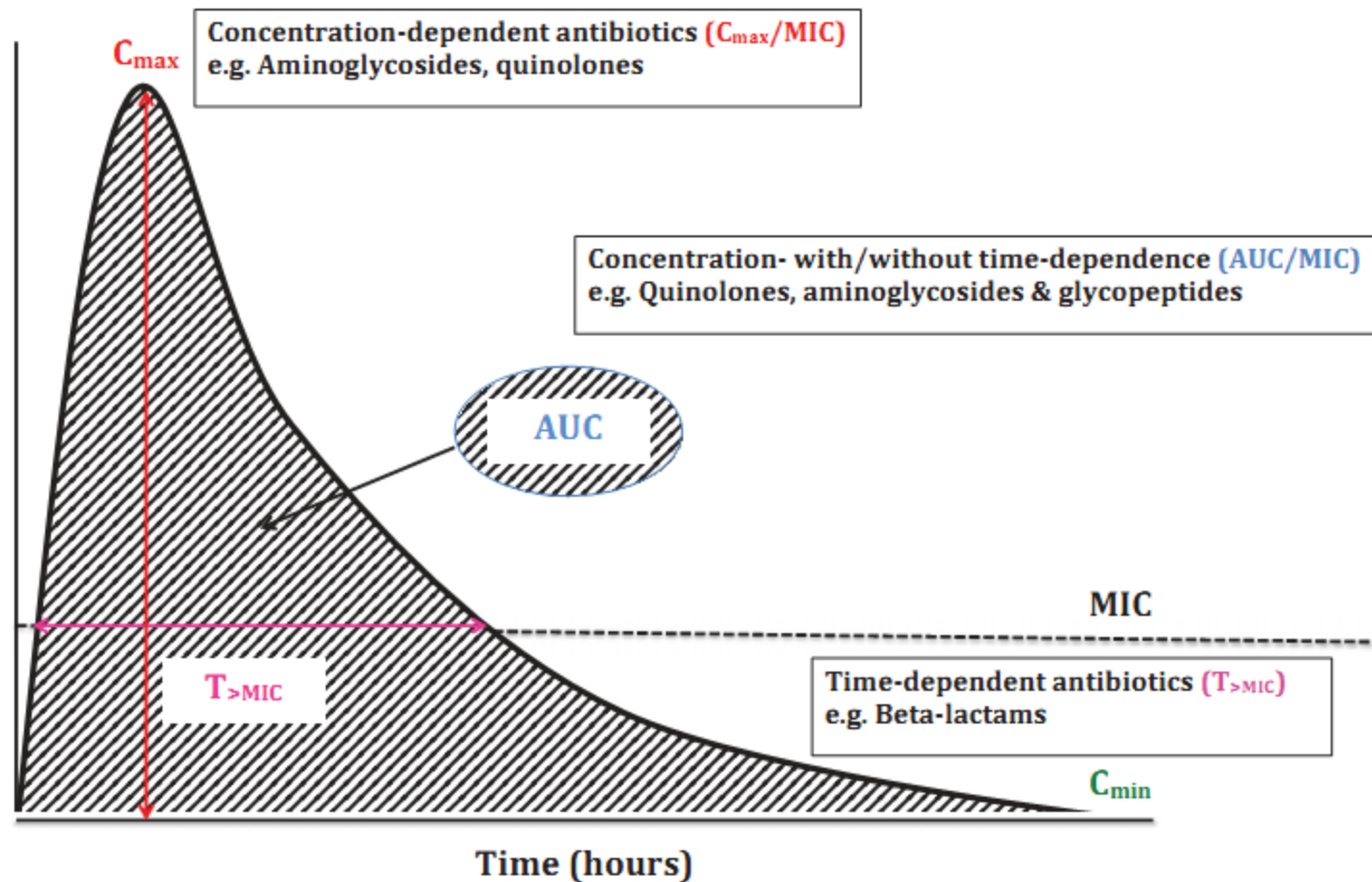
PK/PD effect vs time



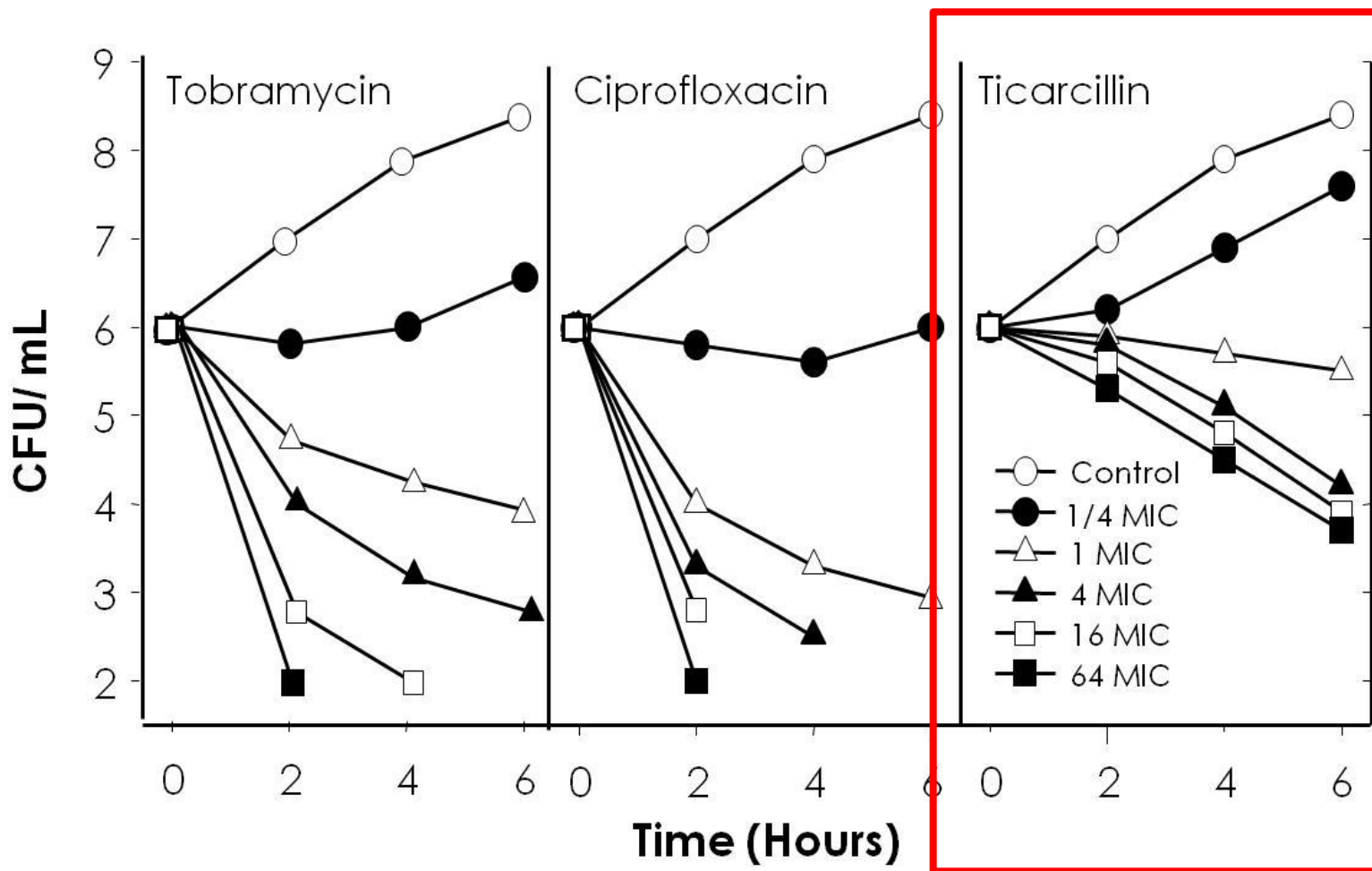
Từ dược động học đến dược lực học...



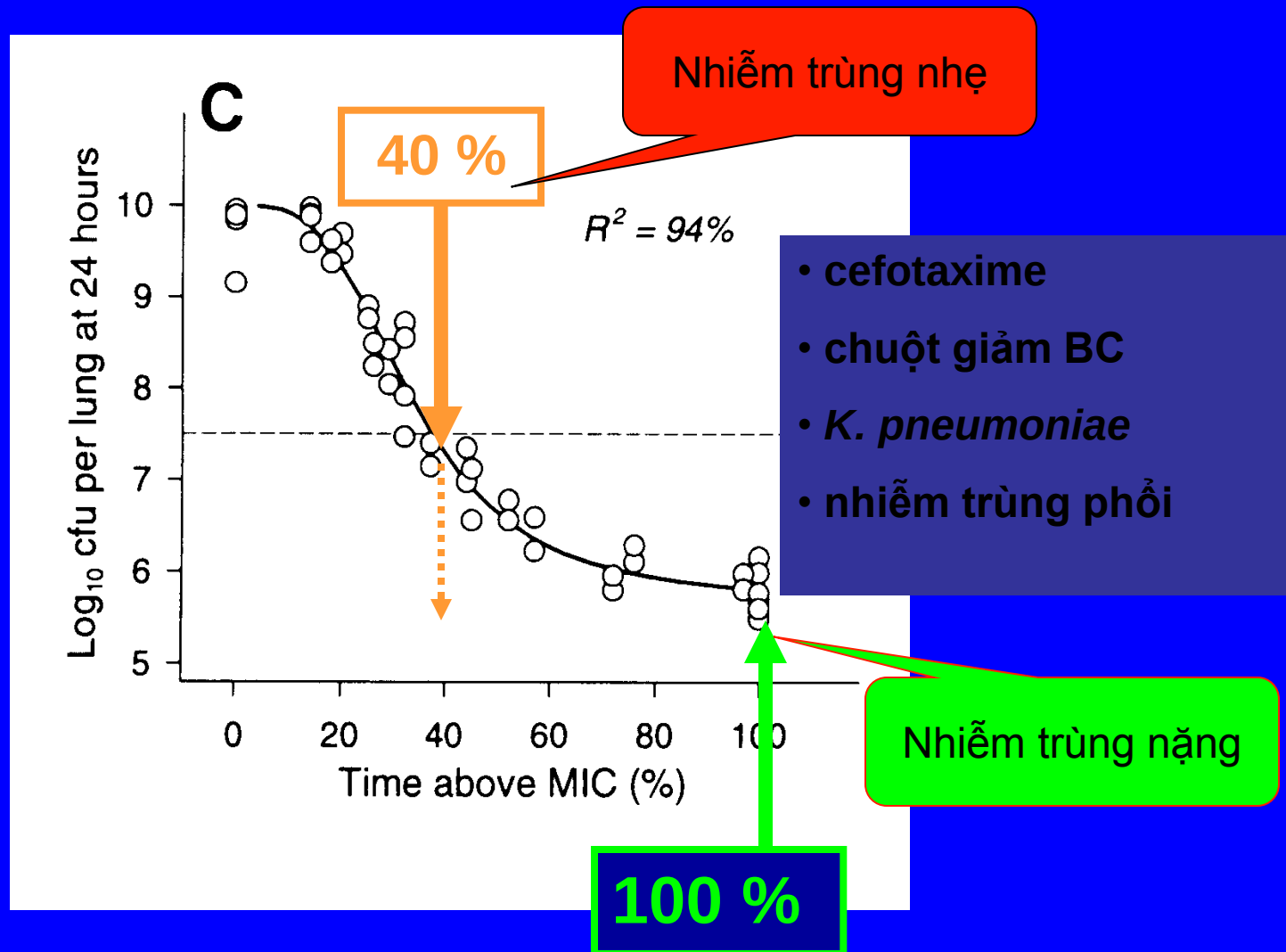
"HIT HARD & HIT FAST": tối ưu hóa sử dụng kháng sinh dựa trên PK/PD



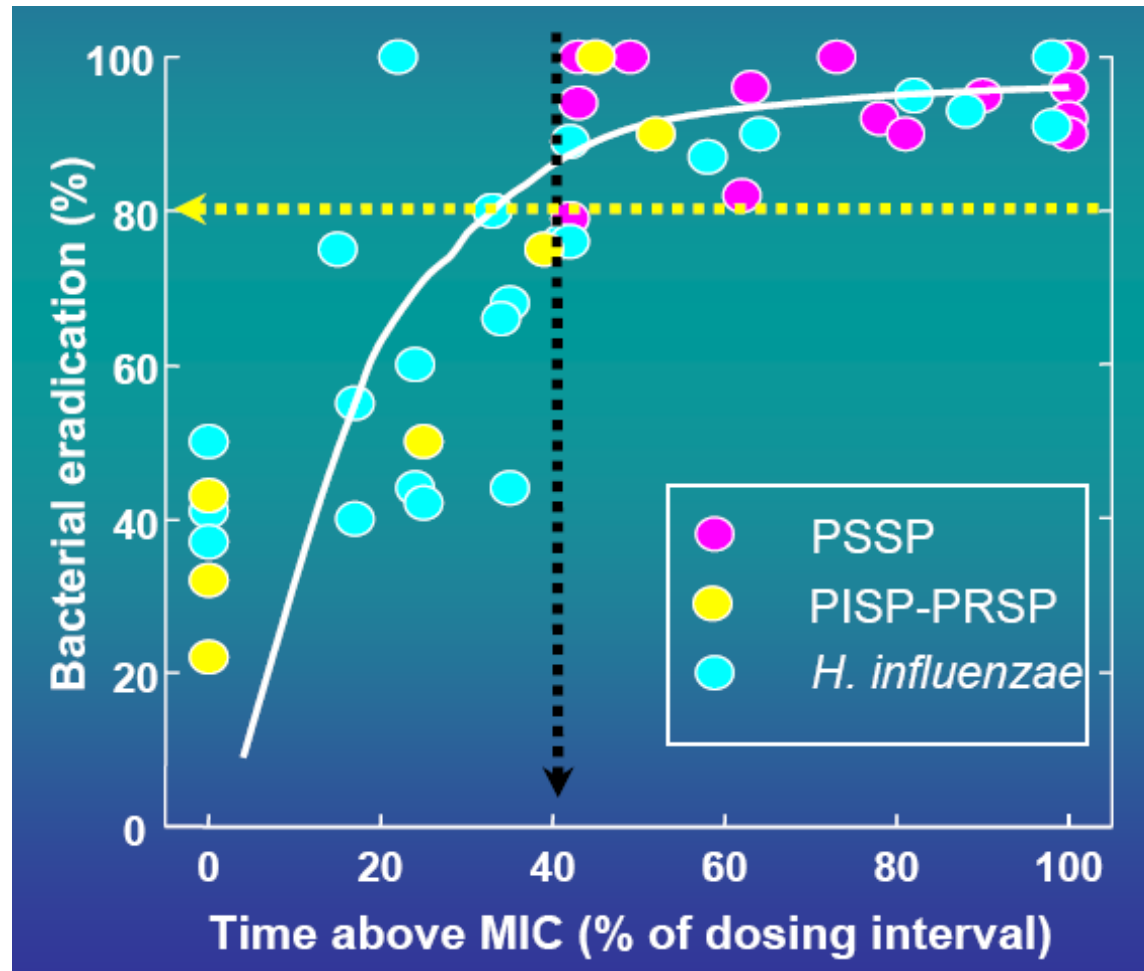
BETA-LACTAM: KHÁNG SINH DIỆT KHUẨN PHỤ THUỘC THỜI GIAN



Thời gian trên MIC là bao nhiêu ?

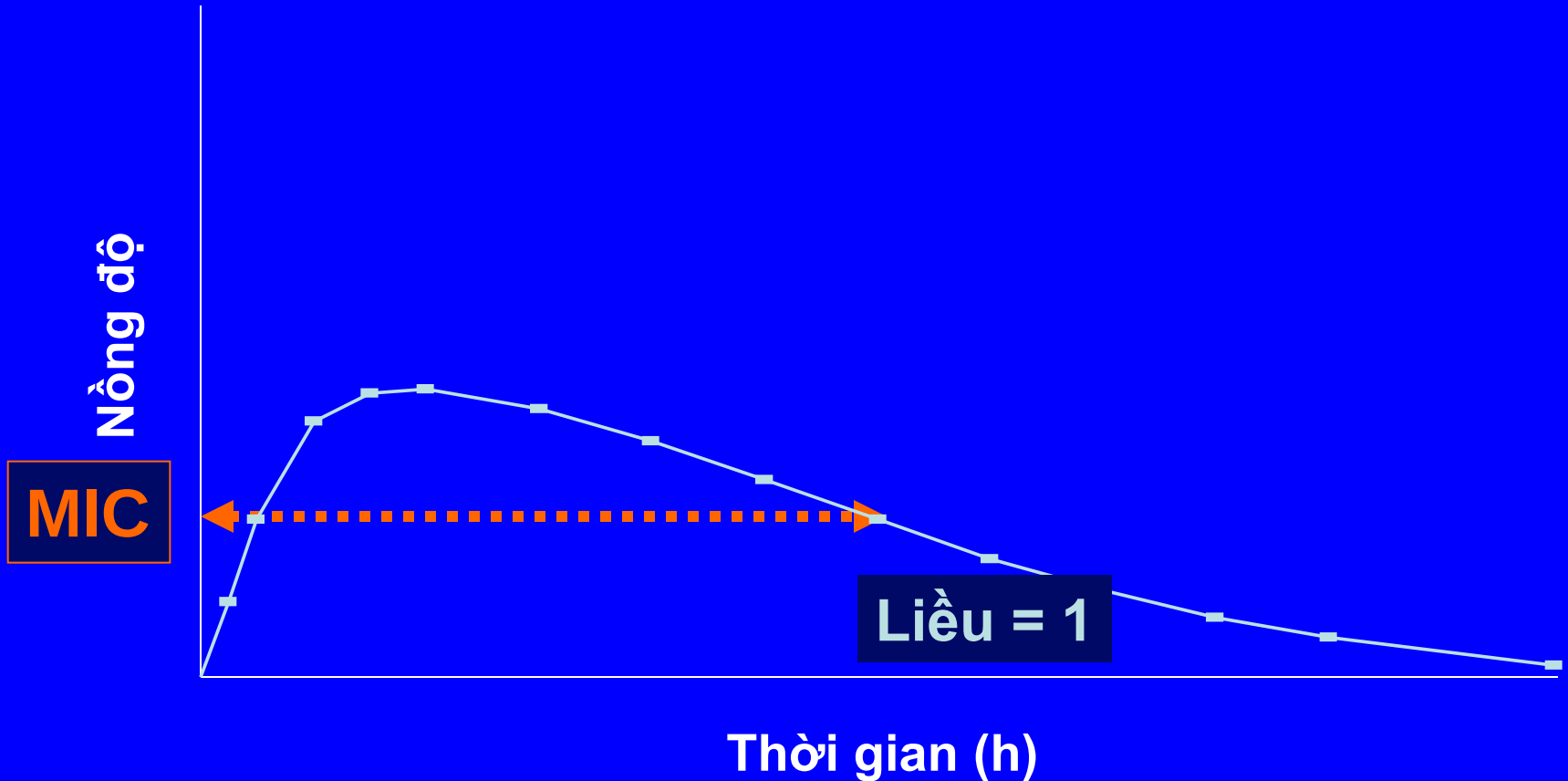


Dữ liệu PK/PD của β -lactam: tương quan giữa T>MIC và tỷ lệ khởi vi sinh ở bệnh nhi viêm tai giữa



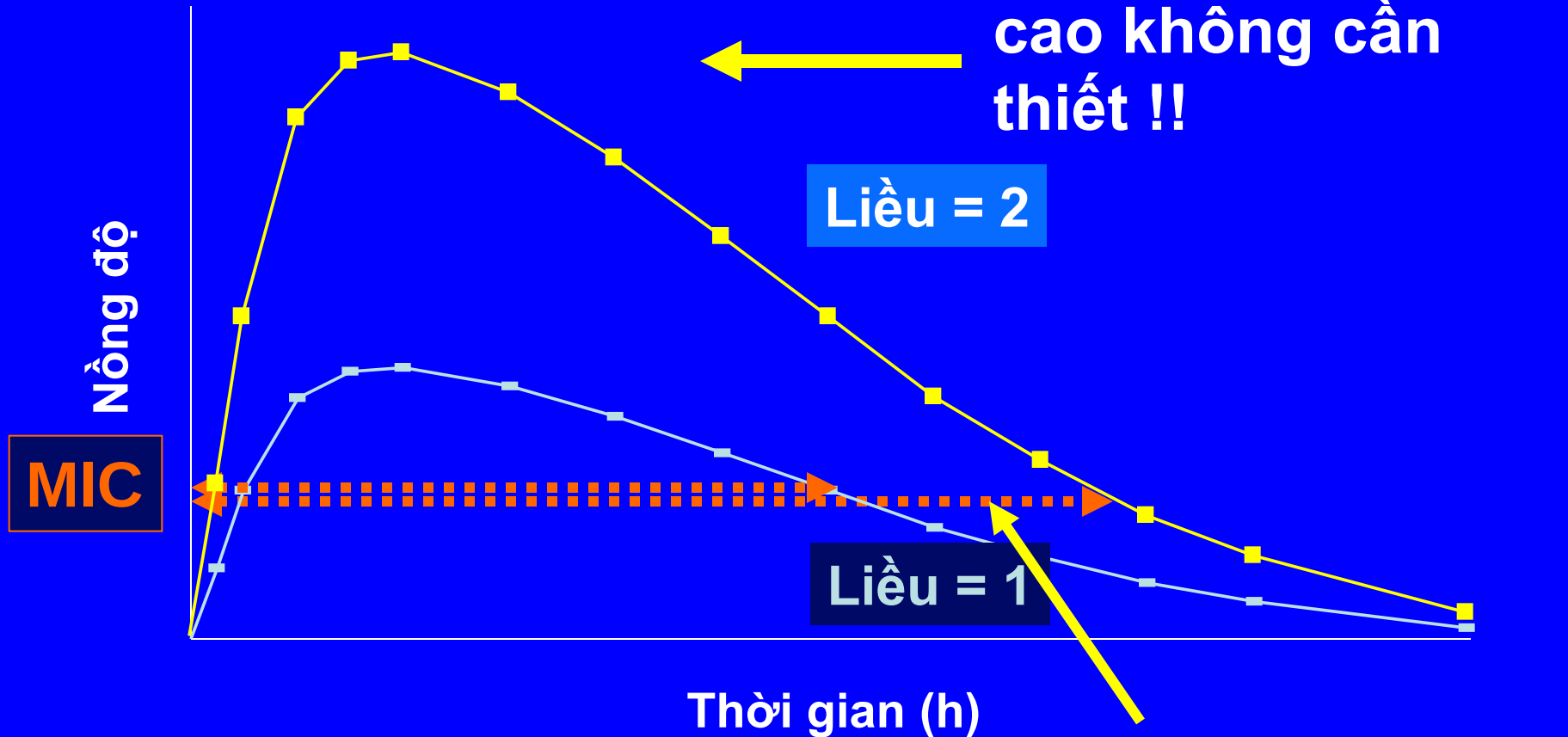
Làm cách nào để tối ưu $T > MIC$?

1. Tăng liều dùng 1 lần?



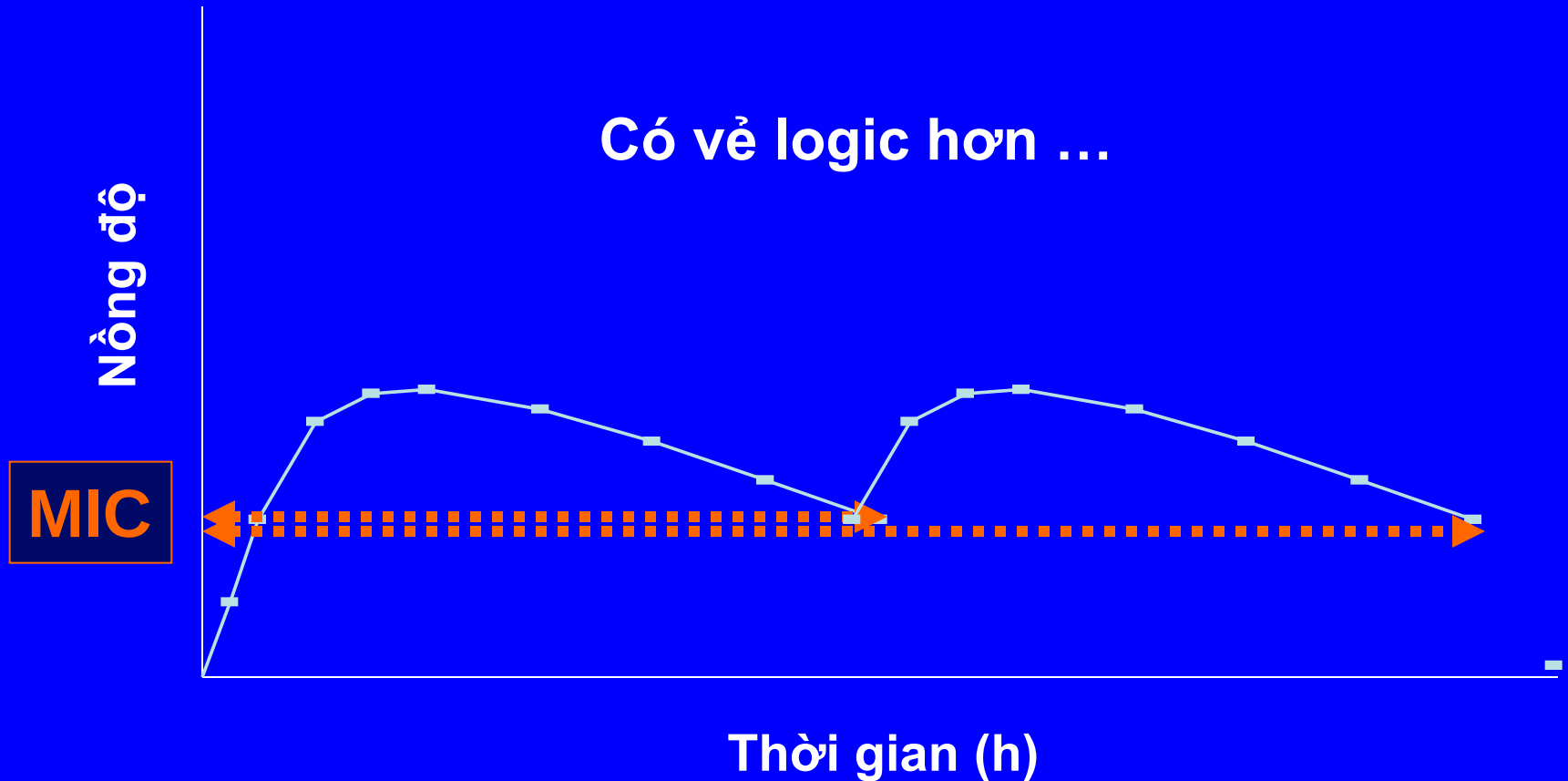
Làm cách nào để tối ưu $T > MIC$?

1. Tăng liều dùng 1 lần?



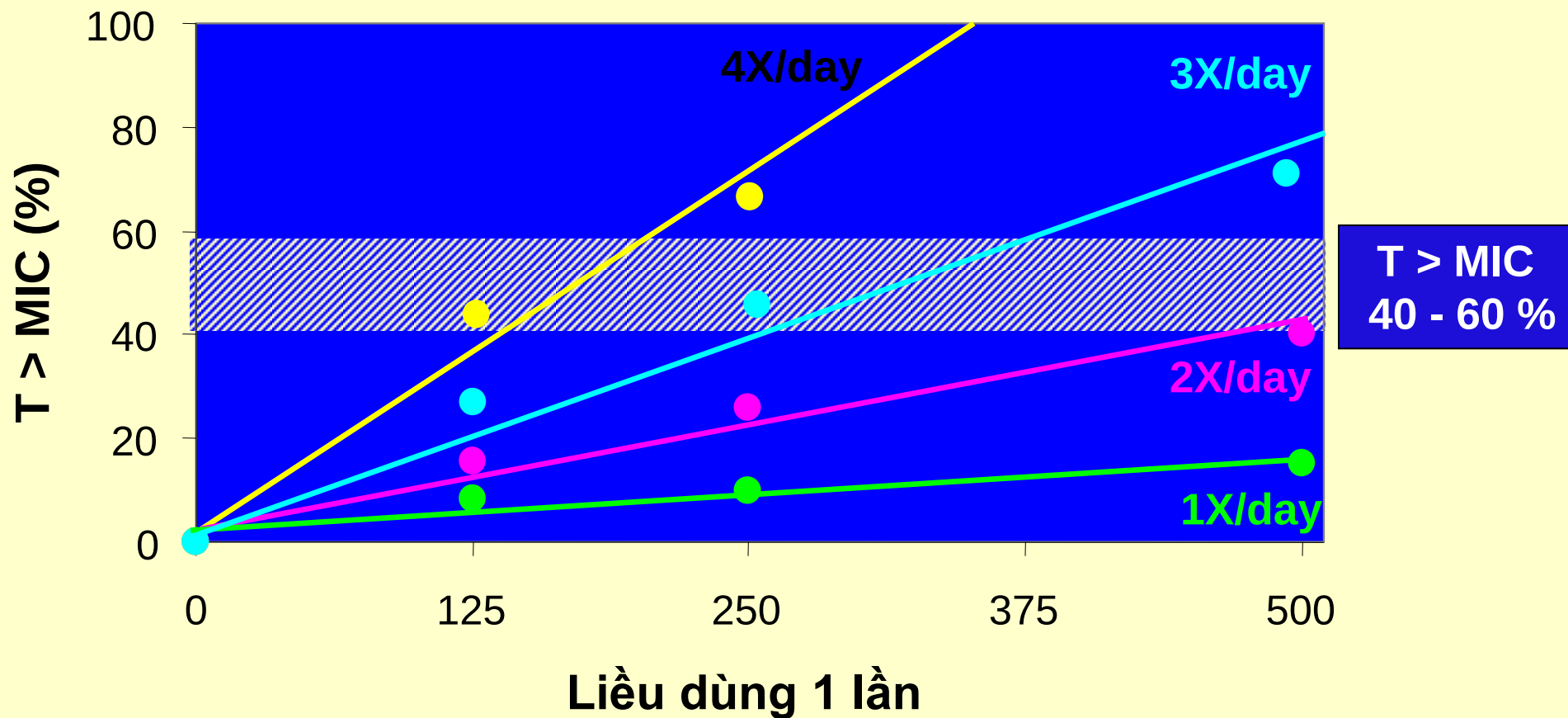
Làm cách nào để tối ưu $T > MIC$?

2. Tăng số lần đưa thuốc?



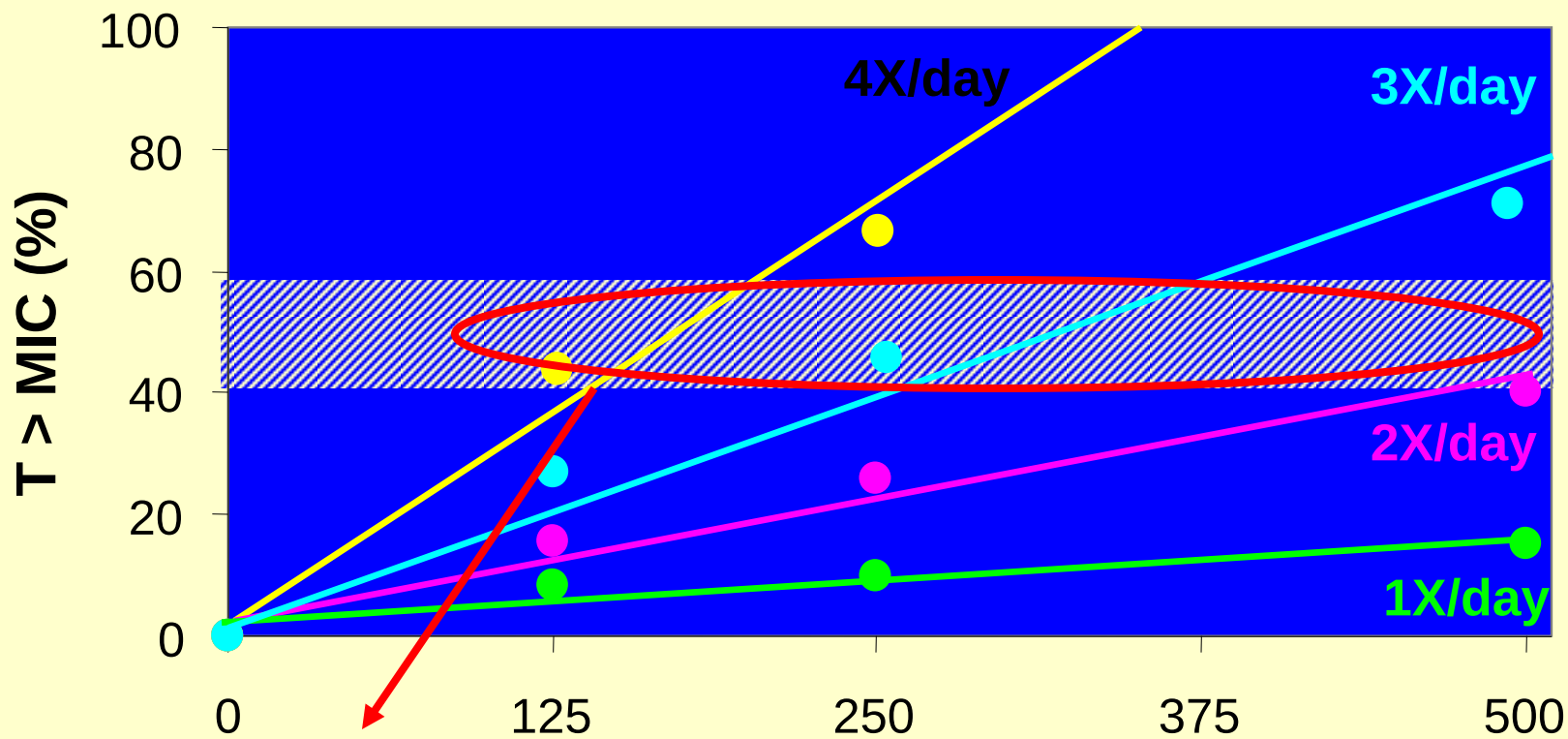
Tối ưu liều cefuroxim

Cefuroxim uống (MIC = 1 mg/l)



Tối ưu liều cefuroxim

Cefuroxim uống (MIC = 1 mg/l)



T > MIC
40 - 60 %

Chế độ liều hợp lý: 125 mg x 4 lần/ngày hoặc
250 mg x 3 lần/ngày hoặc 500 mg x 2 lần/ngày

Liều dùng 1 lần

Chế độ liều của kháng sinh penicillin: số lần dùng thuốc trong ngày đóng vai trò quan trọng

AMINOPENICILLINS	
Amoxicillin (Amoxil, Polymox)	250 mg–1 gm po tid
Amoxicillin extended release (Moxatag)	One 775 mg tab po once daily
Amoxicillin-clavulanate (Augmentin)	See Comment for adult products
AM-CL extra-strength peds suspension (ES-600)	Peds Extra-Strength susp.: 600/42.9 per 5 mL. Dose: 90/6.4 mg/kg div bid.
AM-CL-ER—extended release adult tabs	For adult formulations, see Comments IV amox-clav available in Europe
Ampicillin (Principen)	0.25–0.5 gm po q6h. 150–200 mg/kg IV/day.
Ampicillin-sulbactam (Unasyn)	1.5–3 gm IV q6h.

Comparison adult Augmentin product dosage regimens:

Augmentin	500/125	1 tab po tid
Augmentin	875/125	1 tab po bid
Augmentin-XR	1000/62.5	2 tabs po bid

ANTIPSEUDOMONAL PENICILLINS. NOTE: Platelet dysfunction may occur with an	
Piperacillin (Pipracil) (Canada only)	3–4 gm IV q4–6h (200–300 mg per kg per day up to 500 mg per kg per day). For urinary tract infection: 2 gm IV q6h. See Comment
Piperacillin-tazobactam (Zosyn)	Supplied as: piperacillin (PIP) 3 gm + tazobactam (TZ) 0.375 gm 3.375 gm IV q6h. 4.5 gm q8h available For <i>P. aeruginosa</i> : see Comment for dosage.
Temocillin ^{NUS}	1-2 gm IV q12h.
Ticarcillin disodium (Ticar)	3 gm IV q4–6h.
Ticarcillin-clavulanate (Timentin)	3.1 gm IV q4–6h.

Chế độ liều của kháng sinh cephalosporin: số lần dùng thuốc trong ngày đóng vai trò quan trọng

TABLE 22-7 Dosing Regimens for Cephalosporins in Adults and Children			
<i>Cephalosporin</i>	Adult		Children
	<i>Usual Dose</i>	<i>Severe Disease</i>	<i>Usual Dose</i>
First Generation			
Cefazolin	0.5-1 g q8-12h	2 g q6-8h	12.5-33 mg/kg q6-8h
Cephalothin	0.5-1 g q6h	2 g q4-6h	20-25 mg/kg q6h
Cephapirin	0.5-1 g q6h	2 g q4-6h	10-20 mg/kg q6h
Cephradine	0.5-1 g q6h	2 g q4-6h	12.5-25 mg/kg q6h
Second Generation			
Cefamandole	1 g q6h	2 g q4h	12.5-25 mg/kg q4-6h
Cefonicid	1 g q24h	2 g q24h	50 mg/kg q24h
Cefuroxime	0.75-1.5 g q8h	1.5 g q8h	12.5-60 mg/kg q6-8h
Cephameycins			
Cefmetazole	1-2 g q8h	2 g q6h	Not recommended
Cefotetan	1-2 g q12h	2-3 g q12h	Not recommended
Cefoxitin	1-2 g q6h	2 g q4-6h	20-25 mg/kg q4-6h
Third Generation			
Cefoperazone	1-2 g q12h	2-4 g q8h	Not recommended
Cefotaxime	1 g q8-12h	2 g q4-8h	25-30 mg/kg q4-6h
Ceftazidime	1 g q8-12h	2 g q8h	30-50 mg/kg q 8h
Ceftizoxime	1 g q8-12h	2 g q8-12h	50 mg/kg q6-8h
Ceftriaxone	1 g q24h	2 g q12-24h	50-100 mg/kg q24h
Moxalactam	1 g q8h	2 g q8h	Not recommended
Fourth Generation			
Cefepime	1 g q12h	2 g q8-12h	50 mg/kg q8h
Cefpirome	1 g q12h	2 g q12h	Not recommended

Chế độ liều của kháng sinh cephalosporin: số lần dùng thuốc trong ngày đóng vai trò quan trọng

**TABLE
22-7**

Dosing Regimens for Cephalosporins in Adults and Children

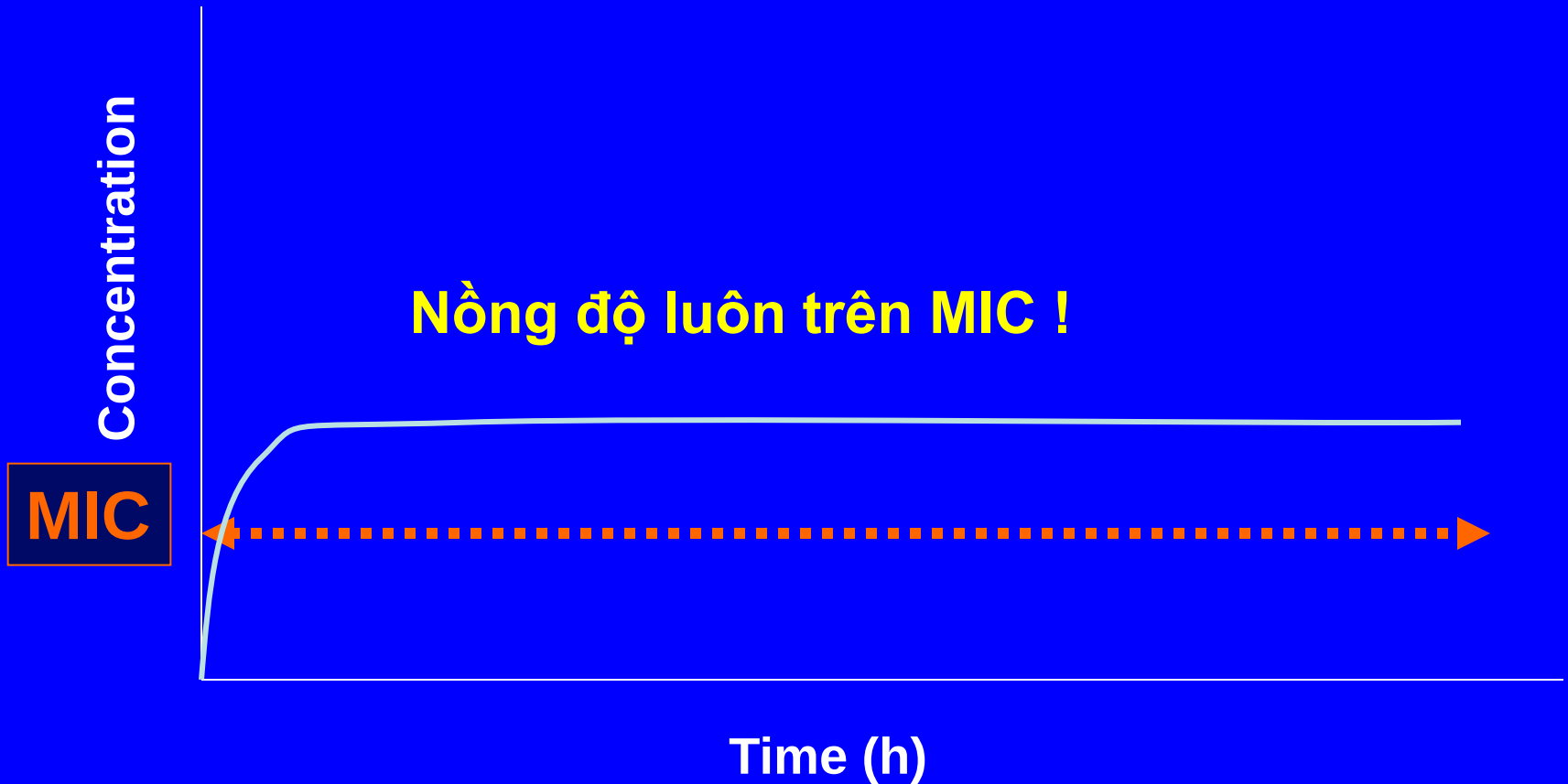
<i>Cephalosporin</i>	Adult		Children
	<i>Usual Dose</i>	<i>Severe Disease</i>	<i>Usual Dose</i>
Oral—First Generation			
Cephalexin	250-500 mg qid	1 g qid	6.25-25 mg/kg qid
Cephradine	250-500 mg qid	500 mg qid	6.25-25 mg/kg qid
Cefadroxil	500 mg bid	1 g bid	15 mg/kg bid
Oral—Second Generation			
Cefaclor	250 mg tid or 375 mg bid	500 mg tid	18.3-16.7 mg/kg tid
Cefprozil	250-500 mg bid	500 mg bid	7.5-15 mg/kg bid
Cefuroxime (axetil)	250-500 mg bid	500 mg bid	10-15 mg/kg bid
Loracarbef	200 mg bid	400 mg bid	7.5-15 mg/kg bid
Oral—Third Generation			
Cefdinir	300 mg bid or 600 mg qd	300 mg bid or 600 mg qd	7 mg/kg bid or 14 mg/kg qd
Cefditoren	200-400 mg bid	400 mg bid	Not recommended
Cefixime	200 mg bid or 400 mg qd	400 mg bid	4 mg/kg bid or 8 mg/kg qd
Cefpodoxime	200-400 mg bid	400 mg bid	5 mg/kg bid
Ceftibuten	400 mg qd	400 mg qd	9 mg/kg qd

Chế độ liều của kháng sinh carbapenem: số lần dùng thuốc trong ngày đóng vai trò quan trọng

CARBAPENEMS. NOTE: In pts with pen allergy, 11% had allergic reaction after studies (<i>NEJM</i> 354:2835, 2006; <i>AnIM</i> 146:266, 2007).	
Doripenem	500 mg IV q8h (infusion duration varies with indication).
Ertapenem (Invanz)	1 gm IV/IM q24h.
Imipenem + cilastatin (Primaxin) Ref: <i>JAC</i> 58:916, 2006	0.5 gm IV q6h; for <i>P. aeruginosa</i> : 1 gm q6–8h (see Comment).
Meropenem (Merrem)	0.5–1 gm IV q8h. Up to 2 gm IV q8h for meningitis.

Liệu có thể làm tốt hơn nữa không?

3. Truyền tĩnh mạch liên tục



Truyền TM liên tục: liệu có phải là giải pháp?

Có:

- Tối ưu hóa cách dùng thuốc
- Cho phép đạt nồng độ cao kháng sinh 20 đến 40 mg/L

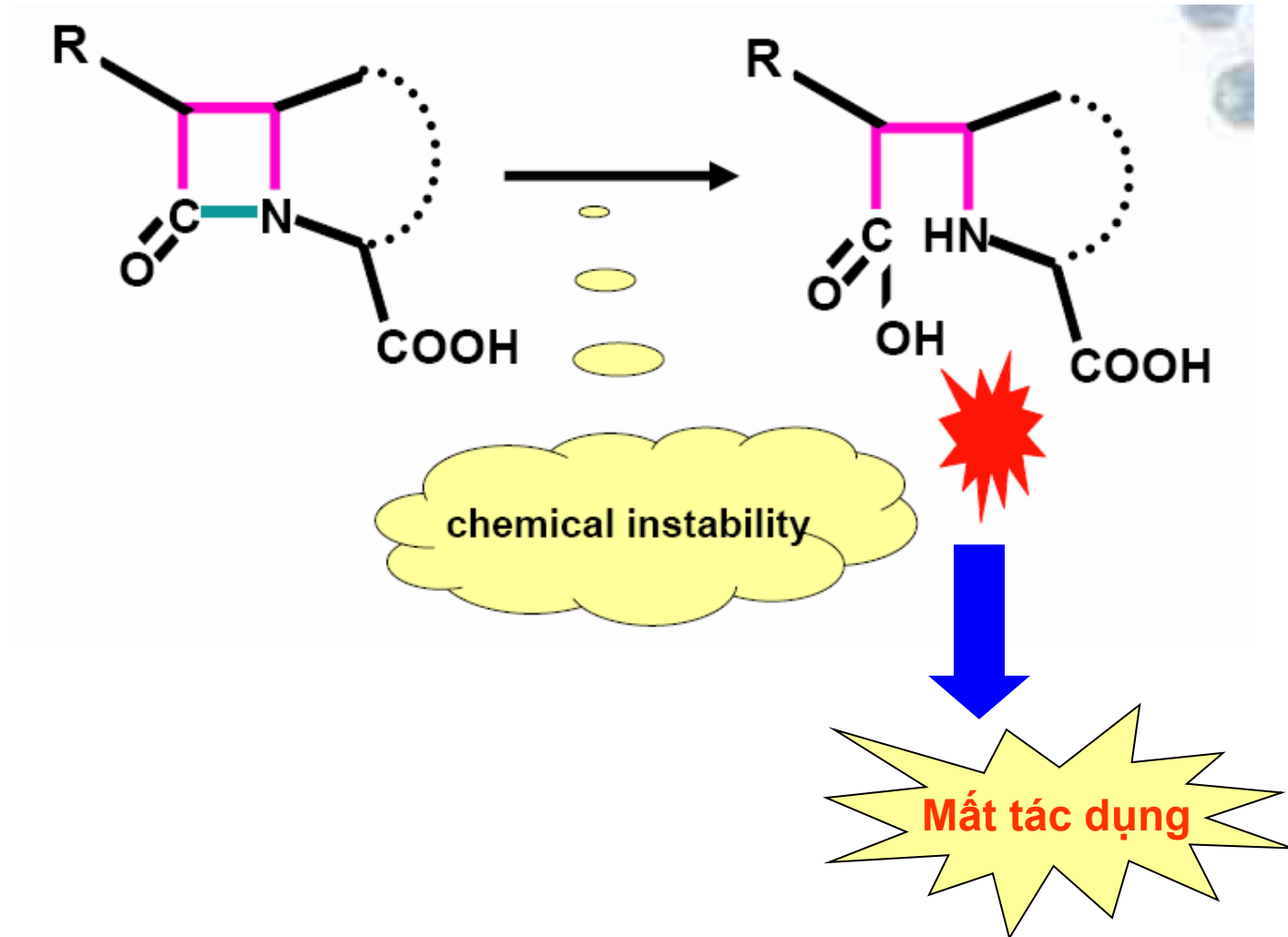
Nhưng cần thận trọng ...

- Độ ổn định của kháng sinh
 - Vòng beta-lactam dễ bị phá vỡ ...
→ nhiệt độ !!!
- Tương kỵ với các thuốc khác



Nhưng, trở ngại lớn nhất: bền vững về hóa học

Phân tử KS beta-lactam không bền



Độ ổn định của các KS beta-lactam trong dung dịch

- Definition: > 90% intact product (Pharmacopeia)
- Conditions: mimicking the total daily dose (commercial product) in 48 mL (motor operated syringe) water without pH adjustment and maintained at a fixed temperature (*)

• key: 37°C 25°C 4°C

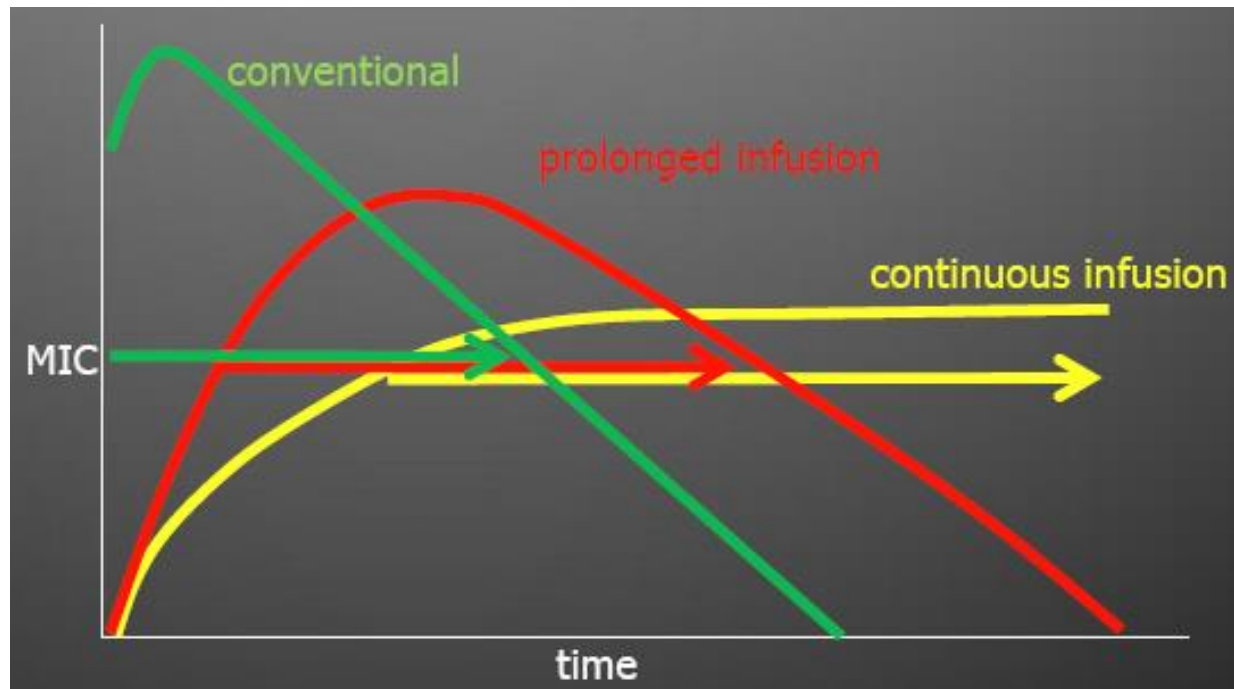
molecule	time (h)			
	≤ 6 h	12 h	24 h	> 24 h
penicillin G				
ampicillin				
oxacillin				
piperacillin				
temocillin				
cefazolin				
cefotaxime				
ceftriaxone				
ceftazidime				
cefepime				
imipenem				
meropenem				

* Servais & Tulkens, AAC 200;45:2643-7 – Viaene et al. AAC 2002;46:2327-32 - Baririan et al. JAC 2003;51:651
other references for indvual drugs in in Berthoin et al. (in preparation).

Điều trị các chủng vi khuẩn giảm nhạy cảm

➤ Beta-lactam: $T > MIC$

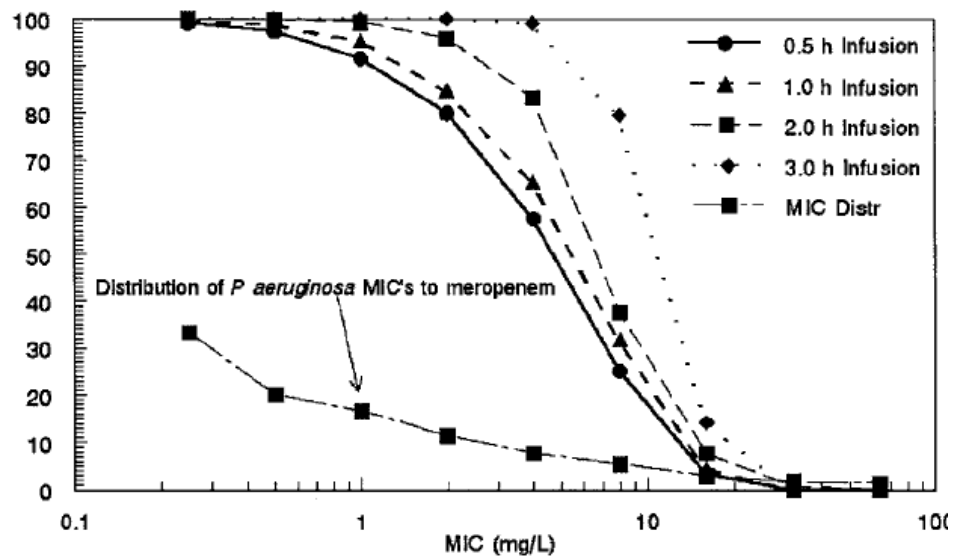
□ $MIC \uparrow \Rightarrow \uparrow PK$ (liều, thời gian truyền, khoảng cách đưa thuốc)



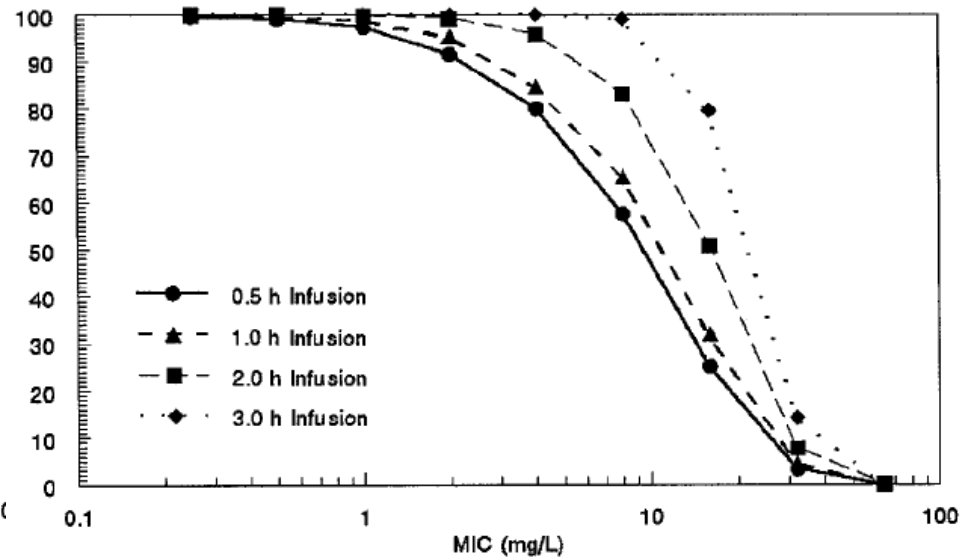
Điều trị các chủng vi khuẩn giảm nhạy cảm

Kéo dài thời gian truyền với meropenem (mô phỏng *in vitro*)

Meropenem 1g



Meropenem 2 g



Điều trị các chứng vi khuẩn giảm nhạy cảm

Kéo dài thời gian truyền với meropenem (kết quả *in vivo*)

1g q8h truyền TM 1 h 0,5g q6h truyền TM 3 h

Characteristic	Conventional bolus dosing group	Extended-infusion group	P-value
Age	39.67 ± 21.62	44.33 ± 21.02	>0.05
Sex (M:F)	9:6	10:5	
APACHE II score	17.33 ± 5.82	20.33 ± 4.29	>0.05
% success			
Day 3	40% (6/15)	33.33% (5/15)	>0.05
Day 5	86.67% (13/15)	93.33% (14/15)	>0.05
Day 7	100% (15/15)	100% (15/15)	>0.05
Relapse ratio	6.67% (1/15)	0	>0.05
Days of treatment ^a	5.27 ± 1.95	4.80 ± 1.36	>0.05
Meropenem cost (\$)	1038.83 ± 51.08	684.06 ± 36.25	<0.01

Điều trị các chủng vi khuẩn giảm nhạy cảm

Kéo dài thời gian truyền với meropenem (chiến lược dùng trong bệnh viện)

Bệnh viện Hartford

Pharmacodynamic-based clinical pathway for empiric antibiotic choice in patients with ventilator-associated pneumonia[☆]

Table 1 Revised Hartford Hospital empiric dosing recommendations for cefepime and meropenem in VAP patients based on ability to achieve targeted pharmacodynamic exposures

Antibiotic	Dosing recommendations by CrCL (mL/min)			
	>50	30-49	<30	CRRT
Cefepime	2g q8h (3-h INF)	2g q12h (0.5-h INF)	1g q12h (0.5-h INF)	2g q8h (3-h INF)
Meropenem	2g q8h (3-h INF)	1g q8h (3-h INF)	1g q12h (3-h INF)	2g q8h (3-h INF)

CrCL indicates creatinine clearance calculated by Cockcroft-Gault equation; CRRT, continuous renal replacement therapy; INF, infusion duration.

Hiệu quả trên lâm sàng: truyền tĩnh mạch liên tục so với truyền tĩnh mạch quãng ngắn/tiêm tĩnh mạch

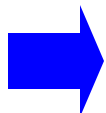
drug	no. of studies	main indications	main conclusions
1. controlled studies with clinical end-point(s)			
piperacillin	5 ^a	cIAI / VAP / septicaemia / various infections	equivalence but superiority if ↗ MIC
ceftazidime	2 ^b	VAP / pneumonia/ melioidosis/ cystic fibrosis	superiority mainly with resistant isolates
ceftriaxone	1 ^c	sepsis	superiority
meropenem	1 ^d	VAP	superiority

* Full papers in peer-reviewed Journals only with evaluable clinical end-point(s)

a Grant 2002; Buck 2005; Lau 2006; Rafati 2006; Lorente 2009

b Rappaz 2000; Angus 2000; Nicolau 2001; Lorente 2007; Hubert 2009

d Lorente 2006 (Note: meropenem is unstable and may, therefore, not be recommended for continuous infusion without specific precautions)



Phù hợp với BN nặng, vi khuẩn có MIC cao

Kết luận

- Beta-lactam hiện vẫn là lựa chọn quan trọng nhất trong điều trị và dự phòng kháng sinh trong bệnh viện
- Áp dụng được lý lâm sàng, PK/PD trong tối ưu hóa sử dụng kháng sinh beta-lactam
 - Lựa chọn: dựa trên căn nguyên vi khuẩn, phổ tác dụng và dịch tễ đề kháng kháng sinh tại bệnh viện
 - Chú ý số lần dùng thuốc trong ngày phù hợp, truyền kéo dài là các biện pháp có thể tăng hiệu quả kháng sinh trong nhiễm trùng nặng.
 - Sử dụng hợp lý kháng sinh dự phòng: thời điểm sử dụng, liều dùng.

COMBAT DRUG RESISTANCE



**No action today,
no cure tomorrow**

7 APRIL 2011 WORLD HEALTH DAY



World Health
Organization