

# HIỆU CHỈNH LIỀU KHÁNG SINH Ở BỆNH NHÂN SUY GIẢM CHỨC NĂNG GAN - THẬN

*ThS.DSCKI. Hoàng Linh*

*Bộ môn Dược - YHCT*

## MỞ ĐẦU

Có nhiều lý do khiến cho việc dùng thuốc nói chung và kháng sinh nói riêng phải thận trọng với người suy chức năng gan thận, đó là:

- Sự suy giảm chức năng chuyển hoá ở gan làm tăng kéo dài nồng độ thuốc ở dạng còn hoạt tính trong máu.

- Sự giảm thải trừ thuốc hay sản phẩm chuyển hóa của thuốc qua thận dễ dẫn đến ngộ độc do quá liều.

Như vậy hậu quả của sự suy giảm chức năng của 2 cơ quan bài xuất chính của thuốc sẽ dẫn tới sự tích lũy thuốc làm cho tác dụng phụ và độc tính tăng. Vì những lý do trên, việc giám sát điều trị chặt chẽ là rất quan trọng. Giám sát điều trị bao gồm theo dõi các dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng liên quan đến tác dụng và độc tính của thuốc. Lý tưởng nhất trong giám sát điều trị là theo dõi được nồng độ thuốc trong máu, từ đó đưa ra được khuyến cáo về hiệu chỉnh liều cho phù hợp với từng cá thể.

Giám sát điều trị (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) là việc sử dụng nồng độ thuốc đo được trong các dịch sinh học (thường là huyết tương hoặc huyết thanh) làm chỉ số cho việc tối ưu hoá việc sử dụng thuốc trong điều trị và giảm các tác dụng không mong muốn.

Giám sát điều trị (TDM) có một vai trò rất quan trọng trên thực hành lâm sàng bởi trên thực tế giữa các cá thể có rất nhiều điểm không tương đồng, từ khác nhau về tuổi, giới, cân nặng, chiều cao... đến khác nhau về các đặc điểm dược động học (hấp thu, phân bố, chuyển hoá, thải trừ). Bên cạnh đó, tình trạng bệnh lý cũng không giống nhau dẫn đến phác đồ điều trị khác nhau: về liều dùng, các thuốc dùng kèm... Vì vậy theo dõi nồng độ thuốc trong dịch sinh học được coi là cơ sở để giúp hiệu chỉnh và tối ưu hoá về liều dùng trên từng cá thể bệnh nhân.

Do đòi hỏi điều kiện về phương tiện và nhân lực, giám sát điều trị không phải lúc nào cũng cần, ví dụ với các thuốc có đáp ứng lâm sàng được xác định rõ ràng, biến đổi giữa các bệnh nhân và trên cùng một bệnh nhân trong quá trình điều trị tương đối ít, khoảng điều trị rộng, độc tính thấp thì việc theo dõi chỉ cần căn cứ đáp ứng lâm sàng.

Với các thuốc có ít tương quan giữa liều lượng và đáp ứng lâm sàng, các thông số dược động học biến đổi nhiều, khoảng điều trị hẹp và độc tính cao, hiệu quả điều trị tối ưu yêu cầu phải cá thể hoá liều dùng dựa vào nồng độ thuốc đo được trong máu, TDM thật sự có ý nghĩa khi tồn tại mối quan hệ giữa nồng độ thuốc trong máu và tác dụng dược lý mong muốn.

Các nhóm thuốc hay được giám sát điều trị bao gồm:

- Thuốc tim mạch: Digoxin và những thuốc chống loạn nhịp như Quinidin, Lidocain, Propranolol.
- Thuốc kháng sinh: các chất thuộc nhóm Aminoglycosid và Vancomycin.
- Thuốc chống động kinh gồm hầu hết thuốc trong nhóm như Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon và Acid valproic.
- Thuốc giãn phế quản: Theophyllin
- Thuốc ức chế miễn dịch: Cyclosporin.
- Thuốc chống ung thư: Methotrexat.
- Thuốc thần kinh - tâm thần: Lithium và các chất chống trầm cảm 3 vòng (Desipramin, Imipramin, Amitriptylin,...)
- Thuốc giảm đau: Paracetamol và Aspirin.

Trong chuyên đề này, chúng tôi chỉ trình bày về chủ yếu về hiệu chỉnh liều kháng sinh khi suy giảm chức năng thận; về suy giảm chức năng gan do hạn chế về thông số hiệu chỉnh nên ít được thực hiện, vì vậy thông tin giới thiệu về phần này tuy đã cố gắng thu thập nhưng không nhiều.

### 1. Hiệu chỉnh liều khi suy giảm chức năng thận

Những thuốc bài xuất qua thận với tỷ lệ cao ở dạng còn hoạt tính đều phải hiệu chỉnh lại liều hoặc khoảng cách đưa thuốc khi chức năng thận suy giảm.

Việc theo dõi bệnh nhân trong trường hợp này phải chú trọng cả 2 khâu:

- Chức năng thận còn lại (được đánh giá qua độ thanh thải creatinin - Clcr).
- Nồng độ kháng sinh trong máu.

Với đa số kháng sinh, việc hiệu chỉnh liều thường chỉ tiến hành khi chức năng thận còn dưới 50% ( $Clcr < 50$  ml/ph, bảng 1) nhưng với những kháng sinh có độc tính rất cao trên thận mà điển hình là nhóm aminosid, việc hiệu chỉnh liều bắt đầu ngay từ khi mức  $Clcr < 100$  ml/ph. Không những thế bên cạnh việc thay đổi lại chế độ liều, việc giám sát nồng độ thuốc trong huyết tương là bắt buộc.

**Bảng 1. Phân loại mức độ suy thận**

<b>Độ suy thận</b>	<b>Clcr ml/phút</b>	<b>Creatinin /huyết thanh micromol/l</b>
Nhẹ	50 - 20	150 - 300
Vừa	20 - 10	300 - 700
Nặng	< 10	> 700

Mức độ suy thận có thể đánh giá theo độ thanh thải creatinin hoặc theo mức creatinin huyết tương, huyết thanh.

### 1.1. Hiệu chỉnh liều theo Clcr

Có nhiều cách hiệu chỉnh liều kháng sinh ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận theo thông số Clcr. Sau đây là 4 cách thường gặp:

#### **Cách 1. Giảm liều và giữ nguyên khoảng cách đưa thuốc**

*Ví dụ 1. Hiệu chỉnh liều Cephalothin (biệt dược Cefalotine®), dạng tiêm bắp hoặc tĩnh mạch; mức liều bình thường cho người lớn là 0,5 đến 1g cách 4 - 6h một lần.*

**Bảng 2. Hiệu chỉnh liều Cephalothin**

Clcr (ml/ph.)	Liều 1 lần tối đa (Người lớn)
50 - 25	1,5g cách 6h một lần
25 - 10	1g cách 6h một lần
10 - 2	0,5g cách 6h một lần
< 2	0,5g cách 8h một lần

Từ bảng 2 cho thấy khi chức năng thận quá kém (Clcr < 2 ml/ph), mức liều không nên giảm tiếp vì như vậy nồng độ KS trong máu không bảo đảm hiệu quả diệt khuẩn. Lúc này nên giữ nguyên liều và nới rộng khoảng đưa thuốc.

*Ví dụ 2. Hiệu chỉnh liều gentamicin với mức liều 7 mg/kg cách 24 h 1 lần (với nhiễm khuẩn nặng).*

**Bảng 3. Tỷ lệ liều Gentamycin mức Clcr**

Clcr (mL/ph)	Tỷ lệ so với liều quy định (7 mg/kg)
< 90	100 %
90	90 %
80	88 %
70	84 %
60	79 %
50	74 %
40	66 %
30	57 %

Tuy nhiên, hiện nay với các kháng sinh nhóm aminosid, cách làm này ít thực hiện vì đây là nhóm kháng sinh phụ thuộc nồng độ.

#### **Cách 2. Giữ nguyên liều nhưng nới rộng khoảng cách đưa thuốc**

Cách làm này thường phù hợp với các kháng sinh phụ thuộc nồng độ như aminosid.

*Ví dụ 3. Tính lại khoảng cách đưa thuốc của Gentamycin dựa vào Clcr với mức liều 7 mg/kg cách 24 h 1 lần (nhiễm khuẩn nặng).*

**Bảng 4. Khoảng cách đưa Gentamycin**

<b>Clcr (mL/pt)</b>	<b>Khoảng cách đưa thuốc</b>
> 60	7 mg/kg cách 24 h
60 - 40	7 mg/kg cách 36 h
40 - 20	7 mg/kg cách 49 h
< 20	7 mg/kg, mức liều tiếp theo căn cứ $t_{1/2}$ thực tế ở bệnh nhân để đạt $C_{min} < 1\text{mg/L}^*$

**Ghi chú:**

Khi chức năng thận giảm với Clcr < 20 ml/ph, cần định lượng nồng độ thuốc trong huyết tương ở nhiều điểm liên tiếp rồi tính lại  $t_{1/2}$ . Liều tiếp theo sẽ được đưa tùy theo  $t_{1/2}$  để đạt  $C_{min} < 1\text{mg/L}$ .

**Ví dụ 4. Tính lại khoảng cách theo hệ số hiệu chỉnh**

Hệ số hiệu chỉnh được các nhà sản xuất thuốc tính toán và đưa ra trong toa hướng dẫn sử dụng: Với Tobramycin, biệt dược Totocin (Korea Etex Inc.), toa hướng dẫn có ghi mức liều cho người không suy thận là 1 mg/kg (tiêm) cách nhau 8h; ở bệnh nhân suy thận khoảng cách đưa thuốc bằng trị số creatinin huyết thanh (mg/dL) nhân với 6. Như vậy nếu mức creatinin huyết tương ở bệnh nhân suy thận là 2 mg/dL thì khoảng cách đưa thuốc mới sẽ là 12h thay vì 8h ở người không suy thận. Cách tính này gần giống với bảng tính khoảng cách của biệt dược Nebcin (công ty Lylly France SA nhưng đơn giản hơn.

Với Amikacin biệt dược Amiklin của Bristol-Mayers Squibb, mức liều 7,5 mg/kg tiêm cách nhau 12h cho người không suy thận còn với bệnh nhân suy thận trị số hiệu chỉnh là 9 nghĩa là nếu bệnh nhân có trị số creatinin huyết thanh là 2 mg/dL thì khoảng cách mới sẽ là 18h thay vì 12h ở người không suy thận (Vidal 2000).

**Ví dụ 5. Hiệu chỉnh liều Ofloxacin**

Ofloxacin là kháng sinh được thải trừ phần lớn (khoảng trên 90%) qua thận. Do đó các thuốc này được hiệu chỉnh liều khi suy giảm chức năng thận. Liều dùng là 200 mg/lần, truyền trong 30 phút với khoảng cách đưa thuốc như ở bảng 5.

**Bảng 5. Cách hiệu chỉnh liều Ofloxacin**

<b>Chức năng thận</b>	<b>Khoảng cách đưa thuốc* (Người lớn)</b>
Bình thường	2 - 3 lần/ 24h*
Suy thận với Clcr > 20 ml/min	1 lần/ 24h
Suy thận với Clcr ≤ 20 ml/ min	1 lần/ 48h

**Ghi chú:**

Khoảng cách đưa thuốc bình thường là 2 lần/ 24h với người có chức năng thận bình thường, có thể tới 3 lần/ 24h với nhiễm trùng nặng, vi khuẩn kháng thuốc hoặc bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

### **Cách 3. Vừa giảm liều, vừa giãn khoảng cách đưa thuốc**

Cách này thường áp dụng với những bệnh nhân suy thận quá nặng như đã gặp ở bảng 2. Tuy nhiên cũng có nhiều trường hợp với vi khuẩn khó diệt, nếu liều giảm nhiều sẽ ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị người ta cũng áp dụng phương pháp này.

Ví dụ 6. Hiệu chỉnh liều Cefotaxim, một kháng sinh đặc hiệu với *P. aeruginosa*. Cefotaxim có liều khởi đầu là 1 g, sau đó các liều kế tiếp thay đổi tùy thuộc vào độ thanh thải creatinin như trình bày trong bảng 6.

**Bảng 6. Hiệu chỉnh liều Cefotaxim**

Clearance - creatinin (mL/ ph)	Liều	Khoảng cách đưa thuốc
50 - 31	1 g	cách 12h một lần
30 - 16	1 g	cách 24h một lần
15 - 6	500 mg	cách 24h một lần
< 5	500 mg	cách 48h một lần

### **Cách 4. Theo hướng dẫn của Sanford**

Hướng dẫn sử dụng kháng sinh của Sanford (*The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*) là sáng kiến của Jay P. Sanford, giáo sư y học, trưởng khoa nhiễm khuẩn của trường đại học y tây nam Texas (Mỹ). Sau khi ông qua đời (1996), hướng dẫn này vẫn tiếp tục được cập nhật hằng năm bởi David N. Gilbert, George M. Eliopoulos, Robert C. Moellering, Merle A. Sande và cộng sự. Kể từ lần đầu tiên xuất bản (1969) đến nay, hướng dẫn sử dụng kháng sinh của Sanford đã trở thành cuốn tài liệu tham khảo bỏ túi được sử dụng rộng rãi tại hơn 100 quốc gia trên khắp thế giới.

Theo hướng dẫn điều trị này, chế độ dùng thuốc được hiệu chỉnh tùy theo clearance creatinin. Sau đây là ví dụ về hiệu chỉnh liều amikacin.

**Bảng 7. Hiệu chỉnh liều Amikacin theo hướng dẫn của Sanford**

<b>Chế độ liều 1 lần / ngày</b>							
Clcr (mL/phút)	>80	80 - 60	60 - 40	40 - 30	30 - 20	20 - 10	<10
Liều dùng (mg/kg)	15 q24h	12 q24h	7.5 q24h	4 q24h	7.5 q48h	4 q48h	3 q72h
<b>Chế độ liều nhiều lần / ngày</b>							
Clcr (mL/phút)	> 90	90 - >50	50 - 10	<10			
Liều dùng (mg/kg)	7,5 mg/kg q12h	60-90% q12h	30-70% q12-18h	20-30% q24-48h			

## 1.2. Hiệu chỉnh liều theo nồng độ thuốc trong huyết tương hoặc huyết thanh

Hiệu chỉnh liều theo chức năng thận chỉ là giải pháp ban đầu, tuy đơn giản nhưng nhiều khi không chính xác vì  $Cl_{cr}$  chỉ đại diện cho khả năng lọc thuốc qua cầu thận. Vì vậy, sau khi đưa liều đầu tiên, cần lấy mẫu máu để định lượng nồng độ thuốc trong máu và hiệu chỉnh tiếp. Sau đây, xin giới thiệu một số cách hiệu chỉnh liều thường áp dụng cho kháng sinh nhóm aminosid.

### 1.2.1. Theo toán đồ Harford

Toán đồ Harford được nghiên cứu cho Gentamycin, Tobramycin nhưng do đặc tính dược động học của Netilmicin cũng tương tự nên có thể áp dụng cho cả kháng sinh này. Xu hướng hiện nay là dùng mức liều cao: Gentamycin, Tobramycin và Netilmicin là 4 đến 7 mg/kg/24h còn amikacin là 11 đến 20 mg/kg/24h (Larry A. Bauer, 2002). Nếu đưa cả liều 1 lần thì với mức 7 mg/kg của 3 kháng sinh đầu, mức nồng độ huyết tương đạt được tại cực đại sẽ gấp > 10 lần MIC của *P. aeruginosa* nhạy cảm (0,5 đến 4 mg/dL) và hầu hết các vi khuẩn gây bệnh thường gặp. Do đó người ta thường không giảm liều mà chỉ nới rộng khoảng cách đưa thuốc.

Có 2 đường đưa thuốc thường được áp dụng cho các aminosid: truyền tĩnh mạch quãng ngắn (từ 30 ph đến 1h) hoặc tiêm bắp.  $C_{peak}$  đạt được sau khi tiêm bắp khoảng 1h. Nồng độ kháng sinh được đo ở khoảng 6 đến 14h sau khi tiêm. Nồng độ đo được chắm lên toán đồ để quyết định khoảng cách mới: Nồng độ kháng sinh rơi vào vùng nào thì khoảng cách đưa thuốc sẽ nằm trong khoảng tương ứng. Trường hợp mức nồng độ rơi đúng điểm cắt thì nên nới rộng thêm khoảng cách đưa thuốc (tính theo vùng trên).

Nếu mức nồng độ vượt quá mức ghi trên toán đồ thì phải lập tức lấy mẫu máu liên tiếp nhằm xác định lại  $t_{1/2}$ . Khoảng cách đưa thuốc tiếp theo phải đủ lớn để đạt được  $C_{trough} < 1$  mg/L với Gentamycin, Tobramycin và Netilmicin. Theo cách làm này, khả năng sẽ có khoảng cách giữa 2 lần đưa thuốc rất xa nhau tạo nguy cơ vi khuẩn kháng thuốc nên việc phối hợp thêm một kháng sinh khác (beta-lactam hoặc glycopeptid) là cần thiết.

### 1.2.2. Sử dụng phần mềm Antibiotic Kinetics<sup>®</sup> trong hiệu chỉnh liều

Cùng với các từ điển thuốc điện tử, phần mềm tra cứu tương tác thuốc... phần mềm tính toán các thông số dược động học ngày càng được áp dụng rộng rãi như một công cụ nhằm giúp đỡ người thầy thuốc nói chung và người dược sĩ lâm sàng nói riêng sử dụng thuốc ngày một hiệu quả hơn. Một số phần mềm phổ biến hiện nay bao gồm: Antibiotic Kinetics<sup>®</sup>, APK<sup>®</sup>, Kinetics<sup>®</sup>, PK Solutions<sup>®</sup>, MedCal<sup>®</sup>.... Ngoài ra, nhiều trang web như [www.freekinetics.com](http://www.freekinetics.com), [www.globalrph.com](http://www.globalrph.com) ... cũng cho phép truy cập và nhập số liệu tính toán trực tuyến mà không cần cài đặt phần mềm trên Desktop hay PDA.

Antibiotic Kinetics là phần mềm tính toán các thông số dược động học dựa trên mô hình 1 ngăn cho kháng sinh nhóm aminoglycosid (AMG) và vancomycin. Phần mềm có các ưu điểm nổi bật sau:

- Về nội dung và hình thức: Phần mềm có giao diện đơn giản, dễ sử dụng.

- Sau khi nhập các thông tin cần thiết về bệnh nhân (Hình 2) như : họ tên, tuổi, giới, cân nặng chiều cao, creatinin huyết thanh và lựa chọn công thức tính mức lọc cầu thận (Cockcroft&Gault hay Jelliffe) phần mềm sẽ tự động tính toán cân nặng lý tưởng và mức lọc cầu thận. Người sử dụng tiếp tục lựa chọn hướng "dự kiến" (Prospective) hoặc "đánh giá lại" (Retrospective).

- Theo hướng "dự kiến": người dùng có thể lựa chọn kháng sinh, nhập Cpeak và Ctough mong muốn, phần mềm sẽ đưa ra liều khuyến cáo hoặc người dùng đưa ra liều dùng đã sử dụng, phần mềm sẽ đưa ra Cpeak và Ctough dự kiến. Các thông số dược động học như Vd, Kel... sử dụng để ước tính nồng độ là các thông số được tính toán từ mô hình dược động học quần thể (Population model).

**Bảng 8. Công thức phần mềm sử dụng để ước tính nồng độ thuốc trong máu**

$C_{peak} = \frac{Dose}{t'} \times Vd \times Kel \times \frac{(1 - e^{-ket'})}{(1 - e^{-ket})}$	$C_{trough} = C_{peak} \times e^{-ke(t-t')}$
-------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------

Trong đó:

Cpeak: nồng độ đỉnh của thuốc trong huyết thanh (µg/ml)

Ctrough: nồng độ đáy của thuốc (µg/ml)

t: khoảng cách giữa 2 lần đưa thuốc (giờ)

t': thời gian truyền (giờ)

Ke: hằng số tốc độ thải trừ của thuốc

Dose: liều dùng(mg)

Nồng độ thuốc ước tính được so sánh với nồng độ thuốc định lượng thực tế để đánh giá sự chênh lệch.

- Theo hướng "đánh giá": người dùng nhập kết quả định lượng nồng độ thuốc trong huyết thanh của bệnh nhân, phần mềm sẽ tính toán các thông số Vd, Kel của thuốc trên cá thể bệnh nhân đó rồi đưa ra liều khuyến cáo.

- Về tính tiện dụng: Antibiotic Kinetics là phần mềm chia sẻ (shareware) cho phép người dùng sử dụng không thời hạn. Phần mềm có dung lượng nhỏ, có sẵn các phiên bản tương thích với cả cho Windows<sup>TM</sup>, Palm OS<sup>TM</sup>, Pocket PC<sup>TM</sup> và U3 Smart Drive<sup>TM</sup>. Từ đó đáp ứng được nhu cầu sử dụng mọi nơi, bất kể có kết nối Internet hay không.

### **Chú ý:**

Việc áp dụng phần mềm trong ước tính nồng độ giúp người dược sĩ lâm sàng có dự đoán nhanh và khái quát về hiệu quả điều trị. Tuy nhiên, có thể dùng phần mềm để thay thế việc định lượng thực tế hay không và độ tin cậy của việc ước tính nồng độ thuốc bằng phần mềm đến đâu là một vấn đề cần được quan tâm.

Phần mềm cũng chỉ là giải pháp tình thế nhằm giảm bớt chi phí định lượng nồng độ thuốc trong máu. Trong quá trình điều trị, việc giám sát chặt chẽ về lâm sàng và kiểm tra nồng độ máu vẫn phải làm vì thực tế nhiều khi đã dùng nồng độ tính toán trên phần mềm nhưng nồng độ đo thực tế vẫn vượt mức cho phép.

Với bệnh nhân bị suy thận nặng phải thẩm tích máu hoặc thẩm phân phúc mạc thì quá trình hiệu chỉnh liều còn phụ thuộc vào khả năng thuốc bị loại qua những đường này.

## **2. Hiệu chỉnh liều khi suy giảm chức năng gan**

Do không có một thông số dược động học nào cho phép đánh giá chính xác tình trạng và mức độ tổn thương gan giống như thông số clearance - creatinin đối với thận nên vấn đề hiệu chỉnh liều theo trạng thái bệnh lý của gan khó thực hiện. Nguyên tắc hiệu chỉnh liều kháng sinh khi kê đơn cho bệnh nhân suy gan cũng như đã đề cập đến trong nguyên tắc hiệu chỉnh liều với các thuốc khác.

### **Có 3 nguyên tắc cơ bản:**

- Nên chọn những thuốc bài xuất chủ yếu qua thận hoặc những thuốc bài xuất qua gan dưới dạng liên hợp glucuronic.
- Tránh kê đơn những thuốc:
  - + Bị khử hoạt mạnh ở vòng tuần hoàn đầu (first-pass).
  - + Có tỷ lệ liên kết protein cao.
- Giảm liều những thuốc bị chuyển hóa ở gan bằng con đường oxy-hóa qua cytochrom P-450. Cách hiệu chỉnh cụ thể trong trường hợp này tùy thuộc trạng thái lâm sàng ở bệnh nhân (vàng da, cổ trướng, gan to...) và mức liều sẽ do nhà bào chế khuyến cáo.

Thường thì nếu tỷ lệ bài xuất > 50% qua gan hoặc thận được coi là lớn. Tuy nhiên, điều này còn tùy thuộc độc tính của bản thân hoạt chất và chất chuyển hoá.

Như vậy, thực chất việc hiệu chỉnh liều tùy thuốc từng chất cụ thể, trong đó tỷ lệ thuốc bài xuất qua từng cơ quan, độ độc với cơ quan đó là các yếu tố quyết định sơ đồ liều. Sau đây là một số ví dụ hiệu chỉnh liều khi sử dụng kháng sinh ở bệnh suy gan.

*Ví dụ 7. Hiệu chỉnh liều Pefloxacin theo triệu chứng lâm sàng*

Pefloxacin bị chuyển hoá 80% qua gan thành dạng không hoạt tính, do đó được khuyến cáo phải hiệu chỉnh liều khi suy giảm chức năng gan. Vì gan không có một thông số nào để đánh giá tỷ lệ suy giảm nên thường căn cứ vào dấu hiệu lâm sàng. Khi dùng ở dạng đưa vào tĩnh mạch, liều khuyến cáo là 8 mg/kg, truyền trong vòng 60 phút.

**Bảng 9. Hiệu chỉnh liều Pefloxacin ở bệnh nhân suy gan căn cứ theo triệu chứng lâm sàng**

<b>Triệu chứng lâm sàng</b>	<b>Khoảng cách đưa thuốc</b>
Nếu không có vàng da và cổ trướng	2 lần/ 24h
Nếu có vàng da	1 lần/ 24h
Nếu có cổ trướng	1 lần/ 36 h
Vừa vàng da vừa cổ trướng	1 lần/ 48 h

**3. Hiệu chỉnh liều khi suy giảm chức năng cả gan và thận**

*Ví dụ 8. Hiệu chỉnh liều ciprofloxacin*

Ciprofloxacin bị chuyển hoá qua gan khoảng 25% nhưng do độc tính trên gan cao nên vẫn phải hiệu chỉnh liều. Đây là trường hợp phải hiệu chỉnh liều cả khi suy gan và suy thận. Liều cho bệnh nhân suy thận được hiệu chỉnh theo độ thanh thải creatinin (Clcr). Khi dùng qua đường tĩnh mạch, liều khuyến cáo là 200 mg/lần, truyền trong 30 phút với khoảng cách đưa thuốc như sau:

**Bảng 10. Hiệu chỉnh liều Ciprofloxacin**

<b>Chức năng Gan - Thận</b>	<b>Nhịp đưa thuốc</b>
Bình thường	200 mg x 2 - 3 lần* / 24h
Bệnh nhân suy thận: Clcr < 20 ml/min hoặc phải thẩm phân máu, thẩm phân phúc mạc.	Giảm liều còn 1/2 (100mg) nhưng vẫn giữ khoảng cách 24h
Bệnh nhân suy gan nặng có cổ trướng	Giảm liều còn 1/2 (100mg) nhưng vẫn giữ khoảng cách 24h

**Ghi chú:**

\*Dùng 2 lần/ 24h cho người có chức năng gan thận bình thường (có thể tới 3 lần/24h nếu bệnh nặng hoặc vi khuẩn kháng thuốc).

Về nguyên tắc nếu kháng sinh đã chuyển hoá qua gan thành dạng không hoạt tính đều có thể sử dụng an toàn cho bệnh nhân suy thận. Tuy nhiên, nếu chức năng thận suy giảm nặng thì việc ứ trệ kháng sinh sẽ dẫn đến quá tải trong chuyển hoá tại gan, đặc biệt với các kháng sinh có tỷ lệ thải nhất định (tuy không lớn) ở dạng còn hoạt tính qua thận, ví dụ: Ciprofloxacin, Cefoperazol.

## **KẾT LUẬN**

Tại Việt Nam hiện tại việc giám sát nồng độ thuốc trong máu khi sử dụng các thuốc có khoảng điều trị hẹp và độc tính cao vẫn chưa được quan tâm. Một số nghiên cứu liên quan đến định lượng nồng độ thuốc trong máu được công bố chủ yếu liên quan đến nhóm glycosid trợ tim. Với nhóm Aminoglycosid, theo nghiên cứu bước đầu về việc sử dụng Tobramycin, nồng độ thuốc hầu hết không đạt hiệu quả điều trị mà nguyên nhân chủ yếu là liều dùng không đạt yêu cầu. Xuất phát từ những yêu cầu cấp thiết, một số bệnh viện đã bắt đầu triển khai các kỹ thuật giám sát điều trị. Việc tiếp cận với kiến thức về mặt này là yêu cầu tất yếu của dược sĩ lâm sàng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. **Bộ Y tế**, Dược lâm sàng (Sách đào tạo Dược sĩ Đại học), NXB Y học, 2006
- [2]. **Hoàng Kim Huyền**, Giáo trình Dược lâm sàng (Sách dùng đào tạo Dược sĩ Đại học), phần 1 và phần 2
- [3]. [./http://www.dieutri.vn/bgduoclamsang/12-11-2012/S3209/Su-dung-thuoc-cho-nguoi-bi-suy-giam-chuc-nang-than.htm](http://www.dieutri.vn/bgduoclamsang/12-11-2012/S3209/Su-dung-thuoc-cho-nguoi-bi-suy-giam-chuc-nang-than.htm).
- [4]. [./http://www.dieutri.vn/bgduoclamsang/12-11-2012/S3209/Su-dung-thuoc-cho-nguoi-bi-suy-giam-chuc-nang-gan.htm](http://www.dieutri.vn/bgduoclamsang/12-11-2012/S3209/Su-dung-thuoc-cho-nguoi-bi-suy-giam-chuc-nang-gan.htm)

CHUYÊN DE NCKT

## PHỤ LỤC

### Khuyến cáo sử dụng một số kháng sinh ở bệnh nhân suy thận

Kháng sinh	Clcr (ml/ph)	Khuyến cáo	Hậu quả
<b>Các aminoglycosid</b>			
Amikacin, Gentamycin Kanamycin Streptomycin Tobramycin	<50	Giảm liều, theo dõi nồng độ máu	Độc đối với tai, thận
Neomycin	<50	Tránh dùng	Độc đối với tai, thận
<b>Các penicilin</b>			
Amoxycilin	<10	Giảm liều	Thường gây phát ban
Ampicilin	<10	Tối đa 250mg mỗi 8h	Thường gây phát ban
Bacampicilin	<10	Tránh dùng	Các sản phẩm độc tiềm tàng của sự thủy phân ester có thể tích lũy
Benzylpenicilin	<10	Tối đa 6g/ngày	Độc với thần kinh
Carbenicilin	<20	Giảm liều	Độc với thần kinh. Có thể gây chảy máu tạng
Pivampicilin	<10	Tránh dùng	Như Bacampicilin
Talampicilin	<10	Tránh dùng	Như Bacampicilin
Piperacilin	<10	Giảm liều	Độc với thần kinh
<b>Các cephalosporin</b>			
Cefoxitin, Cefuroxim, Cephmandol, Cephazolin, Cephradin	<50	Giảm liều	
Cephalexin	<10	Tối đa 100mg/ ngày	
Cephaloridin, Cephalothin	<50	Tránh dùng	Độc với thận
<b>Các loại kháng sinh khác</b>			
Cinoxacin	20	tránh dùng	Buồn nôn, phát ban
Acid nalidixic	<20	Tránh dùng	Buồn nôn, nôn, phát ban, cảm thụ ánh sáng

Cloramphenicol	<10	Tránh dùng trừ khi không có cách nào khác	Gây suy giảm sự tạo máu
Colistin sulfometat natri	50	Giảm liều	Độc với thận và thần kinh
Co-trimoxazol	<10	Tối đa 960mg/ ngày	Phát ban, rối loạn tạo máu
Lincomycin	<20	Thay bằng Clindamycin	
Tetracyclin các loại (trừ Doxycyclin và minocyclin)	<50	Tránh dùng. Dùng Doxycyclin và Minocyclin nếu cần.	Chống tác dụng đồng hóa tăng máu- niệu, hư tổn chức năng thận về sau
Trimethoprim	<10	Giảm liều	
Vancomycin	<50	Tránh cho thuốc ngoài đường tiêu hóa nếu có thể	Độc với tai và thận
<b>Thuốc chống lao</b>			
Cycloserin	<50	Tránh dùng	
Ethambutol	<50	Giảm liều	Tổn thương thần kinh thị giác
Isoniazid	<10	Tối đa 200mg/ ngày	Gây bệnh thần kinh ngoại vi
Capreomycin	<50	Giảm liều	Độc đối với tai và thần kinh
<b>Một số hoá trị liệu</b>			
Các sulfonamid	<10	Cần uống nhiều nước	
Amphotericin B	<50	Chỉ dùng khi không có cách khác	Độc với thận
Nitrofurantoin	<50	Tránh dùng	Gây bệnh thần kinh ngoại vi
Metronidazol	<20	Giảm liều đối với nhiễm khuẩn kỵ khí	