

## VANCOMYCIN

**Tên chung quốc tế:** Vancomycin.

**Mã ATC:** J01XA01.

**Loại thuốc:** Kháng sinh glycopeptid nhân 3 vòng phổ hẹp.

### Dạng thuốc và hàm lượng

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

Lọ bột tinh khiết đông khô để pha tiêm 500 mg.

### Dược lý và cơ chế tác dụng

Vancomycin có tác dụng diệt khuẩn thông qua ức chế quá trình sinh tổng hợp vỏ tế bào vi khuẩn bằng cách gắn với nhóm carboxyl ở các tiểu đơn vị peptid chứa D-alanyl-D-alanin tự do, từ đó ức chế peptidoglycan polymerase và phản ứng transpeptid. Vancomycin còn tác động đến tính thấm màng tế bào và ức chế quá trình tổng hợp RNA của vi khuẩn. Do vị trí tác dụng khác nhau, không xảy ra kháng chéo của vi khuẩn giữa các kháng sinh beta-lactam và vancomycin.

Vancomycin có tác dụng diệt khuẩn với hầu hết các vi khuẩn Gram dương, tuy nhiên chỉ có tác dụng kìm khuẩn đối với *Streptococcus faecalis*. Các vi khuẩn Gram âm đều kháng thuốc thông qua giảm tính thấm của lớp màng ngoài.

Vancomycin có tác dụng tốt trên các vi khuẩn Gram dương ưa khí và kỵ khí, bao gồm: Tụ cầu, đặc biệt là *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (kể cả các chủng kháng methicilin), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* và một số chủng *Streptococci* nhóm B.

Các viridans streptococci và enterococci như *Enterococcus faecalis* thường “dung nạp” vancomycin, tức là thuốc chỉ có tác dụng kìm khuẩn chứ không diệt khuẩn ở nồng độ thông thường trong máu.

*Clostridium difficile* và hầu hết các chủng clostridia khác đều nhạy cảm cao với vancomycin. Nhưng để tránh nguy cơ kháng thuốc, vancomycin chỉ được dùng điều trị nhiễm khuẩn *Clostridium difficile* khi các kháng sinh khác đã không còn tác dụng. Không dùng vancomycin cho các trường hợp mà *Clostridium difficile* đã phát triển quá mức sau khi dùng kháng sinh.

*Actinomyces spp.*, *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium spp.*, một số *Lactobacilli* và *Listeria* thường nhạy cảm với vancomycin.

Các vi khuẩn Gram âm, *Mycobacteria* và nấm đều kháng lại vancomycin.

Vancomycin có tác dụng hiệp đồng với aminoglycosid đối với các enterococci, kể cả với các chủng “dung nạp” vancomycin. Tác dụng hiệp đồng với gentamicin mạnh hơn với streptomycin. Thuốc cũng có tác dụng hiệp đồng với aminoglycosid trên *Staphylococcus aureus*. Tuy nhiên phối hợp giữa vancomycin và rifampicin trên một số chủng *Staphylococcus aureus* lại cho các kết

quả khác nhau kể cả đối kháng tác dụng diệt khuẩn, không hiệp đồng. Phối hợp với cephalosporin thế hệ 3 có tác dụng hiệp đồng đối với *S. Aureus* và enterococci.

Cho tới hiện nay vẫn ít xảy ra kháng vancomycin ở các chủng vi khuẩn nhạy cảm với thuốc mặc dù có những vi khuẩn có tính kháng nội tại với vancomycin như một số chủng *Lactobacillus*, *Leuconostoc* và *Erysipelothrix*. Các chủng *S. aureus* hầu như chưa kháng vancomycin. Ngược lại, đã xuất hiện các chủng *Staphylococcus haemolyticus* tan máu kháng vancomycin. Trong những năm gần đây, đã có sự gia tăng các chủng *E. faecium* kháng vancomycin. Cơ chế kháng thuốc của các *Enterococcus* thông qua plasmid, nguy cơ là có thể lan truyền sang các vi khuẩn Gram dương khác, đặc biệt là *S. aureus*. Hiện nay, *Enterococcus* kháng khá nhiều thuốc là một mối đe dọa khắp thế giới.

#### Độ nhạy cảm

Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của vancomycin đối với hầu hết các chủng nhạy cảm từ 0,1 đến 2,0 microgam/ml. Nồng độ diệt khuẩn của thuốc không cao hơn nhiều so với MIC. Các chủng vi khuẩn có MIC dưới 4,0 microgam/ml được coi là nhạy cảm với vancomycin, các chủng có MIC từ 4,0 microgam/ml đến 16,0 microgam/ml là nhạy cảm vừa phải. Các chủng vi khuẩn có MIC từ 16 microgam/ml trở lên được xếp loại là kháng thuốc.

Nồng độ ức chế tối thiểu của vancomycin với một số vi khuẩn như sau:

Chủng vi khuẩn	MIC (microgam/ml)	Tỉ lệ nhạy cảm
<b>Staphylococcus aureus</b>		
Nhạy cảm với oxacilin	1,0	100%
Kháng oxacilin	1,5	100%
<b>Coagulase-âm tính staphylococci</b>		
Nhạy cảm với oxacilin	2,0	100%
Kháng oxacilin	2,0	100%
<b>Enterococcus (Enterococcus casseliflavus, faecalis, faecium và một số chủng chưa xác định)</b>	256	>75,3%
<b>Viridans nhóm streptococci</b>	1,0	100%
<b>Streptococcus pneumoniae</b>	0,75	100%
<b>Streptococci beta tan máu</b>	1,0	100%
<b>Các chủng Corynebacterium</b>	0,75	100%
<b>Các chủng Bacillus</b>	4,0	90,5%

#### Dược động học

Vancomycin được hấp thu rất ít qua đường uống.

Với những người có chức năng thận bình thường, khi truyền tĩnh mạch 1 g vancomycin (15 mg/kg) trong 60 phút, nồng độ thuốc tối đa trong huyết tương khoảng 63 microgam/ml, đạt được ngay sau khi truyền xong. Nồng độ thuốc trong huyết tương lần lượt là khoảng 23 microgam/ml và 8 microgam/ml tại thời điểm một giờ và 11 giờ sau khi truyền.

Sau khi tiêm tĩnh mạch, thuốc được phân bố rộng rãi trong các tổ chức và các dịch của cơ thể. Thuốc đạt được nồng độ ức chế vi khuẩn trong dịch màng phổi, dịch màng ngoài tim, dịch cổ trướng, hoạt dịch. Một lượng nhỏ thuốc được phân bố vào mật.

Vancomycin hầu như không thấm vào dịch não tủy nếu màng não không viêm. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy vào khoảng 21 - 22% nồng độ thuốc trong huyết tương khi nghiên cứu trên một số lượng nhỏ người bệnh bị viêm màng não.

Tỉ lệ liên kết protein huyết tương của thuốc khoảng 30 - 60%, có thể giảm xuống (19 - 29%) ở người bệnh bị giảm albumin máu (bị bỏng, suy thận giai đoạn cuối). Thuốc qua được nhau thai, phân bố vào máu cuống rốn. Vancomycin có thải trừ vào sữa.

Thể tích phân bố của thuốc dao động từ 0,2 đến 1,25 lít/kg. Thời gian bán thải của thuốc ở người bệnh có chức năng thận bình thường từ 4 đến 7 giờ, có thể kéo dài hơn ở người bị suy thận. Thuốc hầu như không chuyển hóa.

Vancomycin thải trừ chủ yếu qua thận. Ở người có chức năng thận bình thường, khoảng 75 - 90% liều dùng được thải trừ ở dạng không đổi qua nước tiểu nhờ lọc ở cầu thận, một lượng nhỏ được thải trừ qua mật. Chỉ loại bỏ được một lượng nhỏ vancomycin bằng phương pháp thẩm phân máu hay thẩm phân màng bụng. Thuốc được loại bỏ tốt hơn với lọc máu.

### Chỉ định

Vancomycin là kháng sinh glycopeptid được chỉ định cho những trường hợp nhiễm khuẩn nặng đe dọa tính mạng gây bởi tụ cầu và các vi khuẩn Gram dương khác mà không thể sử dụng các kháng sinh thông thường như penicilin, cephalosporin (do bị kháng hoặc người bệnh không dung nạp được thuốc). Thuốc đặc biệt được sử dụng cho các trường hợp nhiễm khuẩn do tụ cầu kháng methicilin ở người bệnh bị áp xe não, viêm màng não, viêm phúc mạc do thẩm phân màng bụng lưu động liên tục và nhiễm khuẩn huyết.

Thuốc được sử dụng đơn độc hoặc phối hợp với các kháng sinh khác như aminosid để điều trị và phòng ngừa viêm màng trong tim, dự phòng nhiễm khuẩn phẫu thuật và trong điều trị, chăm sóc tích cực cho người bệnh suy giảm miễn dịch.

Sử dụng phối hợp vancomycin với các thuốc khác trong phác đồ điều trị bệnh than hô hấp hoặc tiêu hóa. Vancomycin có thể được phối hợp với các kháng sinh khác để mở rộng phổ hoặc tăng hiệu quả điều trị, chủ yếu với gentamicin và các aminoglycosid khác, hoặc với rifampicin.

### Chống chỉ định

Người có tiền sử dị ứng với thuốc.

### Thận trọng

Thuốc độc với thận và thính giác, vì vậy cần thận trọng khi dùng cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận và tránh dùng cho bệnh nhân đã bị giảm thính lực từ trước. Cần giảm liều thuốc nếu nhất thiết cần dùng cho các bệnh nhân này.

Các bệnh nhân có chức năng thận ở mức giới hạn hoặc người trên 60 tuổi cần định kỳ kiểm tra chức năng thính giác và định kỳ theo dõi nồng độ vancomycin trong máu.

Tất cả các bệnh nhân dùng vancomycin đều cần được phân tích nước tiểu và kiểm tra chức năng thận thường xuyên.

Theo dõi số lượng bạch cầu của người bệnh dùng thuốc kéo dài hoặc dùng phối hợp các thuốc có gây giảm bạch cầu vì vancomycin có thể gây giảm bạch cầu trung tính có hồi phục.

Để giảm thiểu nguy cơ xảy ra các phản ứng do truyền tĩnh mạch, bao gồm hạ huyết áp và đau tim, cần pha loãng mỗi 500 mg vancomycin với ít nhất 100 ml dịch và dung dịch pha loãng phải truyền trong ít nhất 60 phút. Ngừng truyền nếu phản ứng xảy ra.

Thường xuyên thay đổi vị trí truyền thuốc.

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

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

Viêm niêm mạc ruột làm tăng nguy cơ hấp thu thuốc dùng đường uống và tăng độc tính. Cần theo dõi những bệnh nhân có nguy cơ cao gặp độc tính, bao gồm bệnh nhân suy thận và/hoặc viêm ruột hoặc dùng đồng thời với aminoglycosid đường uống.

Vancomycin gây kích ứng mô, nên bắt buộc phải tiêm tĩnh mạch.

Đau, ấn đau và hoại tử xảy ra nếu tiêm bắp hoặc tiêm ra ngoài mạch. Viêm tắc tĩnh mạch có thể xảy ra. Truyền tốc độ chậm dung dịch thuốc pha loãng (2,5 - 5 mg/ml) và thay đổi vị trí tiêm giúp hạn chế tần suất và mức độ nặng của tác dụng phụ này.

Thận trọng khi sử dụng vancomycin đường tĩnh mạch cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ do chức năng thận chưa hoàn chỉnh, có nguy cơ tăng nồng độ thuốc trong máu.

Độ an toàn và hiệu quả của vancomycin dùng đường uống chưa được xác định ở trẻ em.

### **Thời kỳ mang thai**

Kinh nghiệm lâm sàng và các dữ liệu về dùng thuốc cho người mang thai còn ít. Chưa rõ thuốc có ảnh hưởng tới khả năng sinh sản hay không.

Mới có duy nhất một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng (1991), theo dõi khả năng gây độc trên thận và thính giác cho trẻ sơ sinh của 10 bà mẹ dùng vancomycin tiêm tĩnh mạch trong lúc mang thai. Không có trường hợp nào bị mất khả năng nghe và độc với thận do vancomycin. Thuốc được tìm thấy trong máu cuống nhau. Tuy nhiên, số lượng người bệnh trong nghiên cứu này còn ít và thuốc chỉ được dùng trong 6 tháng cuối của thai kỳ nên chưa rõ vancomycin có gây hại cho thai nhi hay không. Chỉ dùng vancomycin cho phụ nữ mang thai trong trường hợp thật cần thiết, cho những người bệnh nhiễm khuẩn rất nặng.

Được động học của vancomycin có thể bị thay đổi trong quá trình mang thai: Thể tích phân bố và độ thanh thải toàn bộ tăng lên, vì vậy có thể phải dùng liều cao hơn cho phụ nữ mang thai. Cần theo dõi nồng độ thuốc trong máu để có điều chỉnh phù hợp. Vancomycin được chỉ định dùng cho phụ nữ có thai để ngăn ngừa các bệnh do streptococcal nhóm B khởi phát sớm ở trẻ sơ sinh.

### **Thời kỳ cho con bú**

Vancomycin tiết qua sữa mẹ. Ảnh hưởng của vancomycin trên trẻ đang bú mẹ có dùng vancomycin chưa được biết rõ. Vancomycin được hấp thu rất ít qua đường uống khi ống tiêu hóa bình thường, nguyên vẹn. Do vậy, hấp thu thuốc vào hệ tuần hoàn của trẻ không đáng kể. Tuy vậy, có ba vấn đề với trẻ đang bú sữa mẹ: Gây biến đổi vi khuẩn chí đường ruột, tác dụng trực tiếp lên trẻ đang bú mẹ (ví dụ như phản ứng dị ứng hay mẫn cảm) và làm sai kết quả nuôi cấy vi khuẩn. Căn cứ vào tầm quan trọng của thuốc đối với bà mẹ để quyết định ngừng thuốc hay ngừng cho con bú.

### **Tác dụng không mong muốn (ADR)**

#### ***Dùng đường tiêm:***

*Rất hay gặp, ADR >1/10*

Tim mạch: Hạ huyết áp đi kèm với nóng bừng.

Da: Ban đỏ ở mặt và phần trên cơ thể (hội chứng “cổ đỏ” hay “người đỏ”). Nguyên nhân một phần do giải phóng histamin và thường do truyền thuốc nhanh. Hội chứng được đặc trưng bởi tụt huyết áp đột ngột, có thể kèm theo nóng bừng và xuất hiện những ban đỏ hoặc ban sần ở mặt, cổ, ngực và các chi trên. Thường tự hết sau khi ngừng truyền thuốc.

*Hay gặp, 1/10 > ADR >1/100*

TKTW: Ớn lạnh, sốt do thuốc

Huyết học: Giảm bạch cầu ưa eosin, giảm bạch cầu trung tính có hồi phục

Tại chỗ: Viêm tĩnh mạch.

*Ít gặp, ADR <1/100 (giới hạn ở các phản ứng quan trọng hoặc đe dọa tính mạng)*

Ban đỏ đi kèm với giảm bạch cầu ưa eosin và các triệu chứng hệ thống (DRESS), độc với thính giác, suy thận, hội chứng Stevens-Johnson, giảm tiểu cầu, viêm mạch. Viêm đại tràng giả mạc do C. difficile.

### **Hướng dẫn cách xử trí ADR**

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

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

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

### Liều lượng và cách dùng

#### Truyền tĩnh mạch

Liều dùng được tính theo vancomycin base.

Thuốc thường được truyền tĩnh mạch gián đoạn: Thêm 10 ml nước vô khuẩn vào lọ chứa 500 mg hoặc 20 ml vào lọ chứa 1 g bột vancomycin vô khuẩn. Như vậy, sẽ được dung dịch chứa 50 mg/ml. Dung dịch chứa 500 mg (hoặc 1 g) vancomycin phải được pha loãng trong dung môi (dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%) để tạo ra dung dịch pha loãng có nồng độ thuốc không quá 5 mg/ml và được truyền tĩnh mạch chậm ít nhất trong 60 phút (liều 500 mg) hoặc 100 phút (liều 1 g).

Trường hợp cần giới hạn lượng dịch sử dụng cho người bệnh, có thể truyền dung dịch 10 mg/ml, tuy nhiên sẽ làm tăng nguy cơ xảy ra tác dụng không mong muốn.

Có thể truyền tĩnh mạch liên tục: 1 - 2 g vancomycin được pha vào dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9% vừa đủ để truyền nhỏ giọt trong 24 giờ.

*Liều thông thường cho người lớn có chức năng thận bình thường:* 500 mg, cứ 6 giờ một lần hoặc 1 g, cứ 12 giờ một lần. Đa số các trường hợp nhiễm khuẩn do vi khuẩn nhạy cảm có đáp ứng với điều trị trong vòng 48 - 72 giờ. Thời gian điều trị phụ thuộc vào loại và mức độ nhiễm khuẩn. Người bệnh viêm nội tâm mạc do tụ cầu cần phải điều trị ít nhất 3 tuần.

*Trẻ em từ 1 tháng tuổi trở lên:* 10 mg/kg, cứ 6 giờ một lần. Tối đa 2 g/ngày.

*Trẻ sơ sinh:* Liều đầu tiên 15 mg/kg, tiếp theo là 10 mg/kg, cứ 12 giờ một lần với trẻ dưới 1 tuần tuổi, hoặc tiếp theo là 10 mg/kg, cứ 8 giờ một lần cho trẻ từ 1 tuần tới 1 tháng tuổi.

#### Người suy giảm chức năng thận và người cao tuổi

Cần điều chỉnh liều ở người bệnh có chức năng thận suy giảm, trẻ đẻ non và người cao tuổi. Có thể áp dụng chế độ liều như sau:

Dùng một liều khởi đầu 15 mg/kg, liều hàng ngày tiếp theo (tính bằng mg) gấp 15 lần tốc độ lọc cầu thận (tính bằng ml/phút), người bệnh vô niệu dùng liều 1 g mỗi 7 đến 10 ngày.

Có thể tính liều cho người bệnh dựa vào độ thanh thải creatinin theo bảng sau:

Bảng liều dùng của vancomycin cho người suy thận (theo Moellering và cộng sự)

Độ thanh thải creatinin Cl <sub>cr</sub> (ml/phút)	Liều vancomycin (mg/24 giờ)
100	1545
90	1390
80	1235

70	1080
60	925
50	770
40	620
30	465
20	310
10	155

Trong mọi trường hợp, điều chỉnh liều vancomycin căn cứ vào nồng độ thuốc trong máu là biện pháp an toàn, hiệu quả nhất. Nồng độ vancomycin trong máu 1 đến 2 giờ sau khi kết thúc truyền cần đạt 30 - 40 microgam/ml, nồng độ đáy (đo ngay trước khi dùng liều kế tiếp) cần dưới 10 microgam/ml. Để điều trị nhiễm Staphylococcus aureus kháng methicilin, duy trì nồng độ đáy 15 - 20 microgam/ml.

#### **Tương tác thuốc**

Các thuốc gây mê dùng đồng thời với vancomycin có thể gây ban đỏ, nóng bừng giống phản ứng giải phóng histamin và phản ứng dạng phản vệ. Nếu người bệnh cần dùng cả hai loại thuốc, cần kết thúc truyền vancomycin trước khi bắt đầu khởi mê.

Các thuốc độc với thận và thính giác (dùng ngoài hoặc toàn thân) dùng đồng thời hoặc tiếp theo vancomycin, ví dụ amphotericin B, aminoglycosid, bacitracin, polymyxin B, colistin, thuốc lợi tiểu quai hay cisplatin làm tăng độc tính trên thận và thính giác, chỉ được sử dụng trong trường hợp cần thiết và phải theo dõi thật cẩn thận.

Vancomycin làm tăng tác dụng phong bế thần kinh cơ của các thuốc như suxamethonium hay vecuronium.

#### **Độ ổn định và bảo quản**

Lọ bột pha tiêm cần được bảo quản ở nhiệt độ 15 - 30 độ C, trong bao bì kín.

Dung dịch sau khi pha với nước cất pha tiêm có thể được giữ ổn định trong 14 ngày ở nhiệt độ phòng hoặc trong tủ lạnh.

Dung dịch vancomycin sau khi pha loãng với dung dịch glucose 5% hoặc natri clorid 0,9%, có thể bền vững 14 ngày nếu để ở 2 - 8 độ C tủ lạnh hoặc 7 ngày nếu để ở nhiệt độ phòng.

Dung dịch vancomycin trong glucose 5% để tiêm truyền (đông lạnh) cần được bảo quản ở nhiệt độ dưới -20 độ C và ổn định trong ít nhất 90 ngày. Dung dịch này cần được làm tan chảy ở nhiệt độ phòng (25 độ C) hoặc trong tủ lạnh (5 độ C). Sau khi tan chảy, không được làm đông lạnh trở lại. Dung dịch đã tan chảy ổn định trong 72 giờ ở nhiệt độ phòng (25 độ C) và 30 ngày nếu để trong tủ lạnh (5 độ C).

#### **Tương kỵ**

Dung dịch vancomycin hydroclorid có pH acid nên tương kỵ với các chế phẩm kiềm và các thuốc không bền vững ở pH thấp. Đã thấy có tương kỵ giữa vancomycin với aminophylin, aztreonam, barbiturat kể cả phenobarbiton, benzylpenicilin (đặc biệt là trong dung dịch dextrose), ceftazidim, ceftriaxon, cloramphenicol natri, dexamethason natri phosphat, dung dịch tăng thể tích huyết tương gelatin hoặc polygeline, heparin natri, idarubicin, methicilin natri, natri bicarbonat, ticarcilin và warfarin natri. Các báo cáo về tương kỵ nhiều khi không thống nhất. Nồng độ dung dịch và thành phần các dung dịch dùng pha loãng cũng ảnh hưởng đến tính tương kỵ.

#### **Quá liều và xử trí**

Dùng thuốc quá liều tăng nguy cơ gây độc của thuốc.

**Xử lý khi dùng thuốc quá liều:** Điều trị hỗ trợ, duy trì mức lọc cầu thận. Loại bỏ vancomycin bằng phương pháp thẩm phân ít có hiệu quả. Lọc máu qua màng và qua chất hấp phụ giúp tăng tốc độ thải trừ vancomycin.

**Tài liệu tham khảo:** Dược thư Quốc gia Việt Nam (lần xuất bản thứ hai).

**Người soạn**

(Ký và ghi rõ họ tên)

**Khoa Dược**

(Ký và ghi rõ họ tên)

**Lãnh đạo bệnh viện**

(Ký và ghi rõ họ tên)

**Phạm Thị Thảo**