

HỌC VIỆN QUÂN Y
BỆNH VIỆN BỎNG QUỐC GIA LÊ HỮU TRÁC

BẢN TIN
THÔNG TIN THUỐC
Số 1 - 2023

HÀ NỘI - 2023

MỤC LỤC

	Tên bài	Trang
Bài 1	Hướng dẫn điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn đa kháng thuốc 2022	1
Bài 2	Sơ lược về kháng sinh nhóm quinolon: Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn	8
Bài 3	Hướng dẫn tiêm truyền các kháng sinh phổ biến dùng trong bệnh viện	11

Hà Nội, ngày 27 tháng 6 năm 2023

CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG THUỐC VÀ ĐIỀU TRỊ



GIÁM ĐỐC

GS.TS. Nguyễn Như Lâm

BÀI 1. HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ NHIỄM KHUẨN DO VI KHUẨN ĐA KHÁNG THUỐC 2022 – HIỆP HỘI BỆNH TRUYỀN NHIỄM ĐÀI LOAN

Tổng hợp: DS Nguyễn Thị Hồng Thắm

Vi khuẩn đa kháng thuốc là một trong những thách thức lớn đang gia tăng trên toàn cầu. Những kháng sinh còn hoạt tính trên vi khuẩn đa kháng thuốc đang ngày càng hạn chế, một phần là do càng ngày càng có ít kháng sinh mới được nghiên cứu và phát triển.

Hướng dẫn này được Hiệp hội bệnh truyền nhiễm Đài Loan đưa ra nhằm mục đích hỗ trợ các nhà lâm sàng ra quyết định khi điều trị nhiễm khuẩn do các chủng vi khuẩn đa kháng thuốc như: *Acinetobacter baumannii* kháng carbapenem, *Pseudomonas aeruginosa* kháng carbapenem, Enterobacterales kháng carbapenem, và *Enterococcus* kháng vancomycin.

Nhóm hoạt động Hướng dẫn khuyến cáo sử dụng kháng sinh theo bằng chứng của Đài Loan (Guidelines Recommendations for Evidenced-based Antimicrobial use in Taiwan - GREAT) là một nhóm hoạt động được bảo trợ bởi Hiệp hội bệnh truyền nhiễm Đài Loan, với mục tiêu phát triển các hướng dẫn điều trị bệnh truyền nhiễm. Nhóm GREAT bao gồm hai ban: ban quản trị và ban xây dựng hướng dẫn. Ban xây dựng hướng dẫn bao gồm các bác sĩ truyền nhiễm và dược sĩ chia làm ba tiểu ban: tiểu ban CRAB và CRPA, tiểu ban CRE, và tiểu ban VRE. Nhóm GREAT sử dụng hệ thống GRADE về mức độ khuyến cáo và mức độ bằng chứng trong các hướng dẫn của họ.

Để xây dựng Hướng dẫn điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn đa kháng thuốc này, ban xây dựng hướng dẫn của nhóm GREAT đã tìm kiếm tổng quan các tài liệu có liên quan trên PubMed, EMBASE và Cochrane. Không có giới hạn ngôn ngữ tìm kiếm, do đó trong hướng dẫn bao gồm cả những kháng sinh chưa được lưu hành tại Đài Loan. Sau quá trình xây dựng, bản cuối cùng đã được chấp thuận và phê duyệt bởi Hiệp hội bệnh truyền nhiễm Đài Loan vào tháng 3 năm 2021.

1. *Acinetobacter baumannii* kháng carbapenem (CRAB - carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*)

Trong các trường hợp nhiễm khuẩn do *A. baumannii*, viêm phổi và nhiễm khuẩn huyết là hai thể bệnh phổ biến nhất. Cơ chế đề kháng carbapenem của *A. baumannii* rất đa dạng, bao gồm bơm tống thuốc, thay đổi các kênh vận chuyển, biến đổi receptor gắn thuốc và tạo enzym bất hoạt thuốc. Tuy nhiên, carbapenem vẫn là lựa chọn ưu tiên trong phác đồ kinh nghiệm mặc dù tỷ lệ đề kháng đang tăng cao. Các khuyến cáo trong điều trị nhiễm khuẩn do CRAB được trình bày bên dưới và tóm tắt trong Bảng 1.

Bảng 1. Khuyến cáo trong điều trị *Acinetobacter baumannii* kháng carbapenem

Lâm sàng	Tên thuốc	Thời gian điều trị
Viêm phổi	Khuyến cáo: Colistin* +/- Imipenem/ cilastatin ¹ 500 mg IV q6h Hoặc Meropenem ¹ 2 g IV q8h + Colistin khí dung	Ít nhất 7 ngày
	Thay thế: - Sulbactam² 6-9 g/ ngày IV chia 3-4 lần - Colistin* + Tigecyclin ^{3,4} liều nạp 100 mg IV, duy trì 50 mg IV q12h + Sulbactam ² 6-9 g/ ngày IV chia 3-4 lần	
Nhiễm khuẩn huyết	Khuyến cáo: Colistin* +/- Imipenem/ cilastatin ¹ 500 mg IV q6h Hoặc Meropenem ¹ 2 g IV q8h	10-14 ngày
	Thay thế: Colistin* + Tigecyclin ³ liều nạp 100 mg IV, duy trì 50 mg IV q12h Hoặc Sulbactam ² 6-9 g/ ngày IV chia 3-4 lần	

Colistin liều khuyến cáo tại BV Bông Quốc gia Lê Hữu Trác là 150mg/lọ 2 lọ/ngày, BTĐ ½ lọ/ 6h duy trì 2h.

¹ Carbapenem có tác dụng hiệp đồng trên in vitro khi MIC ≤ 32 mg/L. Thời gian truyền khuyến cáo là > 3h.

² Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về kết quả lâm sàng giữa phác đồ thay thế và phác đồ khuyến cáo.

³ Có thể cân nhắc phối hợp tigecyclin khi MIC tigecyclin ≤ 2 mg/L.

⁴ Không khuyến cáo tigecyclin đơn độc trong điều trị viêm phổi.

IV: tiêm, truyền tĩnh mạch; q6h: mỗi 6 giờ; q8h: mỗi 8 giờ; q12h: mỗi 12 giờ

1.1. Khuyến cáo điều trị viêm phổi do CRAB:

1. Hội đồng khuyến cáo colistin +/- carbapenem, và colistin khí dung hỗ trợ trong điều trị viêm phổi do CRAB (2C).

2. Hội đồng không khuyến cáo tigecyclin đơn độc trong điều trị viêm phổi do CRAB (1C).

1.2. Khuyến cáo điều trị nhiễm khuẩn huyết do CRAB:

1. Hội đồng khuyến cáo phối hợp colistin-carbapenem trong điều trị nhiễm khuẩn huyết do CRAB (2C).

2. *Pseudomonas aeruginosa* kháng carbapenem (CRPA - carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*) và *Pseudomonas aeruginosa* đa kháng khó điều trị (DTR-PA – difficult-to-treat resistant *Pseudomonas aeruginosa*):

Nhiễm khuẩn *P. aeruginosa* kháng carbapenem thường có liên quan đến việc gia tăng tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân. *P. aeruginosa* cũng là một trong những tác nhân hay gặp nhất trong viêm phổi và nhiễm khuẩn huyết. Các khuyến cáo trong điều trị nhiễm khuẩn do CRPA và DTR-PA được trình bày bên dưới và tóm tắt trong Bảng 2.

Bảng 2. Các kháng sinh khuyến cáo trong điều trị *Pseudomonas aeruginosa* kháng carbapenem (CRPA) và *Pseudomonas aeruginosa* đa kháng khó điều trị (DTR-PA)

Lâm sàng	Tên thuốc	Thời gian điều trị
Nhiễm khuẩn do CRPA nhạy cảm với các kháng sinh khác	- Piperacillin¹ 3-4 g IV q6h - Piperacillin/ tazobactam¹ 3,375-4,5 g IV q6h - Ceftazidim¹ 2 g IV q8h - Cefepim¹ 2 g IV q8-12h - Cefpirom¹ 2g IV q12h - Ciprofloxacin 400mg IV q8h - Levofloxacin 750mg IV qd - Amikacin² 15 mg/ kg IV qd	5-14 ngày ³
Nhiễm khuẩn do DTR-PA	- Colistin đơn độc hoặc phối hợp* - Ceftolozan/ tazobactam⁴ 1,5-3 g⁵ IV q8h - Ceftazidim/ avibactam⁴ 2,5g IV q8h - Imipenem/ cilastatin/ relebactam⁴ 1,25 g IV q6h	5-14 ngày ³
¹ Có thể cân nhắc phối hợp aminoglycosid với các kháng sinh penicillin hoặc cephalosporin chống lại trực khuẩn mủ xanh, nếu vi khuẩn còn nhạy cảm trên kháng sinh đồ. ² Aminoglycosid đơn độc chỉ được chỉ định cho nhiễm khuẩn tiết niệu		

³ Thời gian điều trị khuyến cáo cho nhiễm khuẩn tiết niệu phức tạp và nhiễm khuẩn ổ bụng biến chứng là 5-10 ngày, thời gian điều trị khuyến cáo cho viêm phổi bệnh viện hoặc viêm phổi thở máy là 10-14 ngày. Thời gian điều trị chính xác nên được cá thể hoá theo vị trí nhiễm khuẩn, kiểm soát nguồn nhiễm khuẩn, bệnh nền và đáp ứng ban đầu với phác đồ điều trị.

⁴ Có thể cân nhắc các kháng sinh β -lactam phối hợp β -lactamase mới khi kết quả kháng sinh đồ nhạy cảm.

⁵ Liều ceftolozan/ tazobactam 3 g truyền trong 1h q8h được chỉ định cho viêm phổi bệnh viện hoặc viêm phổi thở máy.

IV: tiêm, truyền tĩnh mạch; q6h: mỗi 6 giờ; q8h: mỗi 8 giờ; q12h: mỗi 12 giờ; qd: mỗi ngày.

2.1. Khuyến cáo điều trị *Pseudomonas aeruginosa* kháng carbapenem (CRPA):

1. Các kháng sinh penicillin hoặc cephalosporin hoặc fluoroquinolon chống lại trực khuẩn mủ xanh, kèm hoặc không kèm aminoglycosid, được khuyến cáo trong điều trị nhiễm khuẩn do CRPA còn nhạy cảm với các kháng sinh khác (2D).

2.2. Khuyến cáo điều trị *Pseudomonas aeruginosa* đa kháng khó điều trị (DTR-PA):

1. Phác đồ phối hợp dựa trên colistin được khuyến cáo trong điều trị nhiễm khuẩn do DTR-PA (2C).

2. Colistin liều nạp 9 MU (5 mg/kg), liều duy trì 4,5 MU (2,5 mg x (1,5 x CrCl + 30)) q12h được khuyến cáo ở bệnh nhân nặng (1C).*

3. Cần giám sát chức năng thận trong quá trình sử dụng colistin (1C).

4. Việc sử dụng phác đồ phối hợp dựa trên colistin vẫn còn nhiều tranh cãi (2D).

Vai trò của các kháng sinh β -lactam phối hợp β -lactamase mới trong điều trị DTR-PA:

1. Có thể cân nhắc các kháng sinh β -lactam phối hợp β -lactamase mới, bao gồm ceftazidim-avibactam, ceftolozan-tazobactam và imipenem-cilastatin-relebactam trong điều trị nhiễm khuẩn do DTR-PA (2C).

2. Khuyến cáo làm kháng sinh đồ với các kháng sinh β -lactam phối hợp β -lactamase mới khi điều trị nhiễm khuẩn do DTR-PA (2D).

3. Enterobacterales kháng carbapenem (CRE – carbapenem-resistant Enterobacterales):

Theo tiêu chuẩn của CLSI, Enterobacterales kháng carbapenem được định nghĩa là MIC ≥ 2 μ g/mL với ertapenem hoặc > 4 μ g/mL với doripenem, meropenem và imipenem. Tuy nhiên, trong trường hợp nhiễm khuẩn do Enterobacterales kháng

ertapenem, nhạy cảm imipenem và nhạy cảm meropenem; vẫn có thể sử dụng doripenem, meropenem và imipenem để điều trị. Do đó, hướng dẫn này định nghĩa CRE là Enterobacterales kháng doripenem, imipenem, hoặc meropenem. Các khuyến cáo trong điều trị nhiễm khuẩn do CRPA và DTR-PA được trình bày bên dưới và tóm tắt trong Bảng 3.

Bảng 3. Các kháng sinh khuyến cáo trong điều trị Enterobacterales kháng carbapenem

Lâm sàng	Tên thuốc	Thời gian điều trị
Nhiễm khuẩn huyết	- Ceftazidim/ avibactam 2,5 g IV q8h - Meropenem/ vaborbactam 4 g IV q8h - Imipenem/ cilastatin/ relebactam 1,2 g IV q6h - Phác đồ phối hợp dựa trên polymyxin: Colistin* + Tigecyclin liều nạp 100 mg IV, duy trì 50 mg IV q12h Hoặc Meropenem¹ 1g IV q8h truyền kéo dài²	7-14 ngày
¹ Lựa chọn phác đồ phối hợp nên dựa theo kháng sinh đồ. ² Khuyến cáo truyền kéo dài meropenem > 3h khi MIC meropenem ≤ 8 mg/L. ³ Có thể phối hợp tigecyclin với polymyxin hoặc meropenem trên bệnh nhân lâm sàng không ổn định. IV: tiêm, truyền tĩnh mạch; q6h: mỗi 6 giờ; q8h: mỗi 8 giờ; q12h: mỗi 12 giờ; qd: mỗi ngày		

3.1. Khuyến cáo điều trị nhiễm khuẩn huyết do CRE:

1. Các phác đồ phối hợp dựa trên polymyxin được khuyến cáo trong điều trị nhiễm khuẩn huyết do CRE (2D).
2. Việc phối hợp kháng sinh nên dựa trên kết quả kháng sinh đồ (2D).
3. Khuyến cáo ceftazidim-avibactam 2,5 g IV q8h truyền kéo dài > 3h trong điều trị nhiễm khuẩn huyết do CRE (2D).
4. Khuyến cáo meropenem-vaborbactam 4 g IV q8h truyền kéo dài > 3h hoặc imipenem-cilastatin-relebactam 1,25 g IV q6h trong điều trị nhiễm khuẩn huyết do CRE (2C).

3.2. Khuyến cáo điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu phức tạp do CRE:

1. Khuyến cáo ceftazidim-avibactam 2,5 g IV q8h trong điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu phức tạp do CRE (2D).

2. Khuyến cáo meropenem-vaborbactam 4 g IV q8h hoặc imipenem-cilastatin-relebactam 1,25 g IV q6h trong điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu phức tạp do CRE (2C).
3. Khuyến cáo plazomicin 15 mg/kg IV q12h trong điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu phức tạp do CRE (2D).
4. Khuyến cáo một liều duy nhất aminoglycosid cho bệnh nhân viêm bàng quang đơn thuần do CRE (2D).
5. Liều duy nhất aminoglycosid được khuyến cáo như một phác đồ thay thế cho bệnh nhân nhiễm khuẩn tiết niệu phức tạp do CRE (2D).

4. Enterococcus kháng vancomycin (VRE – vancomycin-resistant Enterococcus):

Enterococcus đang gia tăng tỷ lệ đề kháng vancomycin trên toàn thế giới. CDC Hoa Kỳ báo cáo trong năm 2019, tỷ lệ Enterococcus spp. Không nhạy cảm với vancomycin trong các trường hợp nhiễm khuẩn liên quan thiết bị chăm sóc y tế trải dài từ 7,2% với chủng *Enterococcus faecalis* đến 82,1% với chủng *Enterococcus faecium*. Mạng lưới giám sát đề kháng kháng sinh châu Âu cũng báo cáo sự gia tăng tỷ lệ đề kháng vancomycin ở chủng *E. faecium* từ 8,1% năm 2012 đến 19% năm 2018. Các khuyến cáo trong điều trị nhiễm khuẩn do VRE được trình bày bên dưới và tóm tắt trong Bảng 4.

Bảng 4. Các kháng sinh khuyến cáo trong điều trị Enterococci kháng vancomycin

Lâm sàng	Tên thuốc	Thời gian điều trị
Viêm phổi	Linezolid 600 mg IV q12h	Ít nhất 7 ngày
Nhiễm khuẩn huyết	- Linezolid 600 mg IV q12h - Daptomycin 8-12 mg/kg IV qd ± beta-lactam¹ IV	10-14 ngày
¹ Cân nhắc phối hợp với beta-lactam khi nhiễm khuẩn huyết do VRE có MIC daptomycin cao (3-4 µL). Các beta-lactam bao gồm các penicillin, carbapenem và cephalosporin trừ cefotaxim và cefazolin. IV: tiêm, truyền tĩnh mạch; PO: đường uống; q6h: mỗi 6 giờ; q8h: mỗi 8 giờ; q12h: mỗi 12 giờ; qod: cách ngày		

Khuyến cáo điều trị nhiễm khuẩn do VRE:

1. Linezolid 600 mg IV hoặc PO mỗi 12h được khuyến cáo cho nhiễm khuẩn do enterococcus. Thời gian điều trị phụ thuộc vào vị trí nhiễm khuẩn và đáp ứng lâm sàng (1C).
2. Daptomycin liều cao 8-12 mg/kg/ngày IV +/- β-lactam bao gồm penicillin, cephalosporin và carbapenem được khuyến cáo cho nhiễm khuẩn huyết do VRE (2C).

3. Tigecyclin liều nạp 100 mg IV, duy trì 50 mg IV q12h được khuyến cáo cho nhiễm khuẩn ổ bụng do VRE. Thời gian điều trị phụ thuộc vào đáp ứng lâm sàng.
4. Liều duy nhất fosfomycin 3 g PO được khuyến cáo cho nhiễm khuẩn tiết niệu không phức tạp do VRE (2D).
5. Nitrofurantoin 100 mg PO q6h được khuyến cáo cho nhiễm khuẩn tiết niệu không phức tạp do VRE (2D).
6. Ampicillin liều cao (18-30 g/ngày IV chia làm nhiều lần) hoặc amoxicillin 500 mg/ngày IV hoặc PO q8h được khuyến cáo cho nhiễm khuẩn tiết niệu không phức tạp do VRE (2D).

BÀI 2. SƠ LƯỢC VỀ KHÁNG SINH NHÓM QUINOLON, CƠ CHẾ TÁC DỤNG VÀ PHỔ KHÁNG KHUẨN

Ds. Nguyễn Thị Thu Hương

Kháng sinh quinolone lần đầu tiên được phát hiện ngẫu nhiên trong quá trình tổng hợp chloroquin, acid nalidixic có tác dụng yếu trên vi khuẩn gram âm. Trải qua quá trình dài nghiên cứu, phát triển, các thế hệ quinolone tiếp theo có phổ tác dụng mạnh trên vi khuẩn gram âm hiếu khí, gram dương hiếu khí và thậm chí một số vi khuẩn kỵ khí. Với phổ kháng khuẩn rộng, sinh khả dụng đường uống cao, độc tính vừa phải, quinolone trở thành một trong những nhóm kháng sinh được sử dụng phổ biến nhất hiện nay.



Trong đó, các quinolone sau đây thường được sử dụng nhiều nhất trên thị trường: ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin, moxifloxacin, và gemifloxacin. Các kháng sinh này đều có cấu trúc 2 vòng benzen, việc bổ sung thêm gốc fluor giúp tăng hiệu lực kháng khuẩn, bởi vậy chúng còn được gọi là fluoroquinolon để phân biệt với nhóm quinolone thời kỳ đầu như acid nalidixic.

1. Cơ chế tác dụng

Kháng sinh quinolone hoạt động theo cơ chế ức chế hai enzyme topoisomerase IV và gyrase, dẫn đến ức chế quá trình sao chép ADN vi khuẩn và từ đó tiêu diệt vi khuẩn. Khả năng đề kháng quinolone của vi khuẩn là nhờ sự đột biến tự phát xảy ra ở các vùng cụ thể của gen mã hóa ADN gyrase và topoisomerase. Thật không may, chỉ cần 1 đột biến đơn trên một trong những gen này cũng đủ để làm giảm đáng kể độ nhạy cảm với quinolone, giúp vi khuẩn có cơ hội sống sót tốt hơn, dẫn đến xuất hiện các đột biến thứ cấp khiến khả năng kháng kháng sinh tăng lên nhiều lần. Cuối cùng, sự xuất hiện vi khuẩn có đột biến ở cả hai gen ADN gyrase và topoisomerase, có khả năng đề kháng rất cao với kháng sinh quinolone. Vì chỉ cần một đột biến đơn có thể bắt đầu cả quá trình đề kháng trên, nên việc kháng kháng sinh là nguyên nhân chính dẫn đến giới hạn sử dụng quinolone. Cơ chế đề kháng thứ hai là sự bơm đẩy kháng sinh của vi khuẩn, cơ chế này tác dụng không chỉ với nhóm quinolone mà cả những kháng sinh khác, dẫn đến đề kháng chéo kháng sinh.

Kháng sinh quinolone có phổ kháng khuẩn rộng trên nhiều loại vi khuẩn, đặc biệt có phổ kháng khuẩn mạnh trên vi khuẩn gram âm hiếu khí. Các kháng sinh quinolone có hoạt tính mạnh trên hầu hết các chủng *Enterobacteriaceae*, *Haemophilus spp.*, và *Neisseria spp.* Chúng cũng có hoạt tính trên một số staphylococci và streptococci, nhiều vi khuẩn không điển hình và một số trực khuẩn mycobacteria.

Bảng 1. Phổ kháng khuẩn của nhóm Quinolone

Vi khuẩn gram dương	Một số <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Liên cầu tán huyết alpha (<i>Streptococci viridian</i>) <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Vi khuẩn gram âm	<i>Neisseria</i> spp. <i>Haemophilus influenza</i> Enterobacteriaceae Một số <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Vi khuẩn kỵ khí	Một số <i>Clostridia</i> spp. Một số <i>Bacteroides</i> spp.
Vi khuẩn không điển hình	<i>Chlamydia</i> và <i>Chlamydophila</i> <i>Mycoplasma pneumonia</i> <i>Legionella</i> spp.
Mycobacteria	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium avium</i> <i>Mycobacterium leprae</i>

2. Phổ kháng khuẩn một số kháng sinh quinolone

2.1. Ciprofloxacin:

Ciprofloxacin là một trong những fluoroquinolone lâu đời nhất vẫn còn được sử dụng phổ biến. Giống như các fluoroquinolone khác, ciprofloxacin chứa một dẫn xuất piperazine ở chuỗi bên R1, nhờ đó làm tăng đáng kể hoạt lực chống lại vi khuẩn gram âm hiếu khí. Ciprofloxacin là kháng sinh có hiệu lực mạnh nhất trong nhóm quinolone đối với vi khuẩn gram âm hiếu khí và có hiệu quả tốt trên *Pseudomonas aeruginosa*. Ciprofloxacin có phổ kháng khuẩn trên nhiều vi khuẩn không điển hình và một số trực khuẩn mycobacteria. Tuy nhiên, ciprofloxacin có hiệu lực khá yếu trên vi khuẩn gram dương hiếu khí, cụ thể như với các bệnh nhiễm trùng nặng do *Streptococcus pneumoniae*, không nên chỉ định kháng sinh này.

2.2. Levofloxacin và Ofloxacin:

Ofloxacin và Levofloxacin có cấu trúc tương tự nhau, ofloxacin là hỗn hợp racemic đồng phân lập thể dạng hoạt động và không hoạt động, levofloxacin chỉ bao gồm duy nhất đồng phân lập thể hoạt động. Bởi vậy, hai kháng sinh này có cùng phổ kháng khuẩn, nhưng levofloxacin có hoạt lực mạnh hơn gấp đôi nên thường được sử dụng phổ biến hơn. Levofloxacin không mạnh bằng ciprofloxacin trong hoạt động tiêu diệt vi khuẩn gram âm hiếu khí nhưng vẫn có hiệu quả đối với hầu hết các bệnh do nhiễm khuẩn gram âm này, bao gồm cả *P.aeruginosa*. So với ciprofloxacin, levofloxacin được tăng cường hoạt lực trên vi khuẩn gram dương hiếu khí và có hiệu quả trong điều trị các bệnh nhiễm trùng nặng do *S.pneumoniae*, kể cả các chủng kháng penicillin.

2.3. Moxifloxacin và gemifloxacin

Các quinolone thế hệ sau này, đặc biệt là gemifloxacin, được tăng cường hoạt lực mạnh chống lại *S. pneumonia* và vi khuẩn không điển hình. Bù lại chúng không có tác dụng trên vi khuẩn gram âm hiếu khí, đặc biệt là *P. aeruginosa*. Riêng moxifloxacin, vì chứa gốc methoxy tại vị trí R2, giúp làm tăng hiệu lực với vi khuẩn kỵ khí.

3. Độc tính:

Ở liều điều trị, bệnh nhân sử dụng quinolone hay gặp các tác dụng phụ trên đường tiêu hóa, xuất hiện ở 5-10% người dùng. Các tác dụng phụ liên quan đến thần kinh trung ương như đau đầu, chóng mặt xảy ra ở khoảng 5% người bệnh, phát ban xảy ra trên 1-2% người dùng. Hạn chế lớn của quinolon là gây bất thường về sụn ở bệnh nhân chưa trưởng thành, vì vậy cần tránh dùng chúng cho trẻ em dưới 18 tuổi và tuyệt đối không được chỉ định cho phụ nữ có thai, cho con bú. Đứt gân asin đã được báo cáo ở người già, cần thận trọng và theo dõi cẩn thận khi sử dụng nhóm thuốc này cho người cao tuổi. Sử dụng quinolone có liên quan đến kéo dài khoảng QT trên điện tâm đồ, do đó các thuốc này có thể dẫn đến rối loạn nhịp thất như xoắn đỉnh, đặc biệt khi phối hợp cùng các thuốc khác cũng gây kéo dài khoảng QT. Một số báo cáo cho thấy quinolone gây bội nhiễm *Clostridium difficile* nhiều hơn các kháng sinh khác.

* TLTK:

- Martidale
- British National Formulary 83th
- Antibiotic basic for clinician, Alan R. Hauser.

BÀI 3. HƯỚNG DẪN TIÊM TRUYỀN CÁC KHÁNG SINH PHỔ BIẾN DÙNG TRONG BỆNH VIỆN

Ds. Lê Thị Thu Hằng

TT	Tên hoạt chất - nồng độ	Tên thuốc	Tiêm bắp	Tiêm tĩnh mạch		Truyền tĩnh mạch		Dung môi tương hợp	Chú ý
				Cách pha	Tốc độ	Cách pha	Tốc độ		
1	Ampicillin sulbactam bột pha tiêm 1.5g hoặc 3g	Unasyn 1.5g Ama-Power 1.5g	1.5g/3.2ml NCPT hoặc lidocaine HCl 0.5 hoặc 2%	1.5g/3.2ml NCPT	10-15 phút	Hòa tan: 1.5g/3.2 ml NCPT, pha loãng: trong 50-100ml dung môi tương hợp	15-30 phút	NaCl 0.9%	Tiêm bắp: ngay trong vòng 1h sau pha, tiêm tĩnh mạch: trong vòng 8h sau pha, pha loãng ngay sau khi hòa tan
2	Amoxicillin clavulanic bột pha tiêm 600mg, hoặc 1.2g	Augbidil 1.2g	x	600mg/10 ml; 1.2g/20 ml NCPT	3-4 phút	600mg/ 50ml NCPT hoặc NaCl 0.9%	30-40 phút	NaCl 0.9%	Nên truyền trong vòng 3-4h sau khi pha loãng ở 25 °C, bảo quản được ở 5 °C trong 8h
3	Amikacin ống dung dịch tiêm 50-250mg/ml	Amikacin 500mg/100ml Amikacin 250mg/ml Selemycin 250mg/2ml	*	*	2-3 phút	Pha 250mg/50 - 100ml pha 500mg/100-200 ml dung môi tương hợp	30-60 phút	NaCl 0.9%; Glucose 5%, hoặc Ringer lactated	Bảo quản được ở 2-8°C trong 24h
4	Cloxacillin 250mg, 500mg, 1g, 2g bột pha tiêm	Cloxacillin 1g	500mg/1.7ml NCPT 250mg/1.9ml NCPT	250mg/4.9ml NCPT 500mg/4.8ml NCPT	2-4 phút	Hòa tan: 1g/3.4 ml NCPT pha loãng trong dung môi tương hợp	30-40 phút	NaCl 0.9%	Lắc kỹ khi pha; Dung dịch sau hoàn nguyên (125 -250 mg/ml) ổn định trong 24 giờ ở nhiệt độ phòng ($\leq 25^{\circ}\text{C}$); Dung dịch truyền sau pha loãng đến nồng độ 1-2mg/ml ổn định trong vòng 12h ở nhiệt độ dưới 25°C

TT	Tên hoạt chất - nồng độ	Tên thuốc	Tiêm bắp	Tiêm tĩnh mạch		Truyền tĩnh mạch		Dung môi tương hợp	Chú ý
				Cách pha	Tốc độ	Cách pha	Tốc độ		
5	Ciprofloxacin chai truyền pha sẵn 2mg/ml hoặc ống dung dịch 10mg/ml	Ciprobay 200mg/100ml 400mg/200ml Ciprobid 400mg	x	x	x	Dung dịch truyền có thể dùng trực tiếp hay sau khi pha loãng trong dung môi tương hợp đến 1mg-2mg/ml	≥ 60 phút	Glucose 5%, NaCl 0.9%, Ringer's, Hartmann's	Dùng ngay sau khi mở, nếu dùng không hết phải bỏ đi
6	Cefoxitin bột pha tiêm 1g, 2g	Cefoxitin 2g	x	1g/10ml dung môi tương hợp 2g/10 hoặc 20ml dung môi tương hợp	3-5 phút	Pha loãng dung dịch hoàn nguyên trong 50-100ml dung môi tương hợp		Glucose 5%, NaCl 0.9%, NaCl-Glucose, Ringer's,	
7	Cefpirom 0.5g; 1g; 2g	Zinhepa Inj 1g	x	Hòa tan 1g Cefpirom với 10ml nước cất pha tiêm vô khuẩn, tiêm trực tiếp vào tĩnh mạch hoặc tiêm qua ống truyền nổi	3-5 phút	Hòa tan 1g Cefpirom với 100ml nước cất pha tiêm vô khuẩn hoặc dung môi tương hợp	20-30 phút	NCPT NaCl 0.9%, Glucose 5%, Ringer lactate	Dung dịch đã pha nên dùng ngay hoặc phải bảo quản trong tủ lạnh (2°C-8°C), dùng trong vòng 8 giờ
8	Ceftizoxim	Ceftizoxim 1g	Hoàn nguyên lọ 1g với 3 ml NCPT Tiêm bắp sâu, nếu dùng liều 2g ceftizoxim để tiêm bắp, nên chia đều liều giữa các vị trí tiêm.	Hoàn nguyên lọ 1g với 10 ml NCPT. Lắc kỹ trước khi dùng. tiêm tĩnh mạch chậm	3-5 phút	Để truyền tĩnh mạch liên tục hay ngắt quãng, pha loãng ceftizoxim sau khi đã hoàn nguyên với 50-100ml một trong các dung môi tương hợp		NaCl 0.9%, Glucose 5%, Ringer lactate, Hartmann's, dextrose 5% hay 10%, dextrose 5% và natri clorid 0,9%, 0,45%, hoặc 0,2% để tiêm, natri bicarbnat 5% trong NCPT	Dung dịch đã pha nên dùng ngay hoặc phải bảo quản trong tủ lạnh (2°C -8°C) không quá 12 giờ nếu cần

TT	Tên hoạt chất - nồng độ	Tên thuốc	Tiêm bắp	Tiêm tĩnh mạch		Truyền tĩnh mạch		Dung môi tương hợp	Chú ý
				Cách pha	Tốc độ	Cách pha	Tốc độ		
9	Daptomycin bột pha tiêm 250mg, 500mg	Daptomred 500	x	500mg/10ml NaCl 0.9%	≥ 2 phút	Hòa tan: mỗi 250mg/5ml NaCl 0.9% pha loãng: với NaCl 0.9% đến nồng độ ≤20mg/ml	≥30 phút	NaCl 0.9%, Glucose 5%, Ringer	Sau khi hòa tan để tiêm tĩnh mạch, để yên trong khoảng 10 phút để tạo dung dịch trong suốt, Dung dịch đã hòa tan hoặc pha loãng có thể bảo quản ở điều kiện thường trong 12h và bảo quản tủ lạnh trong 40h
10	Fosfomycin bột pha tiêm 1g	Fosfomycin 1g Fosfomed 1g	10ml NCPT	x	x	Pha loãng dung dịch hoàn nguyên với ít nhất 250ml dung môi tương hợp		NaCl 0.9%, Ringer lactate, G5%	
11	Imipenem- cilastatin bột pha tiêm chứa 250mg- 500mg mỗi hoạt chất	Tienam 500mg Choongwae Prepenem 500mg	500mg/2ml Lidocain 1%	x	x	Hòa tan: 10ml NaCl 0.9% pha loãng: 100 NaCl 0.9%	250-500mg: 20-30 phút	NaCl 0.9%, Glucose 5%, NaCl- Glucose, Ringer lactate	Không đun nóng để hòa tan, chế phẩm tiêm bắp: dùng ngay trong vòng 1h sau khi pha, dung dịch truyền: bảo quản được ở điều kiện thường trong 4h, ở điều kiện 4°C trong 24h
12	Levofloxacin dịch truyền pha sẵn 5mg/ml ống dung dịch 25mg/ml	Levogolds 750mg/150ml	x	x	x	* Dịch truyền pha sẵn * Pha loãng với dung môi thích hợp đến 5mg/ml	≥ 60 phút cho liều 500mg; ≥90 phút cho liều 750mg	NaCl 0.9%, Glucose 5%	Dùng ngay sau khi mở, nếu không dùng hết phải bỏ phần còn lại đi; Dung dịch sau pha loãng ở 5mg/ml ổn định trong vòng 72 giờ ở nhiệt độ ≤25°C hoặc 14 ngày ở 5 °C

TT	Tên hoạt chất - nồng độ	Tên thuốc	Tiêm bắp	Tiêm tĩnh mạch		Truyền tĩnh mạch		Dung môi tương hợp	Chú ý
				Cách pha	Tốc độ	Cách pha	Tốc độ		
13	Metronidazole dịch truyền pha sẵn 5mg/ml	Metronidazole dịch truyền pha sẵn 500mg/100ml	x	x	x	Không cần pha loãng	≥ 60 phút, hoặc truyền tĩnh mạch liên tục	NaCl 0.9%, Glucose 5%, NaCl- Glucose	Không bảo quản lạnh để tránh kết tinh, dùng ngay sau khi mở, nếu không dùng hết phải bỏ đi
14	Meropenem bột pha tiêm 500mg, 1g	Meropenem 0,5g, 1g Meropenem Kabi 500mg, 1g	x	Hòa tan mỗi 500mg/10ml NCPT	3-5 phút	Pha dung dịch tiêm truyền bằng cách hòa tan thuốc meropenem trong dung dịch tiêm truyền NaCl 0.9% hoặc dung dịch tiêm truyền Glucose (dextrose) 5% để thu được dung dịch cuối có nồng độ từ 1 đến 20mg/ml	15-30 phút	NaCl 0.9%, Glucose 5%	Dung dịch sau khi pha nên được sử dụng ngay lập tức. Về mặt ổn định lý hóa: - Dung dịch tiêm pha trong NCPT có thể bảo quản ở 25°C trong 3 giờ, ở nhiệt độ lạnh (2-8°C) trong 16 giờ. - Dung dịch tiêm truyền pha trong NaCl 0.9% có thể bảo quản ở 25°C trong 3h, ở nhiệt độ lạnh (2-8°C) trong 24h. - Dung dịch tiêm truyền pha trong Glucose (dextrose) 5% nên được sử dụng ngay lập tức. Không nên trộn với các thuốc khác.
15	Netilmicin sulfat (150mg/50ml)	Amvitacine 150	x	*	Có thể bơm chậm vào ống truyền tĩnh mạch trong khoảng 3-5 phút		truyền ≥ 30 phút đến 2 tiếng		

TT	Tên hoạt chất - nồng độ	Tên thuốc	Tiêm bắp	Tiêm tĩnh mạch		Truyền tĩnh mạch		Dung môi tương hợp	Chú ý
				Cách pha	Tốc độ	Cách pha	Tốc độ		
16	Doripenem	Doripenem 0,25g; 0,5g	x	x	x	Hòa tan: 10ml NCPT hoặc NaCl 0.9% pha loãng: trong 50-100ml NaCl 0.9% hoặc Glucose 5%	≥ 60 phút,	NaCl 0.9%, Glucose 5%, Ringer lactate	Dung dịch Doripenem pha trong NaCl 0.9% sau hoàn nguyên nên bảo quản trong tủ lạnh và cần được sử dụng trong 24 giờ; hoặc 8 giờ nếu để ở nhiệt độ phòng (25 °C); Dung dịch Doripenem pha trong Glucose 5% trong tủ lạnh và cần được sử dụng trong 24 giờ; hoặc 4 giờ nếu để ở nhiệt độ phòng (25 ⁰ C)
17	Oxacillin bột pha tiêm 1g, 2g	Oxacillin 1g	1g/5.7ml và 2g/11.5ml NCPT hoặc NaCl 0.45%-0.9%	Pha mỗi 1g trong 10ml NCPT hoặc NaCl 0.45%-0.9%	≥10 phút	Pha loãng trong dung môi tương hợp đến 0.5-40mg/ml		NaCl 0.9%, Glucose 5%	Dung dịch hoàn nguyên ổn định trong 3 ngày ở điều kiện thường và 1 tuần trong tủ lạnh
18	Ofloxacin dịch truyền pha sẵn 2mg/ml	Ofloxacin 200mg/40ml	x	x	x	Không cần pha loãng	200mg: 30phút 400mg: 60 phút	NaCl 0.9%, Glucose 5%	Dùng ngay sau khi mở, nếu dùng không hết phải bỏ đi
19	Piperacillin – tazobactam, Bột pha tiêm 2.25g hoặc 4.5g	Vitazovilin 2.25g Tazocin 4.5g	x	2.25g/10ml, 4.5g/20ml NCPT hoặc NaCl 0.9%	3-5 phút	Pha loãng dung dịch hoàn nguyên trong ít nhất 50ml dung môi tương hợp	30 - 40 phút	Glucose 5%, NaCl 0.9%, Ringer lactate	Quá trình hòa tan có thể mất đến 10 phút, dung dịch hoàn nguyên nên được bỏ đi sau 24h ở nhiệt độ phòng và sau 48h ở tủ lạnh. - Dung dịch hoàn nguyên thường có màu vàng nhạt.

TT	Tên hoạt chất - nồng độ	Tên thuốc	Tiêm bắp	Tiêm tĩnh mạch		Truyền tĩnh mạch		Dung môi tương hợp	Chú ý
				Cách pha	Tốc độ	Cách pha	Tốc độ		
20	Tobramycin ống dung dịch 40mg/ml	Medphatobra 40 Choongwae Tobramycin sulfate 80mg/100ml	Rút ra liều thích hợp		3-5 phút	Pha loãng: 50-100ml NaCl 0.9%, glucose 5%	20-60 phút	Glucose 5%, NaCl 0.9%, Glucose-NaCl	Dùng ngay sau khi mở, có thể bảo quản ở 2-8 °C trong 24h
21	Ticarcillin clavulanat bột pha tiêm 1.6g, 3.2g	Vitacalat 1,6g Bidicarlin 3,2g	x	- Vitacalat 1.6g/10ml NCPT - Bidicarlin 3,2g khuyến cáo không tiêm TM	3-5 phút	Hòa tan: 5ml NCPT Pha loãng trong 50 - 100 ml trong dung môi tương hợp	≥30 phút	Glucose 5%, NaCl 0.9%	Dung dịch hoàn nguyên ổn định ở nhiệt độ phòng trong 6h và ở 4 °C trong 72 giờ
22	Vancomycin bột pha tiêm 500mg, 1g	Vancomycin 500mg Valbivi 1g	x	x	x	Truyền ngắt quãng: hòa tan: mỗi 500mg/10ml NCPT, pha loãng: mỗi 500mg trong 100ml NaCl 0.9% hoặc Glucose 5% Truyền liên tục: pha thuốc với nồng độ 2,5-5 mg/ml trong NaCl 0.9% hoặc Glucose 5%	Truyền ngắt quãng: ≥ 60 phút Truyền liên tục: 24h	Glucose 5%; NaCl 0.9%	Sử dụng ngay sau khi pha, có thể bảo quản ở 2°C - 8°C trong 24h
23	Moxifloxacin 400mg/250ml	Mikrobiel 400mg/250ml Aupiflox	x	x	x	Không cần pha loãng	Truyền trên 60 phút		
24	Colistin, lọ 150mg	Colistimethate 150mg Comopas 150mg	Hòa tan bằng 2ml NCPT	Hòa tan bằng 2ml NCPT	3-5 phút	Hoàn nguyên bằng 2 ml NCPT sau đó pha loãng trong 50 ml dung môi tương hợp	Truyền tĩnh mạch liên tục sau khi tiêm tĩnh mạch 1-2h (1/2 liều: tiêm tĩnh mạch, còn 1/2 liều: truyền tĩnh mạch liên tục)	NCPT NaCl 0,9%,	Dung dịch sau hoàn nguyên nên bảo quản trong tủ lạnh và cần được sử dụng trong 24 giờ; hoặc 8 giờ nếu để ở nhiệt độ phòng (25°C)

TT	Tên hoạt chất - nồng độ	Tên thuốc	Tiêm bắp	Tiêm tĩnh mạch		Truyền tĩnh mạch		Dung môi tương hợp	Chú ý
				Cách pha	Tốc độ	Cách pha	Tốc độ		
25	Colistin 1 MIU	Colistin TZF 1 MIU Colistin 2 MIU	Hòa tan bằng 2ml NCPT, pha loãng tiếp với NaCl 0,9%, để thành 5ml	Hòa tan bằng 10ml NCPT	3-5 phút	Hoàn nguyên bằng 2ml NCPT sau đó pha loãng trong 50 -100ml dung môi NaCl 0,9%,	Truyền tĩnh mạch liên tục sau khi tiêm tĩnh mạch 1-2h (1/2 liều: tiêm tĩnh mạch, còn 1/2 liều: truyền tĩnh mạch liên tục)	NCPT NaCl 0,9%,	Dung dịch sau hoàn nguyên nên bảo quản trong tủ lạnh và cần được sử dụng trong 24 giờ; hoặc 8 giờ nếu để ở nhiệt độ phòng (25°C)
26	Cefoperazone	Cefoperazone 0,5g Cefopefast 2000 Bifopezon 2g	Tiêm bắp sâu [3]	x	x		Truyền tĩnh mạch gián đoạn khoảng 15-30 phút, hoặc liên tục	NaCl 0,9%, Glucose 5%, Ringer lactate	Khi nồng độ hòa tan vượt quá 333mg/ml, cần lắc mạnh và lâu. Dung dịch đã pha ổn định trong 24h ở nhiệt độ phòng và trong 5 ngày nếu bảo quản trong tủ lạnh [3]
27	Ertapenem	Ertapenem VCP 1g	Hòa tan bằng 3,2ml lidocaine HCl 1%	x	x	Hòa tan: 1g/10 ml NCPT, pha loãng: trong 50 ml NaCl 0.9%	Truyền tĩnh mạch trong 30 phút		Dung dịch tiêm bắp ổn định trong 1h. Dung dịch sau hoàn nguyên nên bảo quản trong tủ lạnh và cần được sử dụng trong 24 giờ; hoặc 6 giờ nếu để ở nhiệt độ phòng (25°C)
28	Linezolid 2mg/ml	Linezolid 400mg/200ml Cinezolid Injection 2mg/ml (600mg/300ml)	x	x	x	Không cần pha loãng	Truyền tĩnh mạch khoảng 30-120 phút	NaCl 0,9%, Glucose 5%, Ringer lactate	
29	Fluconazol	Klevaflu Sol.Inf 2mg/1ml 200mg/100ml	x	x	x	Không cần pha loãng	Truyền tĩnh mạch khoảng 10 phút (10ml/phút)	NaCl 0,9%,	

TT	Tên hoạt chất - nồng độ	Tên thuốc	Tiêm bắp	Tiêm tĩnh mạch		Truyền tĩnh mạch		Dung môi tương hợp	Chú ý
				Cách pha	Tốc độ	Cách pha	Tốc độ		
30	Caspofungin Acetate 50mg,70mg	Caspofungin Acetate 50mg,70mg	x	x	x	Hòa tan: 50mg/10.5 ml NCPT, chuyển thể tích này vào chai truyền hoặc túi chứa 250 ml dung môi tương hợp	Truyền tĩnh mạch chậm khoảng 60 phút	NaCl 0,9%, 0.45% Ringer lactate	Dung dịch sau khi thu được phải được sử dụng được trong vòng 24 giờ nếu để ở nhiệt độ phòng $\leq 25^{\circ}\text{C}$) hoặc 8 giờ nếu bảo quản lạnh ở $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$

Tài liệu tham khảo: - Bộ Y tế (2015), Hướng dẫn sử dụng kháng sinh (Ban hành kèm theo QĐ số 708/QĐ- BYT ngày 02/03/2015), tr. 322-334.

- Hướng dẫn sử dụng của nhà sản xuất

Chú thích: x: đường dùng không khuyến cáo sử dụng;

*: dùng trực tiếp; NCPT: nước cất pha tiêm.