

LIỆU PHÁP KHÁNG SINH

Mục tiêu

1. Trình bày được các loại kháng sinh thường sử dụng trên lâm sàng.
2. Mô tả được cơ chế tác dụng, dược động học của từng loại kháng sinh
3. Xác định được những chỉ định, chống chỉ định, tác dụng phụ của các loại kháng sinh
4. Trình bày được các cơ chế, nguy cơ và biện pháp nhằm hạn chế đề kháng kháng sinh.

Nội dung

I. ĐỊNH NGHĨA KHÁNG SINH

Kháng sinh là những tác nhân kháng khuẩn có nguồn gốc từ vi sinh vật, hữu hiệu ở nồng độ thấp. Hiện nay kháng sinh được xem như là những hợp chất hóa học kháng khuẩn hoặc diệt khuẩn tác động ở mức phân tử, hữu hiệu với liều lượng thấp và sử dụng để điều trị bệnh nhiễm trùng.

II. MỘT SỐ NGUYÊN TẮC KHI CHỈ ĐỊNH KHÁNG SINH

1. Phát hiện và xác định nhiễm trùng

Dựa vào khám xét lâm sàng (tiêu điểm tiên phát và thứ phát nhiễm khuẩn), cận lâm sàng (công thức bạch cầu), xét nghiệm vi khuẩn (nhuộm Gram, cấy máu, CRP...)

2. Tình huống lâm sàng chỉ định kháng sinh

Cấp cứu, điều trị nhiễm trùng thông thường hay điều trị dự phòng.

3. Chọn lựa loại kháng sinh

Hiểu rõ cơ chế tác dụng loại kháng sinh đang sử dụng, tìm hiểu cơ quan bị nhiễm khuẩn, loại vi khuẩn.

5. Tình trạng người bệnh (chức năng thận và gan)

Khi men gan >2.5 lần nồng độ bình thường cần thận trọng các kháng sinh gây độc tính cho gan.

Đánh giá hệ số thanh thải creatinine (ml/phút)

$$\text{nam} = [(140 - \text{tuổi}) \times \text{cân (kg)}] / [\text{Ccrea} (\mu\text{mol/l}) \times 0,8]$$

$$\text{nữ} = 0,85 [(140 - \text{tuổi}) \times \text{cân (kg)}] / [\text{Crea} (\mu\text{mol/l}) \times 0,8]$$

Bảng 1: Các giai đoạn suy thận

Giai đoạn suy thận	Creatinine ($\mu\text{mol/l}$)	Độ thanh thải (ml/phút)
Giai đoạn khởi đầu	13 - 300	30 - 50
Giai đoạn tiến triển	300 - 600	15 - 30
Giai đoạn sau cùng	600 - 1000	< 15
Chạy thận nhân tạo	-	< 10

Khi chức năng thận giảm cần giảm liều lượng kháng sinh thải qua thận.

5. Phối hợp kháng sinh hay dùng đơn độc (chú ý đề kháng thuốc)

6. Đường vào của kháng sinh (tại chỗ, uống, tiêm bắp, tĩnh mạch, chuyển tĩnh mạch...)

7. Theo dõi đáp ứng của kháng sinh: dự phòng đề kháng kháng sinh và tác dụng phụ của kháng sinh, biết cách xử trí các tai biến do thuốc.

8. Thời gian sử dụng kháng sinh: hợp lý, kinh tế nhưng phải chất lượng.

III. PHÂN LOẠI KHÁNG SINH

1. Nhóm beta lactamin

1.1. *Phân nhóm penicillin* (Penicilin G, V, M, A...)

1.2. *Penemes* (Thienamici và imipeneme - meropenem)

1.3. *Cephemes* (cephalosporine thế hệ 1, 2 và 3). Cepharmycine, oxacepheme...

2. Nhóm kháng sinh có phổ khuẩn rộng

Tetracycline

Phenicol (Chloramphenicol)

Rifamycine

Fosfomycine

3. Nhóm Aminoglycoside

Streptomycine, gentamycine, amikacine, tobramycine, netilmycine, dibekacine, isepamicine, aminocyclitol, spectinomycine.

4. Nhóm kháng sinh có phổ khuẩn trung bình

Macrolide (erythromycine, spiramycine, josamycine, midecamycine) Fusidamine.

Glycopeptide: Vancomycine và Teichoplanine

5. Nhóm kháng sinh có phổ khuẩn hẹp

Lincosamide (Lincomycine, clindamycine)

Polypeptide cyclique (Polymycine B, E, Bacitracine, Mupirocine)

6. Nhóm ức chế sinh tổng hợp vi khuẩn

Thuốc chống phong: Sisulone (Dapsone), Clofazimine (Lamprene)

Sulfamide (Đơn thuần, phối hợp (sulfamide + trimethoprim)

Kháng sinh đường tiêu. Quinolone (thế hệ 1, 2 và 3),

Nitrofurane

Kháng sinh đường ruột. 5 nitro imidazole (metronidazole, nimorazole, ornidazole, tenonitroazole, tinidazole, secnidazole...) 8 hydroxyquinoline: Broxyquinoline (entercine), Tibroquinol (intetrix)

Kháng lao (rifampicine, Isoniazide, ethambutol, pyrazinamide...)

IV. CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA KHÁNG SINH

1. Ức chế tổng hợp vách tế bào

Nhóm Beta lactamine (penicilline, cephalosporine): ức chế sự liên kết ngang cuối cùng của cấu

trúc Mucopeptide của vách tế bào làm vi khuẩn dễ bị tan.

- Vancomycine, Bacitracine: ức chế hình thành Mucopeptide của vách

2. Ức chế màng nguyên tương

- Nhóm Polymycine (Polymycine B), Gramicine A: tác động lên cấu trúc hóa học đặc biệt của màng gây phá vỡ màng.

3. Ức chế tổng hợp protein

- Nhóm Phenicol: Ức chế tác động của peptidyl transferaza làm cản trở kết hợp Aa vào chuỗi peptide mới sinh ở đơn vị 50S của ribosome.

- Nhóm Cyline: ức chế sự gắn của aminoacyl tRNA vào phức hợp m RNA của đơn vị 30S ribosome.

- Nhóm Macrolide và Lincosamide: kết hợp với tiểu đơn vị 50S ribosome

- Nhóm Aminoglycoside: bằng cách gắn vào protein tiếp nhận trên đơn vị 30S của ribosome làm đọc sai thông tin của RNA.

- Nhóm Mupirocin (polypeptide): Ức chế Isolosine tRNA synthetase

4. Ức chế chuyển hóa tế bào

Bactrim: cạnh tranh ức chế enzyme liên quan 2 giai đoạn của sinh tổng hợp acid folic.

- Sulfonamide do có cấu trúc tương tự như PABA (acid para aminobenzoic) là một chất chuyển hóa cần thiết trong quá trình tổng hợp acid folic giúp tổng hợp Purine và DNA đi vào phản ứng thay cho PABA nhưng không có hoạt tính sinh học, kết quả ngăn cản sự phát triển vi khuẩn.

- Trimethoprim: ức chế men Dihydrofolic reductaza, men này biến đổi acid dihydrofolic thành acid Tetrahydrofolic, một giai đoạn trong chuỗi phản ứng tổng hợp purin và DNA.

5. Ức chế tổng hợp acide nhân hoặc hoạt động

- Rifampin: ức chế tổng hợp DNA (ức chế RNA polymeraza phụ thuộc DNA)

- Nhóm Quinolone: ức chế tổng hợp DNA (ức chế tiểu đơn vị A của DNA gyraza)

- Nhóm Imidazole: ức chế tổng hợp DNA

- Novobiocin: ức chế tổng hợp DNA

V. CÁC LOẠI KHÁNG SINH THƯỜNG DÙNG TRÊN LÂM SÀNG

1. Nhóm Penicilline

1.1 Cơ chế tác dụng: Diệt khuẩn bằng cách liên kết với protein của vách vi khuẩn thông qua ức chế liên kết ngang của vách tế bào, làm tan vách do cơ chế thẩm thấu.

1.2 Dạng trình bày: Benzylpenicillin, penicillin G, procaine penicillin, benzathyl penicillin, Phenoxypenicillin.

1.3. Dược động học

Penicillin phân bố các tổ chức. (thấp ở mắt, tuyến tiền liệt, tổ chức xương và dịch não tủy (ngoại trừ trong viêm màng não). Thuốc thải qua nước tiểu (60 - 90% trong 6 giờ). Penicilline thải qua thận (10% lọc cầu thận và 90% tiết ống thận và bị ức chế một phần bởi Probenecid. Thuốc

qua nhau thai và có trong sữa mẹ. Thuốc nhạy cảm với liên cầu, phế cầu, lậu cầu, não mô cầu, trực khuẩn gram dương, xoắn khuẩn (*Leptospira*, *Giang Mai*, *Borrelia*), vi khuẩn kỵ khí. Thuốc bị đề kháng tự nhiên với trực khuẩn gram âm (*Bacteroides*, *Legionella*, *Mycoplasma*, *Mycobacterium*...). Đề kháng với tụ cầu (85 - 95%), lậu cầu (15%), và phế cầu.

Penicilline được chỉ định trong nhiễm trùng do liên cầu, phế cầu, não mô cầu, xoắn khuẩn (*treponeme*), *clostridium perfringens* và dự phòng nhiễm trùng hoại thư. Nhiễm trùng hô hấp, răng miệng, tai mũi họng, thận, sinh dục, da, tổ chức mềm, nội tâm mạc, nhiễm trùng máu với các vi khuẩn nói trên.

1.4. Liều dùng

Penicillin G: 2 - 4 triệu ĐV / TM 4giờ thường chỉ định trong giang mai thần kinh.

Penicillin V: 250 - 500 mg/ lần/ ngày 4 lần.viêm thanh quản do liên cầu nhóm A.

Benzathine penicilline 1,2 - 2,4 triệu ĐV/ 3 - 4 tuần 1 lần hiện xử dụng trong dự phòng thấp tim, viêm cầu thận, viêm thanh quản do liên cầu..

Procaine penicillin ; hiện ít dùng.

Viêm màng não hoặc viêm nội tâm mạc: 10 - 24 triệu ĐV / ngày, dùng tĩnh mạch ngắt quãng 2-4 giờ lần.

2. Nhóm Penicillin có phổ rộng

Trình bày: Aminopenicillin, Caeboxypenicillin, Uredopenicillin;

Dược động học: Penicilline A có khuẩn phổ rộng đối cầu khuẩn ruột và trực khuẩn gram âm. Thuốc phân bố khắp các tổ chức và dịch có thể (30% dịch não tủy), thải trừ trong nước tiểu (75% trong 6 giờ), đường mật (20%) qua nhau thai và sữa mẹ.

Chỉ định: Penicilline A có chỉ định viêm màng não, nhiễm trùng tai, mũi, họng, phổi, thận, sinh dục, đường mật, tiêu hóa, nội tâm mạc, nhiễm trùng huyết, thương hàn, bệnh Lyme, bệnh pasterella, bệnh do listeria.

Ampicilline:250-500 mg/ 6 giờ đường uống trong viêm xoang, viêm thanh quản, viêm tai giữa, đường tiểu.

Liều ampicilline 2 - g/ TM 4 - 6 giờ nhiễm trùng gram (-) nặng

3. Dạng kết hợp

Nhóm penicillin + ức chế beta lactamase (clavulanic, sulbactam,tazobactam).

Augmentine (Amoxicilline + Acide clavulanique.) viêm xoang, viêm tai giữa và nhiễm trùng da.

Unasyn (ampicillin + sulbactam): kỵ khí, viêm đường hô hấp trên và dưới do gram (-), đường tiết niệu, nhiễm trùng ở tổ chức mềm,

Timentin (Ticarcillin + clavulanic acid) vi khuẩn kỵ khí, vi khuẩn ruột, nhiễm trùng tại tổ chức mềm

Zosyn (piperacillin + tazobactam) chỉ định như trên

4. Nhóm Penicillin đề kháng penicillinase

Trình bày: Methicillin, Oxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin, Nafcillin..

Dược động học: Penicilline M ngoài chỉ định như trên còn được chỉ định đối tượng ở các cơ quan cơ, khớp, tổ chức mềm, phổi, sinh dục, nội tâm mạc, nhiễm trùng huyết. Penicilline M hấp thu qua đường uống (ngoại trừ meticilline) tác dụng đối với tụ cầu.

Tác dụng phụ độc tính của penicilline và dẫn chất

Choáng phản vệ, viêm thận kẽ, thiếu máu, giảm bạch cầu. Viêm gan (oxacillin và nafcillin)

Dị ứng: biểu hiện ngoài da (ngứa, nổi mề đay, hồng ban), bệnh huyết thanh (sốt, viêm khớp, hạch to, lách to, giảm bạch cầu). Loạn khuẩn ruột: tiêu chảy (Amocillin).

Đau tại chỗ, viêm huyết khối, nhiễm Na, Kali. Chích Penicilline gần thần kinh tọa cũng gây tác dụng tương tự. Bệnh não cấp; rối loạn ý thức, co cơ, tăng phản xạ, co giật, hôn mê. Dùng liều cao penicillin (> 20 triệu), liều cao oxacillin, cloxacillin, ticarcillin. Xuất huyết khi dùng > 40 triệu penicillin/ngày, carbenicillin, ticarcillin, azlocillin, piperacillin (trên 3 tuần).

Liều cao Nafcillin gây giảm bạch cầu, ticarcillin, mezlocillin và piperacillin gây giảm kali kiềm hóa, tăng men gan và ức chế ngưng tập tiểu cầu

5. Nhóm cephalosporine

5.1. Trình bày và phân loại

- Thế hệ I: cefazolin, cephalothin, cephapirin, cephradine, cefadroxyl.

- Thế hệ II:

+ cefuroxime, cefonicid, cefamandole

+ cefoxitin, cefotetan

+ cefmetazole

+ cefuroxime axetil, cefprozyl, cefdinir, cefaclor, loxaracarbef

- Thế hệ III: cefotaxim, ceftriaxone, ceftizoxime, cefoperazone)

- Thế hệ IV: Cefepime

5.2. Dược động học

Cephalo I hấp thu tốt qua đường tiêu hóa (chủ yếu là cephalaxine, cefadroxil, cefatrizine, cefradine), thuốc phân bố khắp cơ thể ngoại trừ dịch não tủy, thải trừ qua nước tiểu, thuốc qua nhau thai và sữa mẹ.

Thuốc tác động trên nhiều khuẩn ruột (Klebsiella, Escherichia coli, Proteus mirabilis, shigella, salmonella), Haemophilus Influenzae, tụ cầu, liên cầu, bạch cầu clostridium perfringens, xoắn khuẩn, leptospira. Đề kháng một vài chủng của E.coli (10%), Klebsiella (10%), P.Mirabilis (15%), H. Influenza.

Cepha I và II được chỉ định bệnh nhiễm trùng các vi khuẩn nhạy cảm ở đường hô hấp, tai mũi họng, tiết niệu sinh dục, xương khớp, da, tổ chức mềm, nhiễm trùng nặng ngoại trừ viêm màng não.

5.3. Liều lượng

Cefazolin: 1-2 g/ TM, TB/ 8 giờ.

Cephalothin, cephapirin, cephradine: 1-2 g/ TB. TM / 4 giờ

Cefadroxyl, cephalixin, cephadrine: 500 - 1000mg/ 6 giờ/ đường uống.

Cephalo II không hấp thu qua đường tiêu hóa (ngoại trừ cefuroxime), tác dụng tốt hơn thế hệ I, nhưng cũng không qua màng não.

Cefuroxime 1,5 g/ TM, TB mỗi 8 giờ. Cefonicid 1-2 g/ ngày, cefamandole 1-2 gam TM. TB/ 4-6 giờ bệnh lý nhiễm trùng đường hô hấp, vi khuẩn kỵ khí.

Cefoxitin 1-2 g/ TM mỗi 4 - 8 giờ, cefotelan 1 - 3 g/ TM mỗi 12 giờ, cefmetazole 2 gam TM / 6 - 12 giờ.

Cefuroxime axetyl 250 - 500 mg/ uống mỗi 12 giờ, cefdinir 300 mg/ uống mỗi 12 giờ, cefaclor 250 - 500 mg/ uống mỗi 12 giờ.

Cephalo III và IV có tác dụng tốt và có khuẩn rộng hơn so với thế hệ I và II. Nồng độ thuốc trong dịch não tủy bằng 20% huyết tương, bán hủy 1 giờ, thải trong nước tiểu và mật dạng không đổi (60% trong 24 giờ).

Cephalo III ceftriaxone 1-2 g / TB, TM mỗi 12 - 24 giờ., cefotaxime 1-2 g/ TB, TM mỗi 4 - 12 giờ, ceftizoxime 1 4 gam/ TB, TM 8- 12 giờ, cefoperazone 2 - 4 g/TM mỗi 12 giờ

Cephalosporine thế hệ IV. Cefepime (500 mg - 2 gam/ TM hoặc TB mỗi 8 - 12 giờ dùng trong những trường hợp nhiễm trùng nặng, đề kháng, thường phối hợp metronidazole nhiễm trùng tiêu hoá nặng.

5.4. Tác dụng phụ và độc tính

Choáng phản vệ, viêm thận kẽ, thiếu máu, giảm bạch cầu. Cephalosporine thế hệ III có thể gây sỏi bùn và bệnh gan mật và thế hệ II gây xuất huyết.

Dị ứng (0,05%) giống penicilline Rối loạn tiêu hóa: tiêu chảy, buồn nôn, nôn mửa, nhiễm nấm, giảm tiêu cầu, tăng men gan.

Độc cho thận do cephaloridine. Dùng đường tĩnh mạch có thể gây đau, viêm huyết khối tại chỗ (chủ yếu cephalothine), viêm não kèm rối loạn ý thức, co giật (liều cao ở bệnh nhân suy thận). Giảm prothrobine (dự phòng với vitamine K)

6. Nhóm Macrolide

6.1. Tên thuốc trên thị trường

Erythromycin, Dirithromycin, Propiocrine, Oleandomycin, Spiramycin

6.2. Cơ chế tác dụng

Tác động trên tổng hợp protein bằng cách liên kết với tiểu đơn vị 50S ribosom

6.3. Dược động học

Tác dụng diệt khuẩn Hấp thu đường tiêu hóa không đều. Phân bố các tổ chức (ngoại trừ não, dịch não tủy và nước tiểu), thải trừ chủ yếu qua dịch mật.

Thuốc tác dụng đối cầu khuẩn và gram âm, một vài trực khuẩn gram âm, kỵ khí. Đề kháng tự nhiên với vi khuẩn ruột (pseudomonas, Mycoplasma hominis). Đề kháng chéo với haemophilus influenzae (60%), cầu khuẩn ruột (50 - 70%), tụ cầu (15 - 30%), phế cầu (22%), lậu cầu, trực khuẩn.

6.4. Chỉ định

Các bệnh lý thường được chỉ định như viêm họng, viêm xoang, viêm xương, viêm phế quản, viêm phổi, nhiễm trùng da (mụn trứng cá).

6.5. Tác dụng phụ và độc tính

Rối loạn tiêu hóa, đau thượng vị, nôn, tiêu chảy, đau bụng. Tổn thương gan miễn dịch dị ứng: ứ mật, vàng da. Ứ tai và kích thích mạch (chuyển tĩnh mạch).

Tăng tác dụng thuốc chống đông, digoxin, theophyllin, kháng histamin, cyclosporine (do ức chế cytochrome P450).

Erythromycine 250 - 500 mg/ mỗi 6 giờ hoặc 0,5 - 1 g/ TM mỗi 6 giờ.

Tránh liều trên 4 gam/ ngày.

Dirithromycin 250 - 500 mg/ uống mỗi 12 giờ

Clarithromycin 250 - 500 mg/ uống mỗi 12 giờ

Azithromycin 500 mg uống/ ngày đầu rồi 250 mg/ ngày trong 4 ngày

7. Lincosamide

7.1. Tên thị trường

Lincomycin (lincocine), clindamycin (dalacine)

7.2. Cơ chế tác dụng

Trên sự tổng hợp protein bằng cách liên kết với tiểu đơn vị 50S ribosom

7.3. Dược động học

Tác dụng diệt khuẩn, hấp thu đường tiêu hóa hoàn toàn (clindamycine tốt nhất), thuốc phân bố khắp cơ thể đặc biệt ở xương và khớp (rất kém ở dịch não tủy), chuyển hóa ở gan, thải trừ qua mật và phân, lượng ít hơn ở nước tiểu. Clindamycine có tác dụng tốt hơn.

Tác dụng đối với nhóm kỵ khí, liên cầu, phế cầu, tụ cầu. Đề kháng tự nhiên đối với Haemophilus influenzae, lậu cầu, não mô cầu và vi khuẩn gram âm. Nhạy cảm không thường xuyên đối với tụ cầu vàng đề kháng erythromycine và methicilline, một số clostridia (10 - 30%) và bacteroides (20%).

7.4. Chỉ định

Nhiễm trùng nặng đặc biệt do tụ cầu và vi khuẩn kỵ khí (ngoại trừ viêm màng não, nhiễm trùng thận và hệ tiết niệu).

7.5. Liều lượng

Liều Clindamycin 20 - 30 mg / kg / ngày (chia 2 lần)

7.6. Tác dụng phụ và độc tính

Rối loạn tiêu hóa, tiêu chảy, viêm ruột kết màng giả (tiêu chảy, co cứng thành bụng, sốt, mất nước và điện giải, xuất huyết ruột). Nôn, ngứa hậu môn, viêm miệng, viêm lưỡi, rối loạn vị giác. Viêm tĩnh mạch, hạ huyết áp, rối loạn nhịp tim, ngừng tim (khi tiêm tĩnh mạch nhanh). Thương tổn tế bào gan, cơ quan tạo máu (giảm 1 đến 3 dòng). Dị ứng: ngứa, nổi mề đay, phát ban, hội

chứng Lyell và Stevens Johnson.

8. Nhóm cycline

8.1. Tên thị trường

Tetracycline, oxytetracycline, doxycycline, minocycline.

8.2. Cơ chế tác dụng

Tác động trên sự tổng hợp protein bằng cách liên kết với tiểu đơn vị 50S ribosom

8.3. Dược động học

Thuốc có tác dụng diệt khuẩn, thuốc phân phối tổ chức nội và ngoại bào (ngoại trừ não, dịch não tủy và khớp), thuốc ít bị chuyển hóa (ngoại trừ doxycycline), thải trừ dưới dạng hoạt tính qua đường mật và trong nước tiểu.

Thuốc hấp thu không đều qua đường tiêu hóa, hấp thu kém khi dùng chung aluminum hydroxide, giảm tác dụng khi dùng Ca, Fe.

8.4. Chỉ định

Bệnh Brucella, sốt hồi quy, sốt Q, viêm phổi không điển hình, bệnh mắt hột, nhiễm trùng cơ quan sinh dục, bệnh hột xoài (Nicolas favre) dịch hạch. Sốt rét đề kháng chloroquine, mụn trứng cá. Thuốc có phổ khuẩn rộng. Đề kháng tự nhiên với *Serratia*, vi khuẩn ruột, một vài loại proteus, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium*. Đề kháng hiện nay với vi khuẩn kỵ khí (80%), trực khuẩn ruột (75%), liên cầu nhóm B (50%), liên cầu nhóm C và G (45%), liên cầu nhóm A (30%), phế cầu (16%), tụ cầu (30%), *Escherichia coli* (50%), *Klebsiella* (50%), *Salmonella* (25%), *Shigella* (40%).

8.5. Tác dụng phụ và độc tính

Di ứng. Rối loạn tiêu hóa, viêm miệng - hầu họng - thực quản, Viêm gan, suy thận, tăng áp nội sọ. Dùng Demeclocyclin gây đái tháo nhạt (ức chế ADH), tăng ure máu nếu dùng chung với lợi tiểu. Gắn vào xương, răng ở trẻ em gây chậm phát triển xương, hồng răng, vàng răng. Thuốc qua nhau thai gây tác dụng tương tự cho bào thai. Rối loạn nhịp tim. Choáng phản vệ khi dùng đường tĩnh mạch (doxycycline), hiện tượng cảm quang. Rối loạn tiền đình, nhiễm nấm candidose tiêu hóa.

9. Nhóm Phenicol

9.1. Tên thị trường

Chloramphenicol, Thiamphenicol. (hiện không dùng tại Mỹ).

9.2. Cơ chế tác dụng

Tác động trên sự tổng hợp protein bằng cách liên kết với tiểu đơn vị ribosom 50S

9.3. Dược động học

Tác dụng kìm khuẩn, thuốc khuếch tán các tổ chức và thể dịch (dịch não tủy 50%), Thuốc thải dưới dạng còn hoạt tính trong nước tiểu (70% đối với thiamphenicol và 15% đối với chloramphenicol) trong mật (5 - 6%) và trong phân (20%). Thuốc qua nhau thai và có trong sữa mẹ. Thuốc đề kháng tự nhiên với *pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Mycobacterium*...

9.4. Chỉ định

Nhiễm trùng cấp tính đường hô hấp, gan mật, màng não (Haemophilus), niệu đạo (gonococcus), tiêu hóa như do thương hàn hoặc salmonella, vi khuẩn kỵ khí.

9.5. Liều lượng

12,5 - 25 mg/kg/ TM mỗi 6 giờ, liều tối đa 1 gam/ TM mỗi 6 giờ.

9.6. Tác dụng phụ và độc tính

Thiếu máu: Tùy thuộc vào liều dùng và thời gian sử dụng, đặc biệt người có suy gan, sẽ hồi phục sau vài tuần.. Bất sản tủy: không phụ thuộc liều dùng cũng như thời gian dùng, tiên lượng nặng. Hội chứng xám: gặp ở trẻ em và trẻ em đẻ non, nôn, nhịp thở nhanh, tím nhanh, phân xanh, ngủ lịm, trụy mạch và tử vong. Dùng kéo dài gây viêm thần kinh thị giác, viêm thần kinh ngoại vi, rối loạn tiêu hóa, gây nổi mề đay và phát ban. Tránh khi có thai, cho con bú, trẻ sơ sinh, suy gan, thiếu máu.

10. Nhóm Aminoglycoside

10.1. Tên thị trường

Streptomycin, gentamycin, tobramycin, amikacin, netilmicin, framycetin, sisomicin, paromomycin, kanamycin, dibekacin...

10.2. Cơ chế tác dụng

Tác động trên sự tổng hợp protein bằng cách liên kết tiểu đơn vị ribosome 30S.

10.3. Dược động học

Thời gian bán hủy tùy thuộc chức năng thận., Không hấp thu bằng đường uống. Thuốc khuếch tán vào phần lớn tổ chức và thể dịch của cơ thể, trong đó tại nhu mô thận cao hơn huyết tương. Thuốc hấp thu kém ở mắt, tuyến tiền liệt, không qua hàng rào nhau thai, sữa mẹ và hàng rào máu não, hệ thần kinh trung ương, mật. Thuốc thải qua nước tiểu siêu lọc chủ yếu (65% sau 6 giờ, 85% trong 24 giờ).

- Chỉ định: Nhiễm trùng vi khuẩn gram âm tại thận và hệ tiết niệu, nhiễm khuẩn huyết và viêm nội tâm mạc, nhiễm trùng da, nhiễm trùng hô hấp và khớp xương.

10.4. Liều dùng

Streptomycin: 15 - 25 mg / kg / ngày. Chia 1 - 2 lần

Amikacin: 15 mg / kg / ngày.. chia 2 lần.

Gentamycin 5mg / kg / ngày. chia 1 - 3 lần ngày.

Tobramycin 5 - 7 mg / kg / ngày. Chia 2 - 3 lần ngày.

Spectinomycin 40 mg / kg / ngày (Dùng 1 lần)

10.5. Tác dụng phụ và độc tính

Rối loạn thính giác: tiền đình bị độc gây chóng mặt, mất điều hòa, rung giật nhãn cầu, ù tai giảm hoặc mất thính lực, nặng gây tổ thương không hồi phục. Yếu tố thuận lợi như là dùng một số thuốc có độc tính với thính giác (furosemide, vincomycin), người cao tuổi, suy thận, thai nghén (ảnh hưởng thai nhi).

Độc với thận: Thuốc thải qua thận, tích lũy ở vỏ thận và gây bệnh ống thận cấp, thường xảy ra người lớn tuổi, có bệnh thận, bị mất nước.

Giãn cơ vân: Gây liệt mềm, ảnh hưởng cơ quan hô hấp xảy ra ở người bị bệnh nhược cơ, gây mê có curate, tiêm thuốc nhóm aminoside vào màng bụng, màng phổi, có sử dụng canxi phối hợp. Dị ứng: choáng phản vệ.

11. Nhóm Quinolone

11.1. Cơ chế tác dụng

Tác động trên sự tổng hợp DNA bằng cách ức chế DNA gyrase (tiểu đơn vị A)

11.2. Trình bày

Thế hệ 1: Flumequin, các acid nalidixic, oxolinic, pipemidic.

Thế hệ 2 (fluoroquinolone): norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin.

Thế hệ 3: Sparfloxacin (Zagam)

Thế hệ 4: Trovofloxacin.

11.3 Dược động học

Hấp thu tốt nhưng có ái lực với kim loại nặng, bị ức chế khi dùng chung với Fe, Ca và một số cation, nên dùng 1 giờ trước và 2 giờ sau ăn. Tác dụng diệt khuẩn, Thuốc được hấp thụ nhanh tốt hầu như 100%, đạt nồng độ cao sau khi uống khoảng 6 giờ, thuốc phân bố khắp các tổ chức và dịch như phổi, da, mụn nước, cổ tử cung, buồng trứng, mô và dịch tuyến tiền liệt, đàm. Thuốc thải chủ yếu qua đường thận 80%, thời gian bán hủy từ 6 - 8 giờ.

11.4. Chỉ định

Các nhiễm khuẩn gram dương, âm và kỵ khí (nhiễm trùng da, tiết niệu, cơ quan sinh dục, hô hấp và lao

11.5. Tác dụng phụ và độc tính

Rối loạn tiêu hóa, đau vùng thượng vị, buồn nôn. Nhức đầu, chóng mặt, ngủ gà, ảo giác lú lẫn, co giật. Đau khớp, đau cơ, vú to. Nổi mề đay, phát ban, hiện tượng cảm quang. Tăng men gan SGOT, SGPT, và LDH, tăng bạch cầu acid, giảm bạch cầu trung tính, giảm tiểu cầu. Zagam gây rối loạn nhịp tim trong trường hợp QT kéo dài (không được phối hợp với cordarone). Tăng tác dụng của theophylline.

11.6. Chống chỉ định

Có thai, đang cho con bú, trẻ sơ sinh, người già trên 70 tuổi. Suy gan, suy thận, bệnh nhân bị tâm thần, thiếu men G6PD. Người lái xe, làm việc trên cao, sử dụng máy móc.

12. Nhóm Nitroimidazole

12.1. Cơ chế tác dụng

Tác động trên tổng hợp DNA bằng cách tích lũy các chất chuyển hoá độc tích ảnh hưởng trên nhiều tiến trình sinh học

12.2. Trình bày

Metronidazole, Ornidazole, Tinidazole, Secnidazole

12.3. Dược động học

Thuốc kháng khuẩn, hấp thu nhanh, ít nhất 80% sau 1 giờ, nồng độ huyết tương khi sử dụng bằng đường uống và tiêm truyền gần giống nhau, thời gian bán hủy từ 8 - 10 giờ. Liên kết với protein khoảng 20%. Thuốc khuếch tán nhanh, mạnh với nồng độ cao ở phổi, thận, gan, mật, dịch não tủy, nước bọt, tinh dịch, dịch tiết âm đạo. Thuốc qua nhau thai và sữa mẹ.

Thuốc chuyển hóa qua gan, nồng độ cao ở gan và mật, thấp ở ruột, ít bài tiết qua phân, mà chủ yếu qua nước tiểu và có màu nâu.

12.4. Chỉ định

Bệnh do Amibe, Trichomonas, Giardia intestinalis, vi khuẩn kỵ khí

12.5. Tác dụng phụ và độc tính

Nổi mề đay, ngứa. Chán ăn, buồn nôn, vị kim loại ở miệng, viêm miệng, niêm lưỡi, lưỡi đen, đi lỏng. Nhức đầu chóng mặt, có thể gây viêm não và co giật, viêm tụy. Giảm bạch cầu đa nhân, giảm bạch cầu nếu dùng kéo dài. Viêm đa dây thần kinh (cảm giác và vận động). Thận trọng: phụ nữ có thai (3 tháng đầu), đang cho con bú, bệnh tâm thần và thiếu máu. Gây ung thư ở súc vật thí nghiệm.

13. Nhóm sulfamide

13.1. Cơ chế tác dụng

Ức chế chuyển hoá acid folic bằng cách cạnh tranh ức chế các enzyme trong 2 giai đoạn sinh tổng hợp acid folic.

13.2. Trình bày

Sulfamides + Trimethoprine: Bactrim (Cotrimoxazole)

Sulfamide: Adiazine (sulfadiazine), sulfamide chậm (fanasyll, fansidar)

13.3. Dược động học:

Bactrim có khả năng diệt khuẩn, hấp thu nhanh và gần như hoàn toàn (90%), phân bố khắp các tổ chức như dịch não tủy, tuyến tiền liệt, mật, tai giữa, phổi. Thoái biến ở gan, thải ra trong nước tiểu, dịch mật và phân. Thuốc có khuẩn phổ rộng đối với vi khuẩn đường ruột (E coli, proteus, citrobacter, salmonella, shigella, vibrio cholera, listeria, pneumocystis carinii, toxoplasma gondii). Nhạy cảm không thường xuyên với (Klebsiella, vi khuẩn ruột, liên cầu, phế cầu, tụ cầu).

Đề kháng vi khuẩn kỵ khí, một vài loại cầu khuẩn ruột như pseudomonas aeruginosa, campylobacter, xoắn khuẩn, leptospirae, mycoplasma...

Sulfamide: Thuốc có tác dụng diệt khuẩn, dung nạp tốt bằng đường uống, phân phối khắp các tổ chức kể cả dịch não tủy, thải trừ qua nước tiểu và đường gan mật.

13.4. Chỉ định

Bactrim có chỉ định trong nhiễm trùng do vi khuẩn nhạy cảm ở hệ tiết niệu, tuyến tiền liệt, hô hấp, tai giữa, tiêu hóa, thương hàn, viêm đại tràng. Nhiễm trùng do Pneumocystis carinii và do toxoplasma gondii.

Sulfamide (Adiazine) chỉ định trong nhiễm trùng đường tiểu cấp do các chủng nhạy cảm. Fansidar dùng trong điều trị sốt rét kháng thuốc.

13.5. Tác dụng phụ và độc tính

Phát ban, ngứa, thương tổn niêm mạc bong biểu bì dạng bong nước (hội chứng Lyell, hội chứng Stevens Johnson). Sốt, giảm bạch cầu, thiếu máu, tan huyết, viêm gan. Rối loạn tiêu hóa: chán ăn, buồn nôn, tiêu chảy. Thần kinh: mệt, mất ngủ, nhức đầu, ù tai. Tiết niệu: tiểu ít, tiểu máu

13.6. Chống chỉ định

Dị ứng sulfamide, thiếu G6PD, suy gan, suy thận, có thai, đang cho con bú, trẻ sơ sinh.

14. Nhóm glycopeptide

14.1. Cơ chế tác dụng

Tác động trên vách tế bào bằng cách đưa vào những tiểu đơn vị vách mới (muramyl pentapeptide)

14.2. Trình bày

Vancomycin, teicoplanin

14.3. Dược động học

Vancomycin có tác dụng diệt khuẩn do ức chế sinh tổng hợp vách tế bào, thay đổi tính thấm của màng tế bào. Thay đổi sự tổng hợp ARN của vi khuẩn. Thuốc không hấp thu qua đường tiêu hóa, phân bố khắp các tổ chức ngoại trừ dịch não tủy, thải ra trong nước tiểu (90% trong 24 giờ). Thuốc nhạy cảm với tụ cầu vàng, cầu khuẩn ruột, clostridium, liên cầu, phế cầu, não mô cầu, lậu cầu, bạch hầu.

Đề kháng tự nhiên đối với các trực khuẩn gram âm, mycobacter và các vi nấm.

14.3. Chỉ định

Nhiễm trùng do tụ cầu vàng đề kháng meticilline (ngoại trừ viêm màng não), viêm nội tâm do liên cầu, trực khuẩn ruột, tụ cầu. Chỉ định khi có sốt ở người bị giảm bạch cầu, viêm phúc mạc trong quá trình thẩm phân.

14.4. Liều lượng

20-30 mg/kg/ngày chia 2 hoặc 3 lần, chích tĩnh mạch 10 mg/kg trên 20 phút. thời gian bán hủy có thể lên đến 8 ngày.

14.5. Tác dụng phụ và độc tính

Phản ứng liên quan đến tiêm truyền (giống như choáng phản vệ, nổi mề đay, ngứa). Truyền chậm (1 gam/ chuyền trên 60 phút) → độc tính trên thận do liều lượng cao. Độc cho tiền đình ốc tai. Gây điếc và chóng mặt (nồng độ huyết tương quá 80 µg/ml). Giảm bạch cầu (2%), Viêm tĩnh mạch, các phản ứng khác (sốt, buồn nôn, lạnh run, hội chứng Stevens Johnson).

15. Nhóm thuốc kháng lao

15.1. Isoniazid

+ Cơ chế tác dụng: ức chế tổng hợp thành phần lipid của vách tế bào vi khuẩn

+ Dược động học: Thuốc thu tốt qua đường tiêu hóa, Phân bố khắp các tổ chức kể cả thần kinh trung ương. Thải trong nước tiểu.

+ Liều trung bình 15 mg/kg/ ngày, người lớn 300 mg/ ngày, tối đa 900 mg/ngày

+ Tác dụng phụ: mất ngủ, bất an, đau cơ, tăng phản xạ, co giật, động kinh. Viêm gan (20%) ngừng thuốc khi men tăng gấp 3 lần. Viêm dây thần kinh ngoại biên (phối hợp Pyridoxin 25 - 50 mg/ ngày) đặc biệt người già, có thai, đái tháo đường, suy thận, nghiện rượu, tâm thần.

15.2. Rifampin

- Cơ chế tác dụng: Tác động trên sự tổng hợp DNA bằng cách ức chế enzyme polymerase RNA phụ thuộc DNA (DNA- dependent RNA polymerase).

- Dược động học: Phân bố khắp tổ chức kể cả thần kinh trung ương (nồng độ 50% so với huyết tương), Thải chủ yếu qua gan và ít hơn ở nước tiểu

- Liều lượng:

Rifampin: 10 - 20 mg/kg (600 mg/ ngày)

Rifabutin: (300 mg/ ngày) dành cho bệnh nhân nhiễm HIV.

Rifapentine (600 mg/ 2 lần một tuần trong 2 tháng)

- Giao thoa thuốc: Thuốc làm tăng chuyển hóa thuốc chống đông, thuốc ngừa thai, Thuốc làm giảm nồng độ một số thuốc methadone, ketoconazole, chloramphenicol, thuốc hạ đường huyết, thuốc chống loạn nhịp và ciclosporine.

- Tác dụng phụ như phát ban da, rối loạn tiêu hóa, viêm gan, viêm thận kẽ, tăng acid uric (rifapentine).

15.3. Pyrazinamide

- Cơ chế tác dụng: diệt vi khuẩn trong đại thực bào nhưng cơ chế không rõ

Tác dụng diệt khuẩn Phân bố khắp các tổ chức kể cả màng não (tương đương huyết tương)

- Liều 15 - 30 mg/kg/ ngày, tối đa 2 gam.

- Liều duy trì 50 - 75 mg/ 2 lần tuần, tối đa 4 gam

- Tác dụng phụ như nôn, buồn nôn, sốt, tăng acid uric. Liều cao gây độc tính cho gan

15.4. Ethambutol

- Cơ chế tác dụng: tác dụng diệt khuẩn nhưng không rõ cơ chế

Hấp thu qua đường tiêu hóa, Thải qua thận 20% và qua phân 50%, thấm qua màng não kém.

- Liều lượng: 15 - 25 mg/kg/ ngày

- Liều duy trì 50 - 75 mg/ 2 lần tuần tối đa 2,5 gam.

- Tác dụng phụ: Tăng acid uric, viêm thần kinh thị, giảm thị lực, giảm thị trường.

15.5. Streptomycin.(xem nhóm Aminoglycoside)

15.6. Một số thuốc kháng lao khác

- Aminosalicic acid (PAS)

- Clofazimine.

- Capreomycin.

- Cycloserine.

- Ethionamide
- Fluoroquinolones (ofloxacin 750 mg/ ngày 2 lần và ciprofloxacin 400 mg/ ngày 2 lần.).

VI. PHỐI HỢP KHÁNG SINH

1. Mục đích

- Giảm khả năng xuất hiện chủng đề kháng (đề kháng đột biến) trong điều trị lao
- Nhằm điều trị trong trường hợp nhiễm nhiều loại vi khuẩn (viêm phúc mạc, viêm nội tâm mạc, phế quản phế viêm, abscess não...)
- Tăng khả năng diệt khuẩn, nhất là trường hợp nhiễm trùng nặng
- Người bệnh giảm sức đề kháng (suy giảm miễn dịch, đái tháo đường...)

2. Kết quả

- Tăng tác dụng phụ
- Tác dụng đối kháng

PNG tác động giai đoạn vi khuẩn đang nhân lên, Tetracycline ức chế phát triển tế bào.

Khi phối hợp dẫn đến tác dụng đối kháng như phối hợp Erythromycine + Lincomycine hoặc Clindamycine + Chloramphenicol. Hay có tác dụng đối kháng do có cùng tác động vào một đích.

Giảm hoạt tính do tương kỵ thuốc: gentamycine + Penicilline hòa cùng dịch chuyển (Gentamycine bị mất hoạt tính bởi Penicilline) làm giảm tác dụng.

- Tác dụng hiệp đồng

Ức chế các giai đoạn khác nhau trong cùng một chu trình chuyển hóa của vi khuẩn.

Bactrime (Sulfamethoxazole + Trimethoprim)

Augmentine (Amoxilline + acide clavulanique) chất sau có tác dụng ức chế men beta lactamase (beta lactamine không bị phân hủy, phát huy tác dụng).

Mỗi loại kháng sinh tác động vào một trong những quá trình của tổng hợp vách vi khuẩn

Khi phối hợp làm tăng tác dụng (Ampicilline + Oxacilline, Ampicilline + Ticarcilline)

Kháng sinh tác động vào vách tạo điều kiện cho kháng sinh khác xâm nhập nội bào. Phối hợp Penicilline + Streptomycine.

Oxacilline + Gentamycine (Tobramycine) điều trị tụ cầu.

Carbenicilline hoặc Ticarcilline + gentamycine điều trị Pseudomonas aeruginosa.

Cephalothine + Gentamycine điều trị Klebsiella.

3. Cách thức phối hợp (Đã được thực nghiệm trên lâm sàng)

Nhóm Penicilline + nhóm Penicilline hoặc chất ức chế Beta lactamase

Nhóm Penicilline + nhóm Nitroimidazole hoặc nhóm Aminoglycoside

Nhóm Penicilline + Aminoglycoside + Nitroimidazole hoặc Licosamide

Nhóm Cephalosporine + nhóm Penicilline

Nhóm Cephalosporine + nhóm Penicilline+ Licosamide

Nhóm Aminoglycoside + Licosmide hoặc Nitroimidazole

VII. ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH

1. Cơ chế kháng thuốc kháng sinh của vi khuẩn.

1.1 Tăng phá hủy hoặc biến đổi cấu trúc của thuốc kháng sinh

Do men (qua trung gian của Plasmid); men betalactamaza đề kháng nhóm beta lactamine; men cephalosporinaza đề kháng cephalosporine; men phosphorylaza, adeylaza, acetylaza bất hoạt aminoside; men acetylaza bất hoạt chloramphenicol.

1.2. Biến đổi thụ thể của thuốc

Làm biến đổi protein đặc hiệu với thuốc ở Ribosome làm thay đổi sự gắn vào thụ thể của thuốc, vì thế VK trở nên đề kháng với kháng sinh (kháng aminoside, Erythromycine, rifampicin, Bactrime...)

1.3. Giảm tính thấm ở màng nguyên tương

Do mất (kháng aminoside) hoặc làm thay đổi hệ thống vận chuyển ở màng nguyên tương (kháng Beta lactamine, chloramphenicol, quinolone, tetracycline, bactrime...) làm cho kháng sinh không thấm vào nội bào được.

1.4. Tăng sự tạo thành một men mới

Một số vi khuẩn có mang plasmid kháng thuốc, có khả năng tạo nên một men mới có ái lực mạnh hơn (kháng sulfonamide).

2. Các loại đề kháng kháng sinh

2.1. Đề kháng giả

- Hệ thống miễn dịch của cơ thể suy giảm (dùng corticoide, tia xạ...)
- Vi khuẩn ngoại cổ ở trong trạng thái nghỉ (không nhân lên, không phân bào do thiếu oxy, pH tổ chức bị thay đổi).
- Vật cản (do tuần hoàn bị ứ trệ) kháng sinh không thấm tới ổ viêm.

2.2. Đề kháng thật sự

2.2.1. Đề kháng tự nhiên

Do một số vi khuẩn bản chất không chịu tác dụng của một số kháng sinh (E.Coli đề kháng Erythromycin, Pseudomonas đề kháng Penicillin...). Vi khuẩn không có vách như Mycoplasma không chịu tác dụng của kháng sinh ức chế quá trình tổng hợp vách (penicillin, cephalosporin, vancomycin).

2.2.2. Đề kháng thu được

Do biến cố di truyền, vi khuẩn từ chỗ không trở thành có gen đề kháng. Gen đề kháng có thể nằm trên nhiễm sắc thể trên plasmid hoặc Transposon.

+ Plasmid “là 1 phân tử AND tự sao chép nhỏ hiện diện trong nguyên tương của vi khuẩn. Một Plasmid có thể chứa một hoặc nhiều gen đề kháng gọi là R plasmid.

Các plasmid của vi khuẩn thường mang trên nó các gen cho phép chúng gắn vào bề mặt niêm

mạc, tạo ra độc tố và xâm nhập. Các plasmid kháng thuốc có thể truyền cho nhau giữa các vi khuẩn làm lan nhanh sự đề kháng thuốc.

+ Transposon là những gen có khả năng di chuyển, còn gọi là gen nhảy, là những đoạn DNA chứa gen đề kháng, có thể nhảy từ plasmid vào nhiễm sắc thể và ngược lại hoặc từ plasmid này sang plasmid khác.

+ Đột biến gen: xảy ra trước hoặc sau khi tiếp xúc kháng sinh (phụ thuộc vào việc có hay không tiếp xúc với kháng sinh).

Đột biến một bước:

Mức độ đề kháng không phụ thuộc vào nồng độ kháng sinh được tiếp xúc, có thể chỉ sau 1 lần đột biến vi khuẩn đề kháng rất cao. Nồng độ ức chế tối thiểu có thể lên đến 100(g/ml (đề kháng SM, Lincomycine, INH).

Đột biến nhiều bước:

Mức độ đề kháng liên quan đến nồng độ kháng sinh sau mỗi lần đột biến nồng độ ức chế tối thiểu cao hơn lần trước (PNG, Cephalosporine, tetracycline, chloramphenicol, aminoglycoside, sulfamide...) Gen đề kháng sau khi xuất hiện sẽ lan truyền từ thế hệ này sang thế hệ khác, cùng với sự phân chia của tế bào vi khuẩn.

3. Nguy cơ cho việc điều trị do vi khuẩn đề kháng

Gây thành dịch (thương hàn);

Bệnh mạn tính (bệnh đường tiết niệu, hô hấp);

nhiễm khuẩn bệnh viện (liên quan sử dụng kháng sinh ban đầu, điều trị dự phòng, công tác vô trùng, dụng cụ y tế nhiễm khuẩn...)

VIII. DỰ PHÒNG ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH

Không nên lạm dụng kháng sinh, chỉ dùng kháng sinh khi chắc chắn bị nhiễm khuẩn

Tăng cường biện pháp vô trùng.

Cần cân nhắc điều trị dự phòng hoặc phối hợp kháng sinh.

Chọn kháng sinh theo kháng sinh đồ, đặc biệt kháng sinh có phổ hẹp và đặc hiệu.

Chọn kháng sinh khuếch tán tốt vào điểm nhiễm khuẩn, chú ý đến dược động học của kháng sinh.

Phối hợp kháng sinh hợp lý.

Tôn trọng thời gian dùng thuốc, cần có cơ sở để ngưng thuốc (diễn biến tốt trên lâm sàng, sự trở lại bình thường của công thức bạch cầu, tốc độ máu lắng, CRP, X quang...)

Theo dõi liên tục tình hình đề kháng của vi khuẩn để xử trí kịp thời.