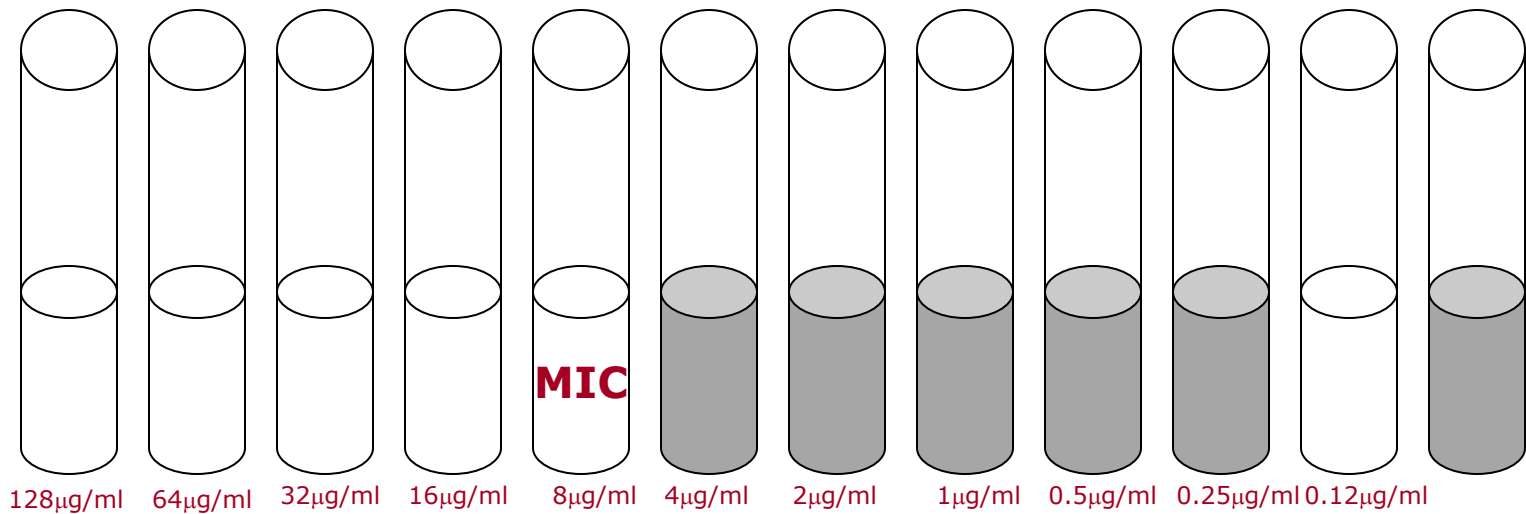


MIC và PK/PD trong thực hành lâm sàng sử dụng kháng sinh điều trị

Phạm Hùng Vân

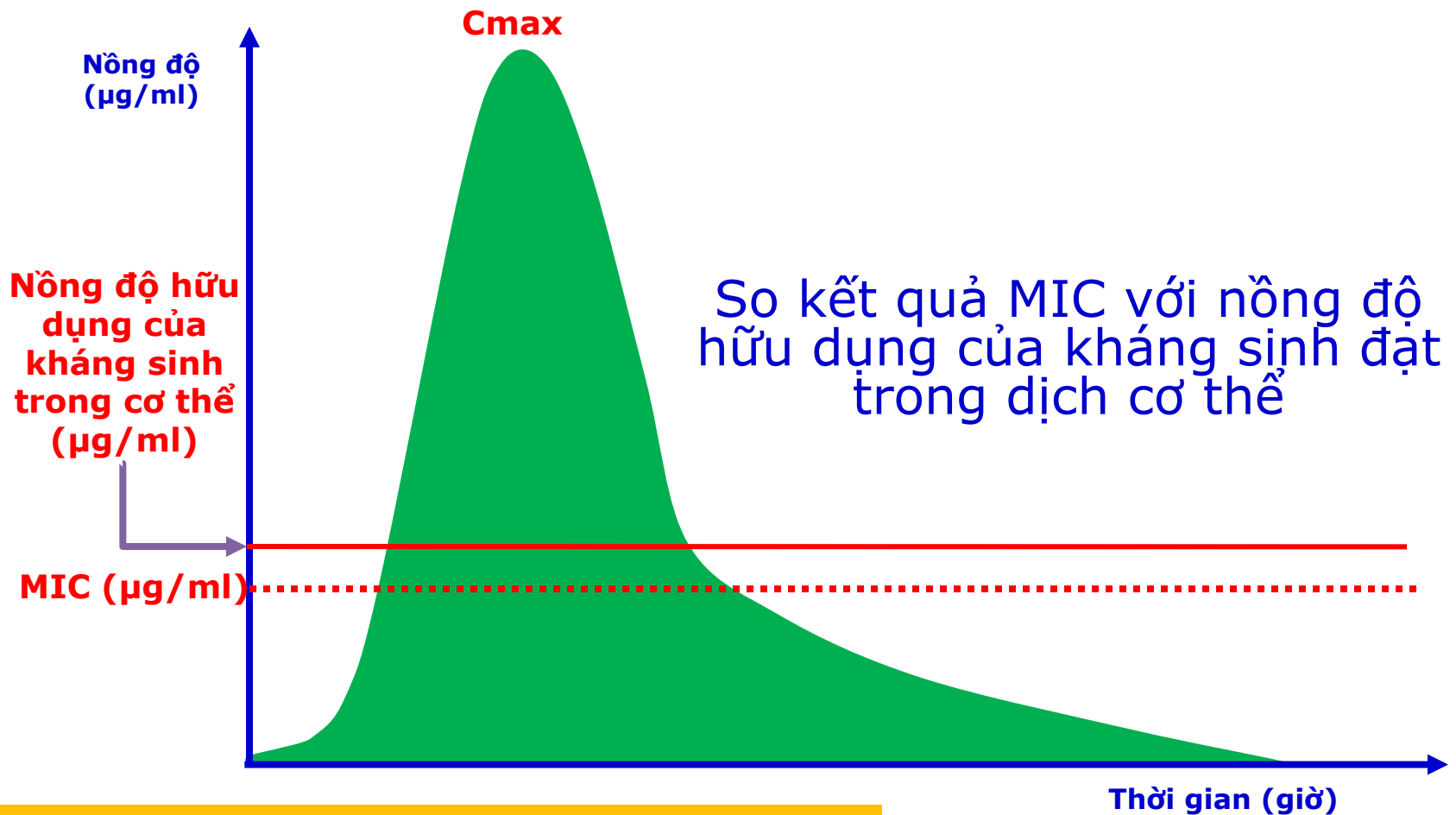
MIC

Minimal Inhibitory Concentration



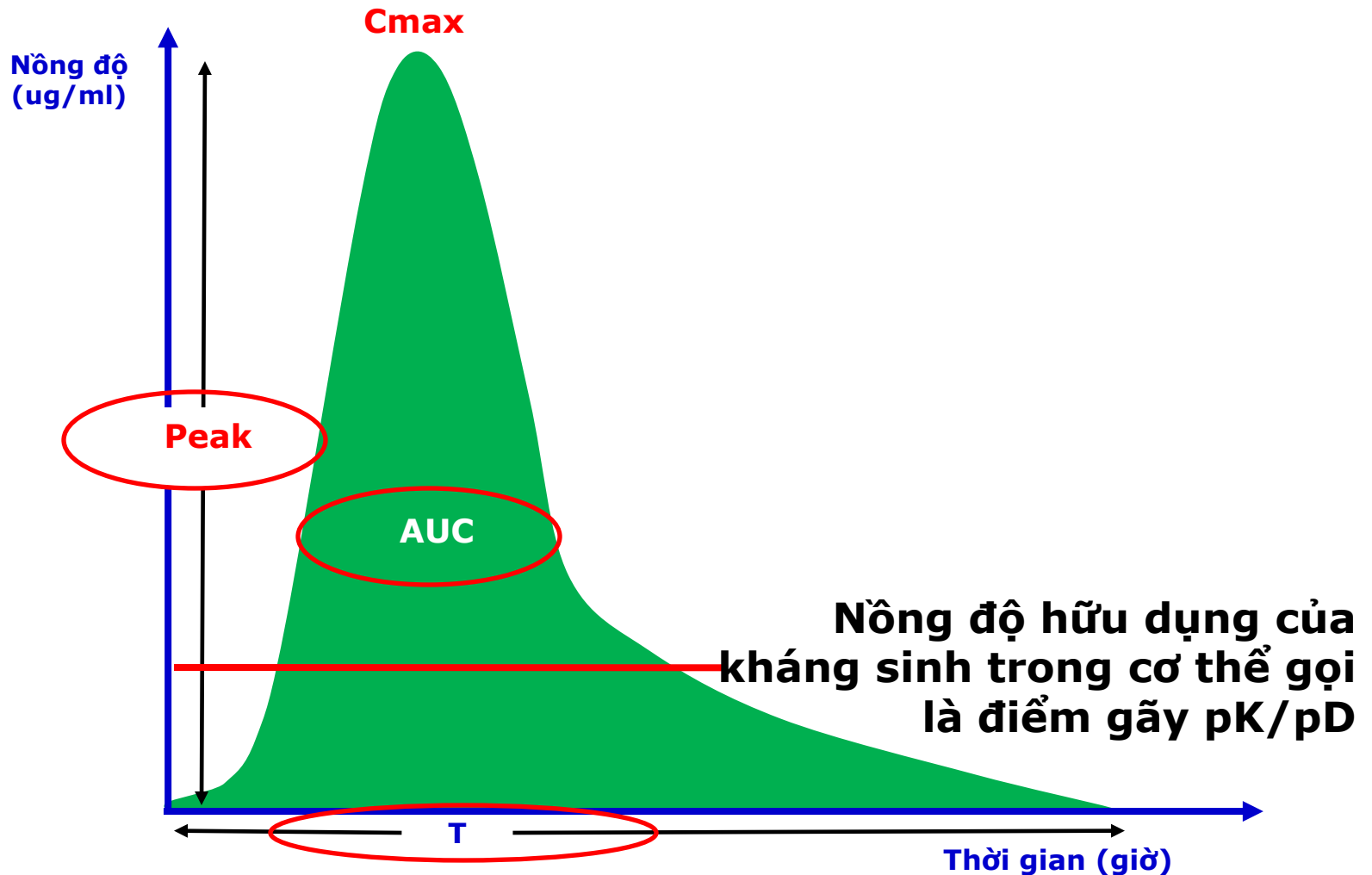
Nồng độ ngăn chặn tối thiểu: là nồng độ thấp nhất của kháng sinh ngăn chặn được vi khuẩn

Từ kết quả MIC tiên đoán được hiệu quả kháng sinh trong cơ thể

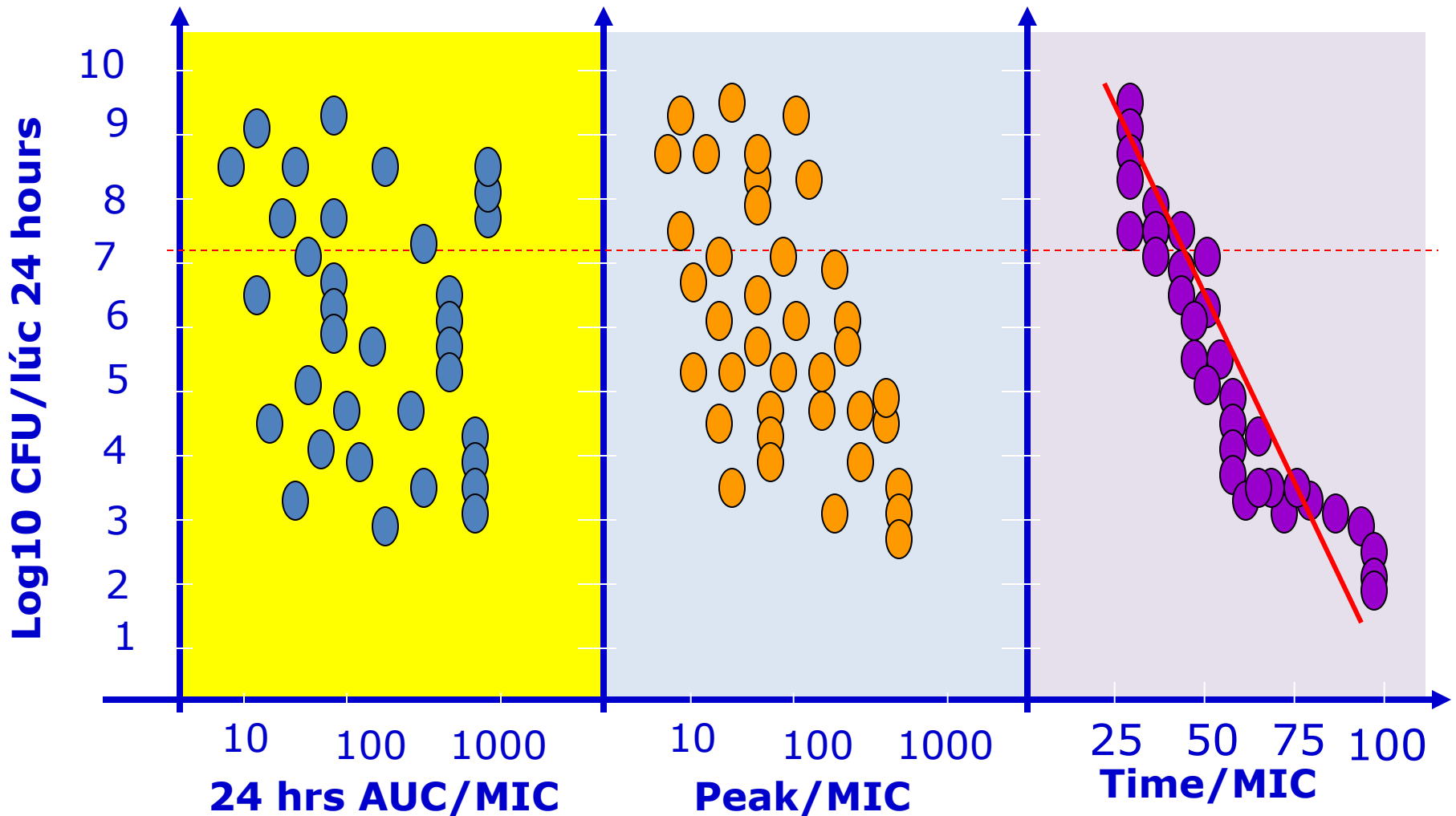


Nồng độ hữu dụng của kháng sinh trong cơ thể là **điểm gãy pK/pD**

pK/pD xác định nồng độ hữu dụng của kháng sinh trong cơ thể



Liên quan giữa thông số pK/pD của ceftazidime trên *K. pneumoniae* ở mô hình viêm phổi chuột

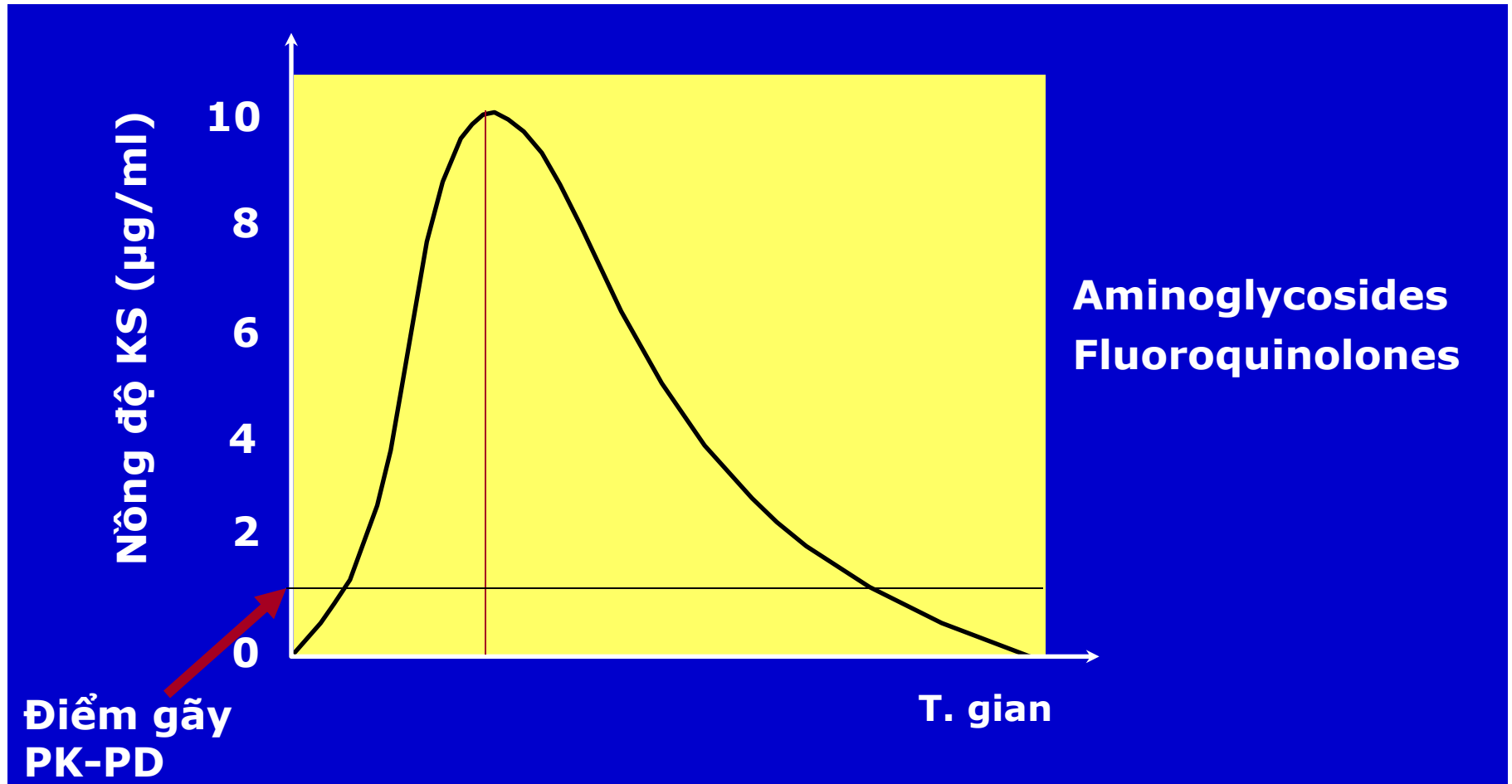


Các nhóm kháng sinh theo hoạt tính diệt khuẩn trong cơ thể

Nhóm hoạt tính	Kháng sinh	Để đạt mục tiêu điều trị	Thông số pK/pD
Nhóm I Diệt khuẩn phụ thuộc vào nồng độ và có PAE dài	Aminoglycosides Daptomycin Fluoroquinolones Ketolides	Tối đa nồng độ	24h-AUC/MIC Peak/MIC
Nhóm II Diệt khuẩn phụ thuộc vào thời gian và có PAE tối thiểu	Penicillins Carbapenems Cephalosporins Erythromycine Clindamycin	Tối đa thời gian	T > MIC
Nhóm III Diệt khuẩn phụ thuộc vào thời gian và có PAE trung bình hay dài	Azithromycin Linezolid Tetracyclines Fluoroquinolones Vancomycin	Tối đa lượng kháng sinh trong dịch cơ thể	24h-AUC/MIC

Frimodt-Moller N. How predictive is PK/PD for antibacterial agents? Int J Antimicrob Agents. 2002 Apr;19(4):333-9. **Hyatt** JM, McKinnon PS, Zimmer GS, Schentag JJ. The importance of pharmacokinetic pharmacodynamic surrogate markers to outcome. Clin Pharmacokinet. 1995 Feb;28(2):143-60
Li RC, Zhu ZY. The integration of four major determinants of antibiotic action: bactericidal activity, postantibiotic effect, susceptibility, and pharmacokinetics. J Chemother. 2002 Dec;14(6):579-83.

Xác định điểm gãy pK/pD trên kháng sinh hoạt động theo nồng độ đỉnh

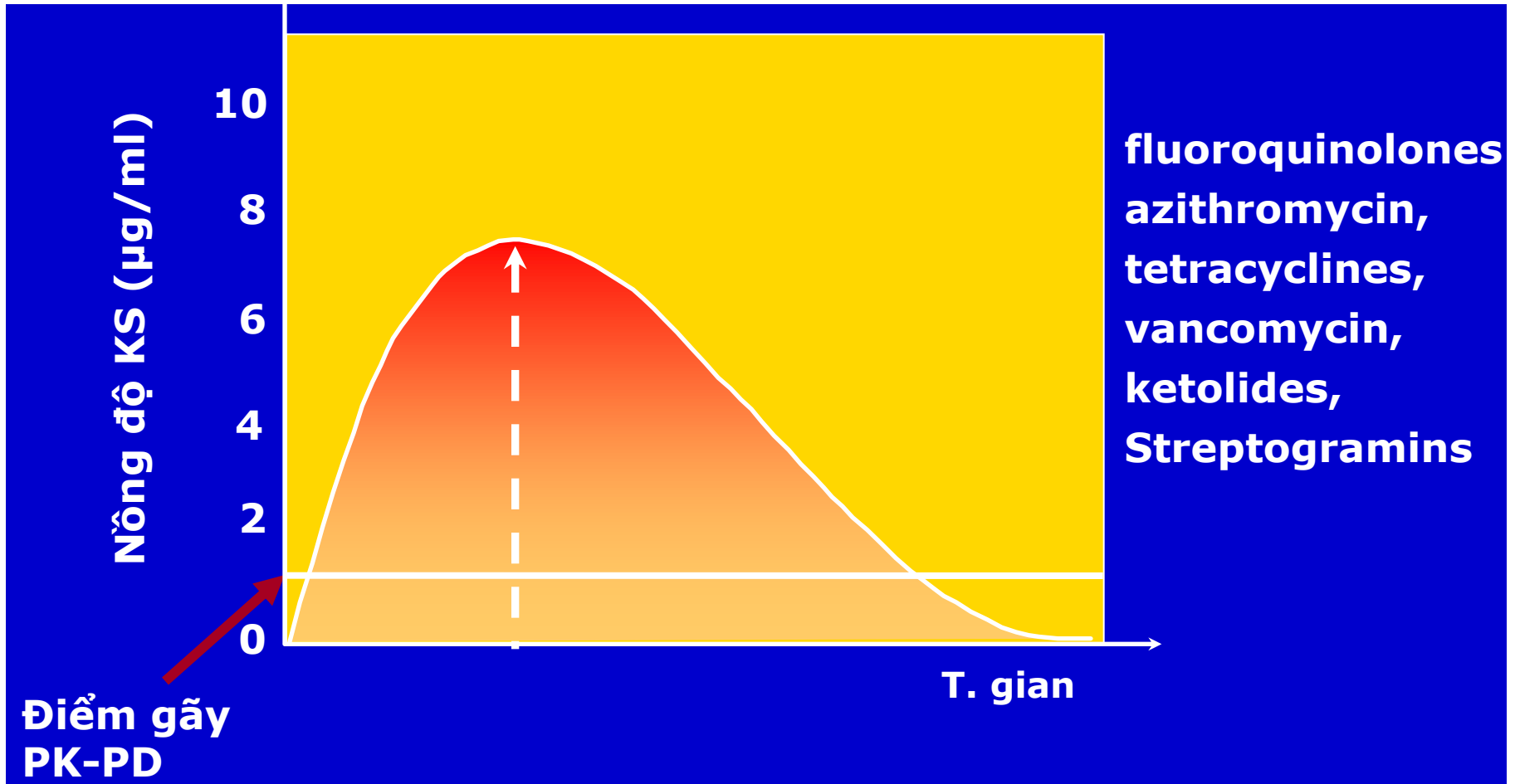


Điểm gãy PK-PD của thuốc A là $1\mu\text{g/ml}$ vì đây chính là nồng độ đạt được $1/10 C_{\text{max}}$ ($10\mu\text{g/ml}$)

- ❑ Đối với aminoglycosides thì nồng độ đỉnh cao hơn từ 10 đến 12 lần MIC của kháng sinh ($\text{peak/MIC} = 10-12$) đối với vi khuẩn là kháng sinh sẽ có hiệu quả trên vi khuẩn gây bệnh trong cơ thể^[8,9].

Moore RD, Smith CR, Lietman PS. The association of aminoglycoside plasma levels with mortality in patients with gram-negative bacteremia. *J Infect Dis.* 1984 Mar;149(3):443-8. . **Moore** RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis.* 1987 Jan;155(1):93-9. **Staneva M, Markova B, Atanasova I, Terziivanov D.** Pharmacokinetic and pharmacodynamic approach for comparing two therapeutic regimens using amikacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1994 May; 38(5): 981-985

Xác định điểm gãy pK/pD trên kháng sinh hoạt động theo AUC



Điểm gãy PK-PD của thuốc A là $1\mu\text{g/m}$ vì đây là nồng độ đạt $1/125$ của AUC-24h (125mg/h/L)

- ❑ Đối với fluoroquinolones trên vi khuẩn Gram [-] thì 24h-AUC phải cao hơn 125 lần MIC kháng sinh đối với vi khuẩn ($24\text{h-AUC/MIC} = 125$) thì mới có hiệu quả^[10,11,12]. Tuy nhiên, cũng đối với fluoroquinolones nhưng trên vi khuẩn Gram [+] thì chỉ cần $24\text{h-AUC/MIC} = 25$ là có thể có hiệu quả trên vi khuẩn
- ❑ Đối với Vancomycin thì 24h-AUC phải hơn 125 lần MIC^[6], hay trong một số trường hợp vi khuẩn có khi 24h-AUC của vancomycin phải hơn 400 lần MIC mới có hiệu quả diệt khuẩn^[6]

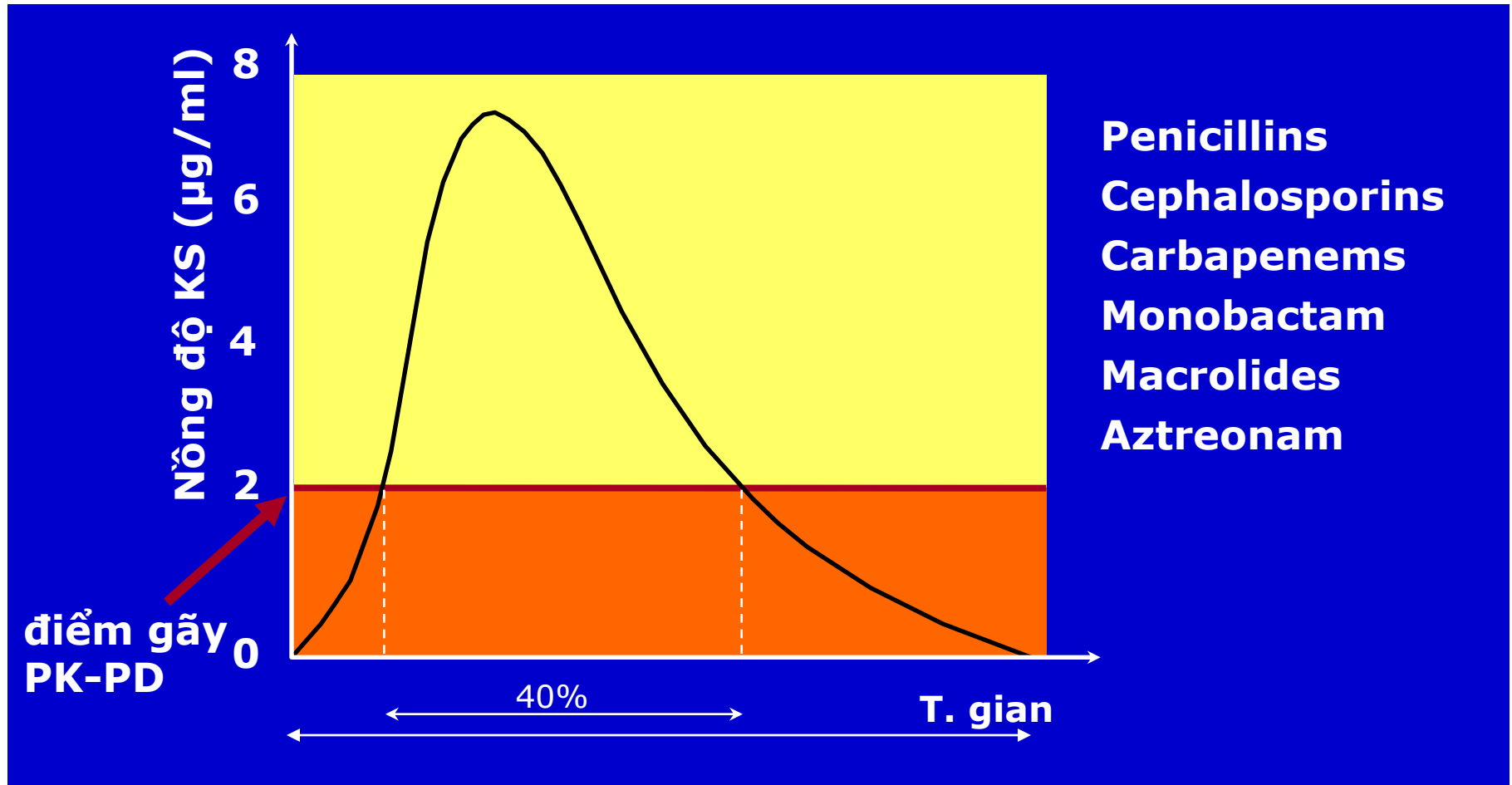
Hyatt JM, McKinnon PS, Zimmer GS, Schentag JJ. The importance of pharmacokinetic pharmacodynamic surrogate markers to outcome. Clin Pharmacokinet. 1995 Feb;28(2):143-60

Ambrose PG, et al. Pharmacodynamics of fluoroquinolones against Streptococcus pneumoniae. Antimicrob Agents Chemother. 2001 Oct;45(10):2793-7.

Schentag JJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic surrogate markers: studies with fluoroquinolones in patients. Am J Health Syst Pharm. 1999 Nov 15;56(22 Suppl 3):S21-4.

Wright DH, Brown GH, Peterson ML, Rotschafer JC. Application of fluoroquinolone pharmacodynamics. J Antimicrob Chemother. 2000 Nov;46(5):669-83.

Xác định điểm gãy pK/pD trên kháng sinh hoạt động theo thời gian



Điểm gãy PK-PD của thuốc A là 2 µg/ml vì kháng sinh giữ được nồng độ này trong 40% thời gian liều (chỉ cần đạt 50% cho cephalosporin và 40% cho các beta-lactam khác)

- ❑ Đối với các kháng sinh penicillin thì T/MIC phải đạt được ít nhất 40% thời gian liều thì mới có hiệu quả trên vi khuẩn^[13]
- ❑ Đối với kháng sinh cephalosporins thì T>MIC phải ít nhất đạt 50%^[13]. Trường hợp viêm tai giữa thì T>MIC phải đạt 70% mới có hiệu quả diệt khuẩn^[14]

Turnidge JD. The pharmacodynamics of beta-lactams. Clin Infect Dis. 1998 Jul;27(1):10-22.

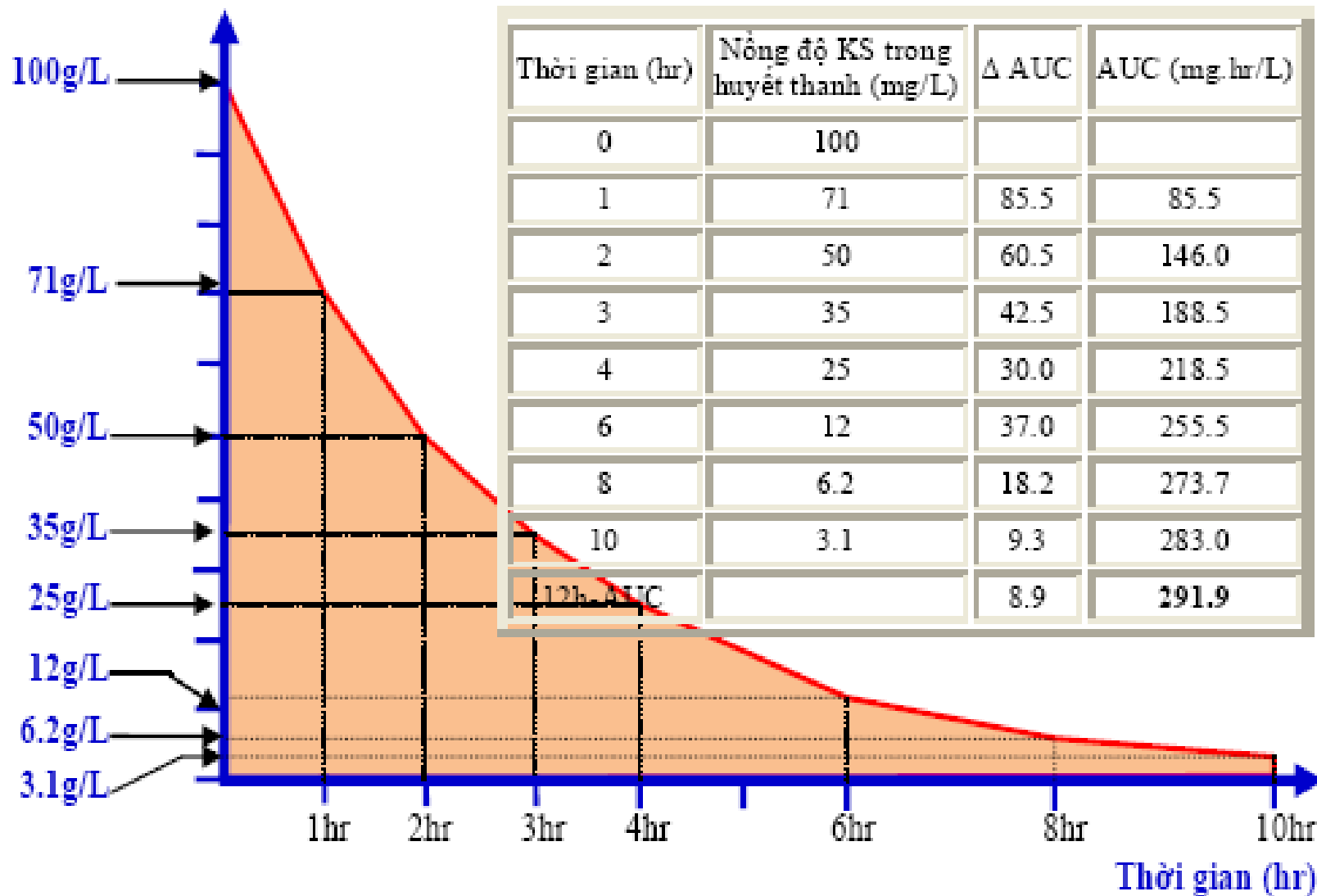
Dowell SF, Butler JC, Geibink GS. Acute otitis media: Management and surveillance in an era of pneumococcal resistance – A report from the Drug resistance Streptococcus pneumoniae Therapeutic Working Group. Pediatr Infect Dis 1999; 18:1-9

Làm thế nào
để có được
điểm gãy pK/pD
và MIC của
kháng sinh



- Nhiều nhà lâm sàng tưởng lầm là bệnh viện phải có phương tiện định lượng kháng sinh trong máu bệnh nhân theo tình thời điểm thì mới có được thông số điểm gãy pK/pD của kháng sinh trên bệnh nhân.
- Thật sự không phải như vậy vì định lượng kháng sinh theo nhiều thời điểm chỉ cần thiết trong các trường hợp bệnh nhân nhiễm trùng nặng, có bệnh nền bắt buộc phải kiểm soát được nồng độ một kháng sinh đang sử dụng để không vượt quá liều độc tính cho bệnh nhân.
- Trên các trường hợp này, nhà lâm sàng có thể dựa vào kết quả định lượng nồng độ kháng sinh trong cơ thể để vẽ được đường cong dược lực của kháng sinh và từ đó tính được điểm gãy pK/pD

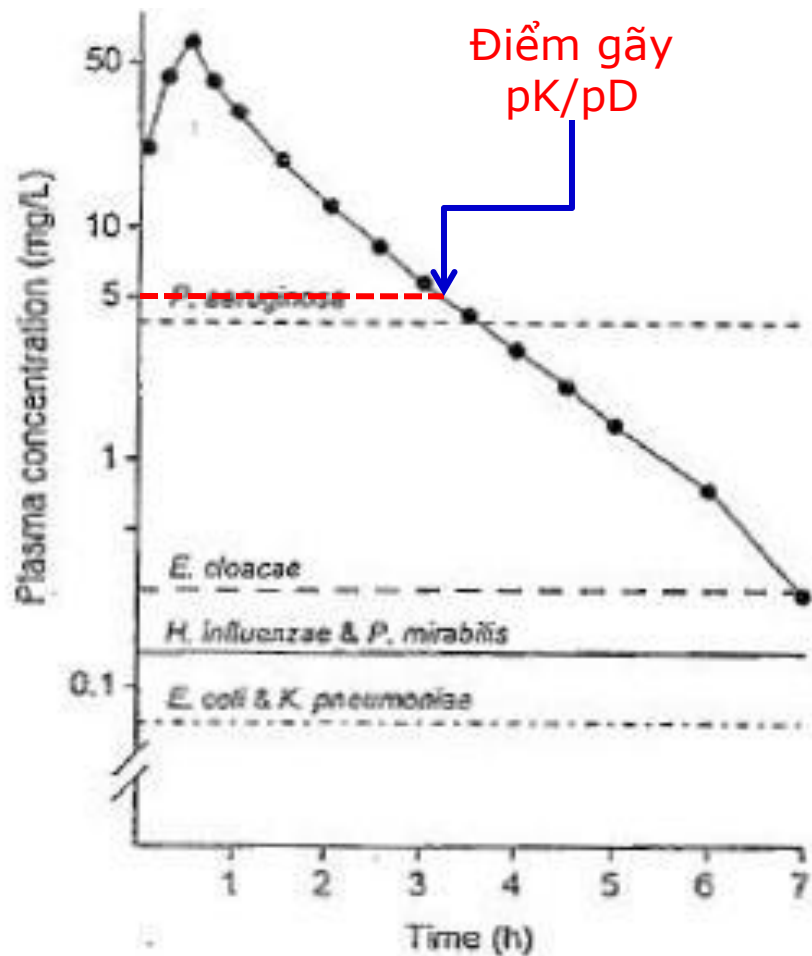
Theo dõi nồng độ kháng sinh



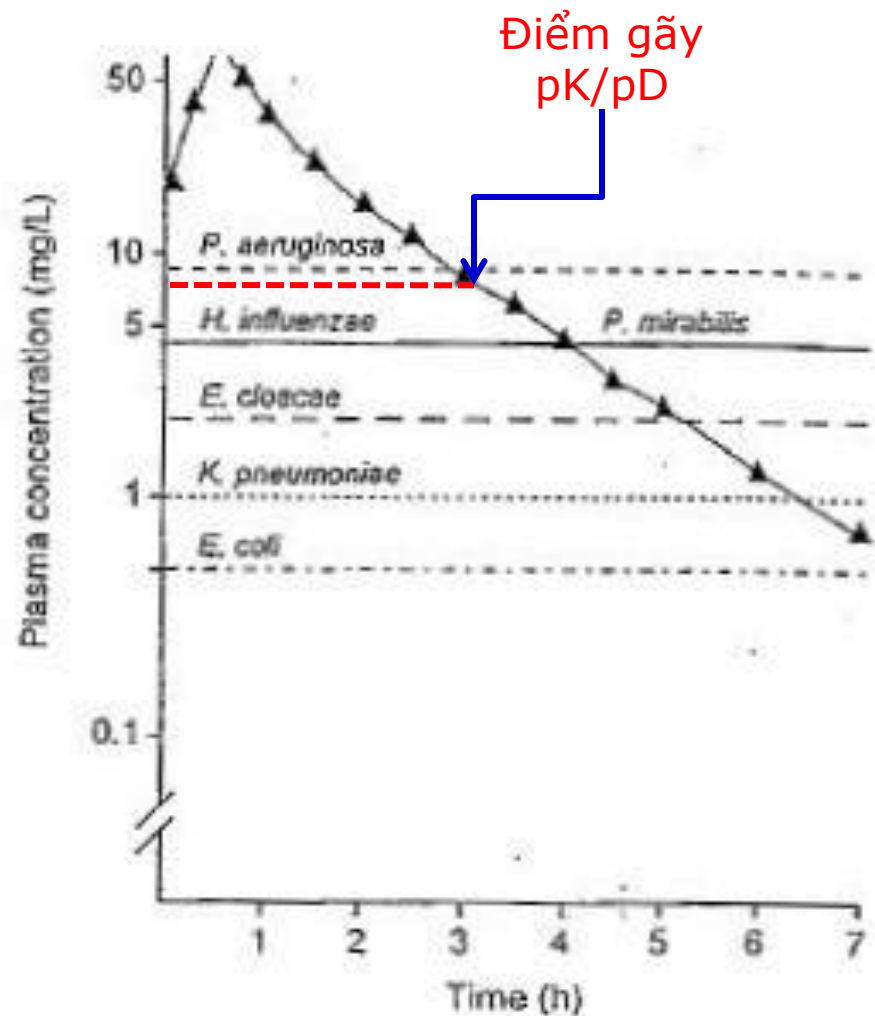
AUC-24h và điểm gãy pK/pD các fluoroquinolone

	Liều dùng	24h-AUC	Điểm gãy pK/pD
Ciprofloxacin	500mg/bid	23	1(0.5)
Ciprofloxacin	750mg/bid	40	1(1)
Ofloxacin	400mg/bid	70	2(2)
Levofloxacin	500mg/d	48	2(1)
Spartfloxacin ^a	200mg/d	20	0.5(0.25)
Gatifloxacin	400mg/d	34	1(1)
Moxifloxacin	400mg/d	48	2(1)

^aSau khi cho liều ban đầu 400mg. Số trong ngoặc là của fluoroquinolones tự do trong huyết thanh



Meropenem



Imipenem

Điểm gãy pK/pD các beta-lactam đường chích

Kháng sinh	Liều sử dụng	Điểm gãy pK/pD
Penicillin G	2 x 10 ⁶ UI qid	4ug/ml
Ampicillin	1 gr qid	2ug/ml
Cefuroxime	0.75 gr tid	4ug/ml
Cefotaxime	1 gr tid	2ug/ml
Ceftriaxone ^b	1 gr od	2ug/ml
Cefepime	1 gr bid	4ug/ml
Ceftazidime	1 gr tid	8ug/ml
Meropenem	0.5 gr tid	1 ug/ml

^bDựa trên nồng độ tự do trong huyết thanh; bid: 2 lần/ngày; tid: 3 lần/ngày; qid: 4 lần/ngày; od: 1 lần/ngày

Điểm gãy pK/pD các beta-lactam đường uống

Kháng sinh	Liều người lớn	Liều trẻ em	Điểm gãy pK/pD
Amoxicillin	500mg/tid	40mg/kg/ngày tid	2ug/ml
Amoxicillin	875mg/bid	45mg/kg/ngày bid	2ug/ml
Augmentin ^a	500mg/tid	40mg/kg/ngày tid	2ug/ml
Augmentin ^a	875mg/bid	45mg/kg/ngày bid	2ug/ml
Cefaclor	500mg/tid	40mg/kg/ngày tid	0.5ug/ml
Cefuroxime	500mg/bid	30mg/kg/ngày bid	1ug/ml
Cefprozil	500mg/bid	30mg/kg/ngày bid	1ug/ml
Loracarbef	400mg/bid	30mg/kg/ngày bid	0.5ug/ml
Cefixime	400mg/qd	8mg/kg/ngày od	0.5ug/ml

^aDựa trên lượng amoxicillin; bid: 2 lần/ngày; tid: 3 lần/ngày; od: 1 lần/ngày



Antibiotic Kinetics®

Version 2.2.12

©Copyright 1999-2005, Rick Tharp

This software is supplied as is and without warranties implied or expressed.

Reasonable testing has been conducted to assure the safety of this program, but due to the diversity of the conditions of its use, as well as the experience of the potential users, the author will, in no event, be liable for any damages of whatever kind or nature, caused or alleged to be caused, either directly or indirectly, by the use and operation of this software.



Exit



Accept

Antibiotic Kinetics®

File View Help



Test Platform

Patient data

Prospective dosing

Select drug

Select dosing option

Target peak @ minutes after infusion

Traditional

Extended interval

Target trough immediately before infusion

Edit model parameters

Dosing wt (kg)

Vd (L/kg)

Infuse over (min)

NonRenal CL

Renal CL

Calculate

PK parameters and ideal dose

Ideal dose = 1,240 mg Q 17 hours

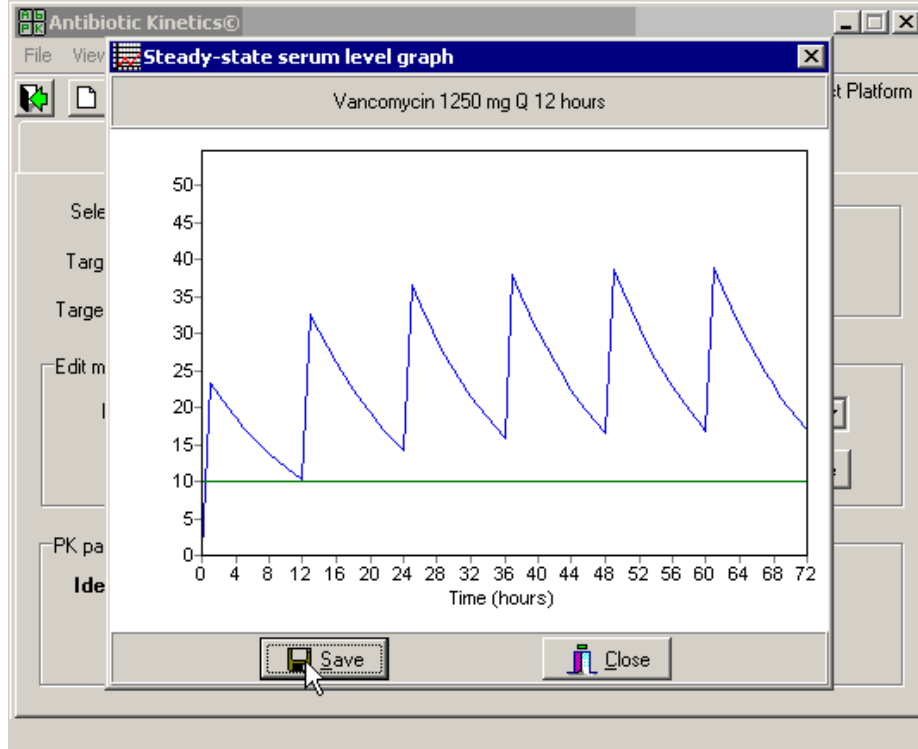
Kel = 0.075 1/hrs. Vd= 51.8 L

Enter recommended dose

mg Q hours

Peak = 29.1 mcg/ml +/- 5.8

Trough = 8.7 mcg/ml +/- 3.5



DOSAGE RECOMMENDATIONS

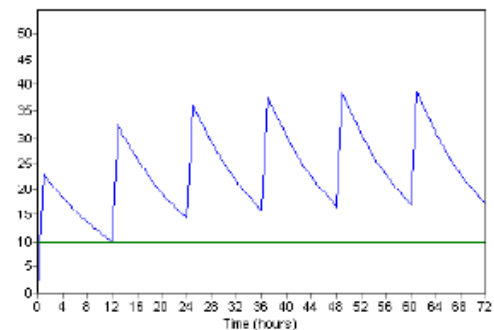
Recommended dose: 1250 mg every 12 hrs

Steady-state Peak = 36.1 mcg/ml +/- 7.2

Steady-state Trough = 17.2 mcg/ml +/- 6.9

_____, Reek Tharp

Steady-state serum level graph



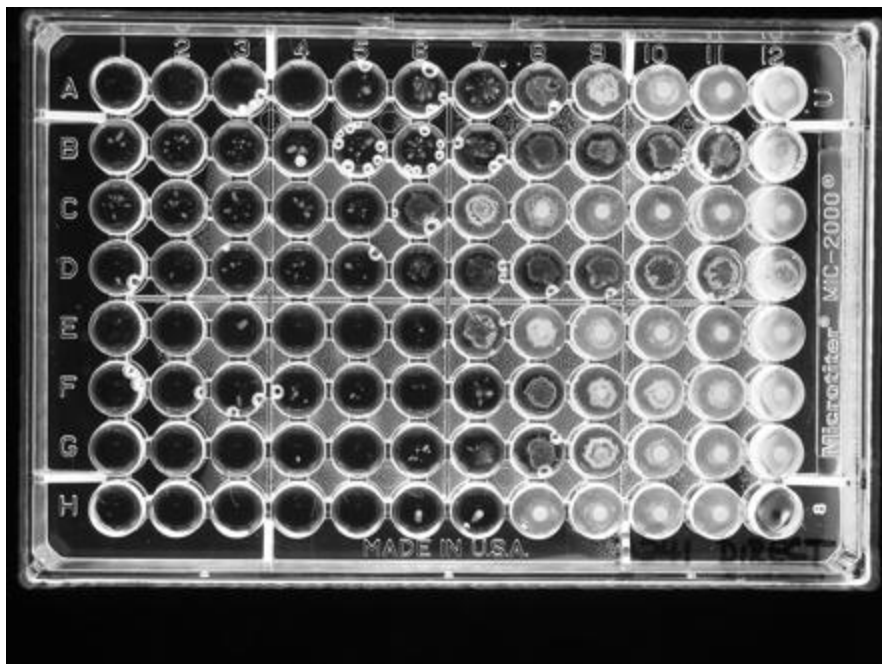
Phương tiện làm được MIC

E-test



Giá của que E-test (7-8USD) còn khá mắc chưa kể phải sử dụng một số lượng hộp thạch kháng sinh đồ khá nhiều nếu muốn làm xét nghiệm MIC cho nhiều hơn 2 kháng sinh vì mỗi hộp thạch 90mm làm kháng sinh đồ chỉ cho phép thực hiện kháng sinh đồ cho 2 que E-test mà thôi

Phương tiện làm được MIC phương pháp vi pha loãng



- Thuận lợi của phương pháp vi pha loãng là nhà sản xuất cung cấp các các bản giếng nhựa gồm 96 giếng cho phép thực hiện một lúc kháng sinh đồ cho 8 loại kháng sinh
- Thuận lợi này cũng lại là bất tiện vì người sử dụng không thể lựa chọn các kháng sinh để làm kháng sinh đồ, chính vì vậy mà giá thành sẽ cao khó áp dụng được tại các quốc gia có nền kinh tế đang phát triển hay tại các bệnh viện có kinh phí hoạt động hạn chế

Thiết bị định danh và KSD tự động

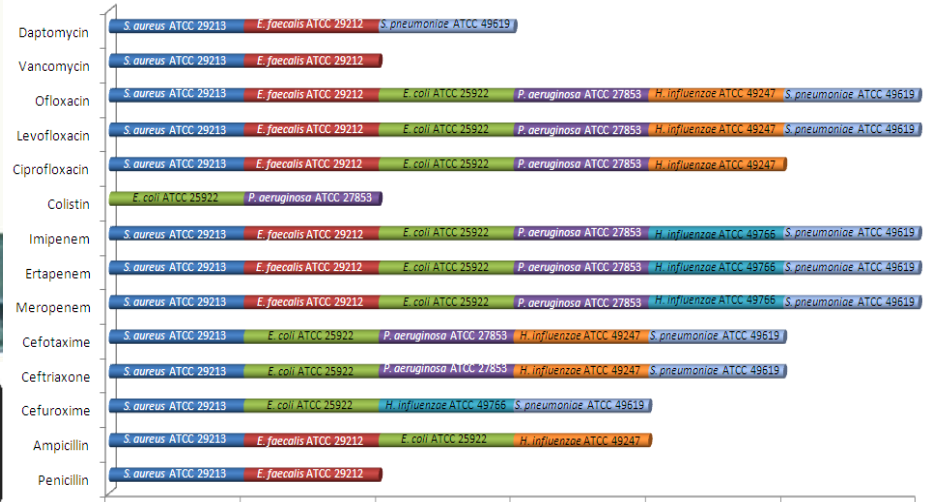


- Ưu điểm các các thiết bị này là kết quả kháng sinh đồ luôn chuẩn mực, cho kết quả kháng sinh đồ các kháng sinh theo đúng lựa chọn chuẩn của CLSI,
- Tuy nhiên giá thành của thuốc thử cũng như thiết bị là khá mắc, đồng thời không thể lựa chọn kháng sinh để làm kháng sinh đồ theo danh mục kháng sinh đang có tại bệnh viện



Phương tiện làm được MIC MDA-MIC

NK^KMDA-MIC



- Trộn bộ mà không cần thêm môi trường của PTN.
- Từng kháng sinh riêng để lựa chọn
- Giá thành 1.5USD

Van PH, Binh PT, Ngan LLB. Phát triển bộ xét nghiệm sử dụng phương pháp vi pha loãng kháng sinh để làm kháng sinh đồ xác định MIC thực hiện tại các phòng xét nghiệm vi sinh lâm sàng. *Hội Nghị Sinh Học Phân Tử và Hoá Sinh Y Học Toàn Quốc lần 2, 18-19 tháng 9 năm 2010*

Các trường hợp cần chỉ định MIC

1. Một số các trường hợp nhiễm trùng nặng mà mà bác sĩ điều trị chỉ có trong tay các kháng sinh đặc trị đã bị ghi nhận để kháng vừa hay tác nhân vi khuẩn gây bệnh là đa kháng, lúc này bác sĩ điều trị rất cần phải có MIC của các kháng sinh đặc trị này để xem xét có thể nâng liều lượng của kháng sinh khi sử dụng trên bệnh nhân đến mức nào để có hiệu quả.
2. Một số trường hợp nhiễm trùng dai dẳng, nhiễm trùng ở các vị trí thuốc khó tác động vào thì việc chỉ định kháng sinh đồ theo MIC cũng cần thiết để bác sĩ điều trị có thể duy trì thuốc ở nồng độ hữu dụng cao hơn MIC của vi khuẩn gây bệnh.
3. Trên một số trường hợp cần phải chủ động liều lượng của kháng sinh tránh độc tính cho bệnh nhân thì thông số MIC cũng cần thiết để nhà điều trị chủ động được liều lượng kháng sinh cho bệnh nhân chỉ ở mức cần thiết.
4. Một số vi khuẩn mà tiêu chuẩn biện luận kháng hay nhạy đối với một số kháng sinh phải dựa trên MIC của các kháng sinh đó vì không có tiêu chuẩn biện luận dựa trên đường kính vòng vô khuẩn

Các KS và các VK đòi hỏi phải làm kháng sinh đồ theo phương pháp tìm MIC

Vi khuẩn	Các kháng sinh phải làm kháng sinh đồ bằng phương pháp tìm MIC
<i>Acinetobacter</i>	Polymyxin B, Colistin, Netilmicin,
<i>Burkholderia cepacia</i>	Ticarcillin/clavulanic acid, Levofloxacin, Chloramphenicol
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Ticarcillin/clavulanic acid, Ceftazidim, Chloramphenicol
Các trực khuẩn Gram [-] không phải <i>Enterobacteriaceae</i> khác	Tất cả các kháng sinh trong tiêu chuẩn làm kháng sinh đồ
<i>Staphylococcus</i>	Vancomycin, Daptomycin
<i>Enterococcus</i>	Daptomycin
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicillin, Amox/Clav, Cefepime, Cefotaxime, Ceftriaxone, Cefuroxime, Cefaclor, Cefdinir, Cefpodoxime, Cefprozil, Loracarbef, Meropenem, Ertapenem, Imipenem, Doripenem
<i>Streptococci</i> tiêu huyết β	Meropenem, Ertapenem, Doripenem, Daptomycin
<i>Streptococcus spp</i> nhóm viridans	Penicillin, Ampicillin, Meropenem, Ertapenem, Doripenem, Daptomycin
<i>Neisseria meningitidis</i>	Penicillin, Ampicillin, levofloxacin, Sulfoxazol,
Vi khuẩn kỵ khí	Tất cả các kháng sinh trong tiêu chuẩn làm kháng sinh đồ

MIC₉₀ của beta-lactam đối với *H. influenzae*

	Bắc Mỹ (N=5545)	Mỹ Latin (N=1073)	Châu Âu (N=2702)
Ampicillin	>4	>4	>4
Amox/Clav	2	1	1
Cefdinir	1	0.5	1
Cefodoxime	0.12	0.12	0.12
Cefuroxime	2	2	2

Susceptibility trends of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* against orally administered antimicrobial agents: five-year report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.** 47 (2003) 373–376

MIC₉₀ của beta-lactam đối với *M. catarrhalis*

	Bắc Mỹ (N=5545)	Mỹ Latin (N=1073)	Châu Âu (N=2702)
Ampicillin	8	4	4
Amox/Clav	0.25	0.25	0.25
Cefdinir	0.25	0.25	0.25
Cefodoxime	1	1	1
Cefuroxime	2	2	2

Susceptibility trends of *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* against orally administered antimicrobial agents: five-year report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease.** 47 (2003) 373–376

MIC₉₀ của *S. pneumoniae*

Theo nghiên cứu SOAR 2010-2011

	MIC ₉₀ (µg/ml)
Amox/Clav	3
Cefuroxime	6
Cefaclor	256
Ofloxacin	2
Azithromycin	256
Vancomycin	0.5
Penicillin	3

MIC₉₀ của *H. influenzae*

Nghiên cứu SOAR 2010-2011

	MIC ₉₀ (µg/ml)
Amox/Clav	3
Cefuroxime	128
Cefaclor	256
Ceftriaxone	1
Azithromycin	32
Clarithromycine	32
Ampicilline	256

Tiên đoán hiệu quả điều trị các kháng sinh trên *S. pneumoniae*

	Điểm gãy pK/pD ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/ml}$)	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/ml}$)	% hiệu quả với pK/pD bình thường
Amox/Clav	2-4 ⁽¹⁾	3	1	76.2
Cefuroxime	1-4 ⁽²⁾	6	2	19.0
Cefaclor	0.5-1 ⁽²⁾	256	32	4.8
Ofloxacin	2	2	1.5	93.5
Azithromycin	0.12	256	256	<0.7
Vancomycin	1	0.5	0.25	100
Penicillin (P)	0.06 – 1.5	3	1	4.8-73.1

(1) Tùy thuộc công thức (2) Tùy thuộc đường uống hay chích

SOAR Việt Nam 2010-2011. Dữ liệu tổng kết kết quả nghiên cứu.

Jacob MR. Optimizing of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic characters. Clin Microbiol Infect 2001; 7: 589-596

Tiên đoán hiệu quả điều trị các kháng sinh trên *H. influenzae*

	Điểm gãy pK/pD (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)	MIC ₅₀ (µg/ml)	% hiệu quả với pK/pD bình thường
Amox/Clav	2-4 ⁽¹⁾	3	1	79.5
Cefuroxime	1-4 ⁽²⁾	128	1.5	39.0
Cefaclor	0.5-1 ⁽²⁾	256	6	0.5
Ceftriaxone	1	1	0.25	94.5
Azithromycin	0.12	32	3	<1
Clarithromycine	0.25	32	12	<1
Ampicilline (P)	2	256	3	48.5

(1) Tùy thuộc công thức (2) Tùy thuộc đường uống hay chích

SOAR Việt Nam 2010-2011. Dữ liệu tổng kết kết quả nghiên cứu.

Jacob MR. Optimizing of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic characters. Clin Microbiol Infect 2001; 7: 589-596

Giá trị MIC₉₀ IMIPENEM và MEROPENEM đối với *Enterobacteriaceae* (n= 880)

Vi khuẩn	MIC ₉₀ (µg/mL)	
	Imipenem	Meropenem
<i>E. coli</i>	1.5	0.38
<i>K. pneumoniae</i>	1.5	0.25
<i>Enterobacter spp.</i>	1.5	1

- Ngoài thông số MIC₉₀ của các nghiên cứu đa trung tâm, nhà điều trị vẫn có thể yêu cầu phòng thí nghiệm lâm sàng cung cấp điểm gãy MIC của vi khuẩn gây bệnh cho dù kết quả kháng sinh đồ là dựa trên phương pháp đĩa giấy làm kháng sinh vì các tài liệu hướng dẫn luôn cung cấp điểm gãy MIC của kháng sinh tương đương với kết quả kháng hay nhạy dựa trên phương pháp đĩa giấy^[23].
- Ví dụ vi khuẩn *Acinetobacter* có kết quả kháng sinh đồ phương pháp đĩa giấy là nhạy với Imipenem thì điểm gãy MIC của kháng sinh imipenem đối với kháng sinh này là ≤4mcg/ml, nếu trung gian với Imipenem thì điểm gãy MIC của imipenem sẽ là 8mcg/ml; và như vậy thì bác sĩ điều trị có thể tiên đoán được là với liều imipenem đang sử dụng trên bệnh nhân có đạt hiệu quả không hay phải cần thiết nâng liều.

KẾT LUẬN

- ❖ Trước đây các kết quả kháng sinh đồ thường ít được sử dụng trong mối liên hệ với dược động và dược lực của kháng sinh.
- ❖ Ngày nay để đối phó với tình trạng vi khuẩn ngày càng đề kháng với nhiều kháng sinh, các nhà y học đã nhận thấy sự cần thiết phải sử dụng mối liên hệ này.
- ❖ Chính nhờ sử dụng tiếp cận pK/pD mà các bác sĩ điều trị có thể chọn lựa kháng sinh gì cùng với liều lượng nào mà họ tiên đoán được là có hiệu quả trong điều trị bệnh nhân.