Bài 14: THUỐC KHÁNG SINH KHÁNG KHUẨN

MỤC TIÊU HỌC TẬP: Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. *Phát biểu được định nghĩa kháng sinh, tác dụng kìm khuẩn và diệt khuẩn*
2. *Trình bày được cơ chế tác dụng, áp dụng điều trị và phân loại của nhóm β lactam*
3. *Nêu được cơ chế tác dụng, áp dụng điều trị và độc tính của nhóm aminoglycosid*
4. *Trình bày được cơ chế tác dụng, độc tính và áp dụng điều trị của kháng sinh nhóm cloramphenicol, tetracyclin, lincosamid & macrolid, quinolon - 5- nitro- imidazol, dẫn xuất nitrofuran và sulfamid.*
5. *Trình bày được những nguyên tắc sử dụng kháng sinh an toàn và hợp lý*
6. *Phân tích được những nguyên nhân gây thất bại trong việc dùng kháng sinh và cách khắc phục*

1. ĐẠI CƯƠNG

1.1. Định nghĩa

Kỷ nguyên hiện đại của hóa trị liệu kháng khuẩn được bắt đầu từ việc tìm ra sulfonamid (Domagk, 1936), "Thời kỳ vàng son" của kháng sinh bắt đầu từ khi sản xuất penicilin để dùng trong lâm sàng (1941). Khi đó, "kháng sinh được coi là những chất do vi sinh vật tiết ra (vi khuẩn, vi nấm), có khả năng kìm hãm sự phát triển của vi sinh vật khác".

Về sau, với sự phát triển của khoa học, người ta đã

- Có thể tổng hợp, bán tổng hợp các kháng sinh tự nhiên (cloramphenicol)

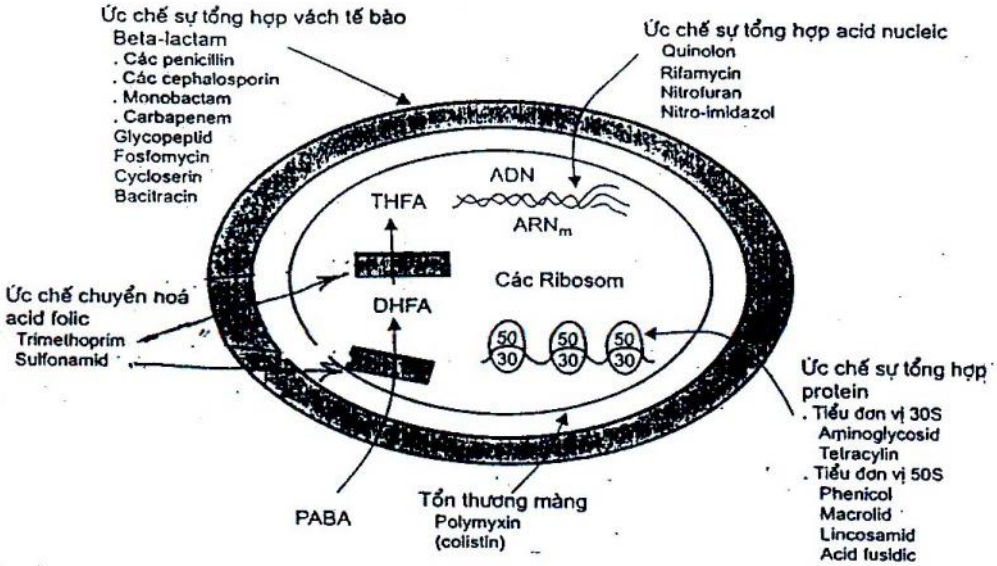
- Tổng hợp nhân tạo các chất có tính kháng sinh: sulfamid, quinolon

- Chiết xuất từ vi sinh vật những chất diệt được tế bào ung thư (actinomycin)

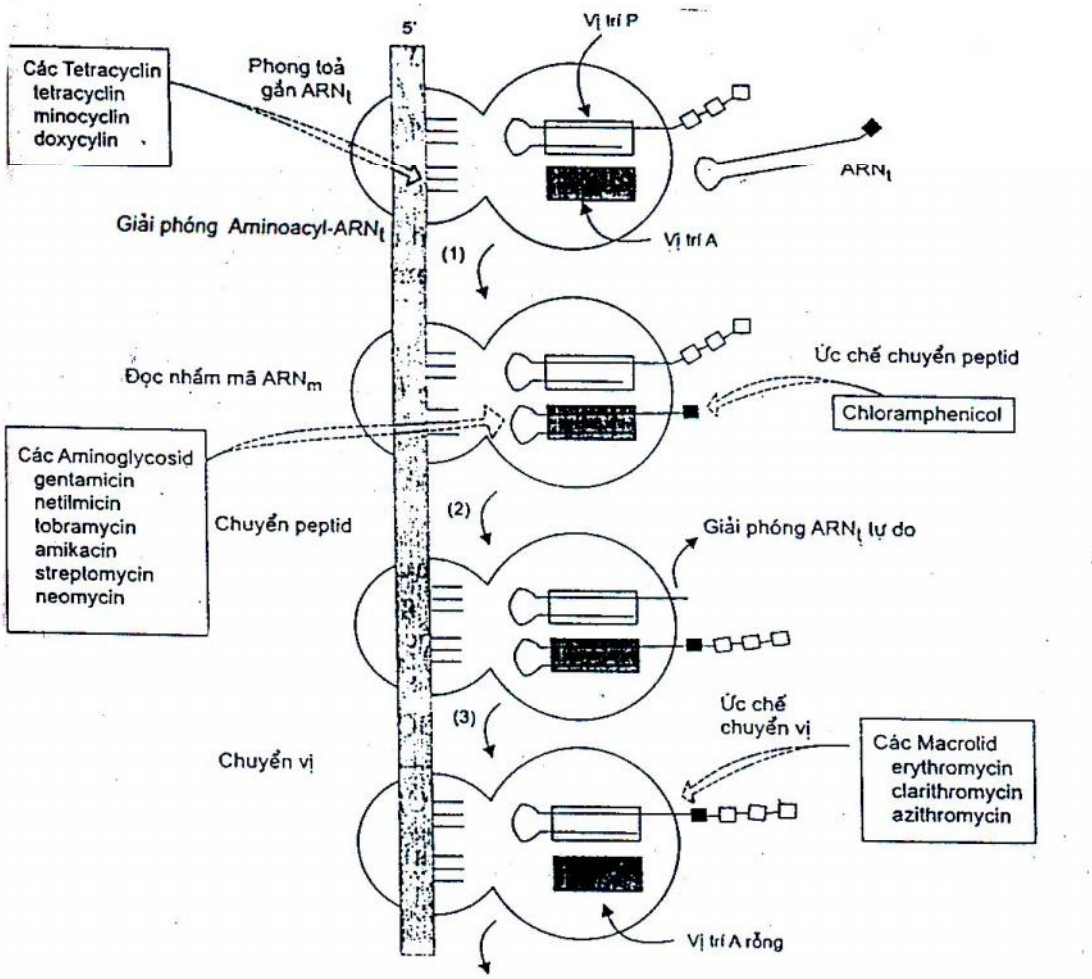
Vì thế định nghĩa kháng sinh đã được thay đổi: *"Kháng sinh là những chất do vi sinh vật tiết ra hoặc những chất hóa học bán tổng hợp, tổng hợp, với nồng độ rất thấp, có khả năng đặc hiệu kìm hãm sự phát triển hoặc diệt được vi khuẩn"*

1.2. Cơ chế tác dụng của kháng sinh

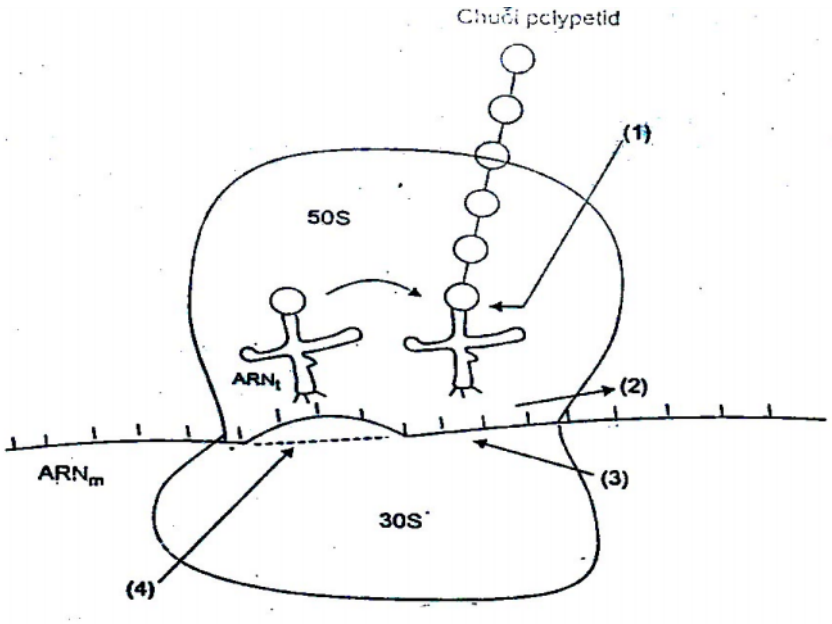
Sơ đồ dưới đây chỉ rõ vị trí và cơ chế tác dụng chính của các kháng sinh trên vi khuẩn:



Hình 14.1. Sơ đồ cơ chế tác dộng của các họ kháng sinh chính



Hình 14.2. Các kháng sinh ức chế quá trình tổng hợp protei



1. *Ức chế tạo cầu peptid (Cloramphenicol)*
2. *Ngăn cản chuyển động chuyển đoạn của ribosom theo ARN $_m$ (Erythromycin)*
3. *Ngăn cản sự gắn kết của ARN $_t$ vào phức hợp ribosom ARN $_m$ (Tetracyclin)*
4. *Làm thay đổi hình dạng 30S mã hóa trên ARN $_m$ nên đọc nhầm (Streptomycin)*

Hình 14.3. Vị trí tác dụng của kháng sinh ức chế tổng hợp protein

1.3. Phổ kháng khuẩn

Do kháng sinh có tác dụng theo cơ chế đặc hiệu nên mỗi kháng sinh chỉ có tác dụng trên một số chủng vi khuẩn nhất định, gọi là phổ kháng khuẩn của kháng sinh

1.4. Tác dụng trên vi khuẩn

Kháng sinh ức chế sự phát triển của vi khuẩn, gọi là *kháng sinh kìm khuẩn*; kháng sinh huỷ hoại vĩnh viễn được vi khuẩn gọi là *kháng sinh diệt khuẩn*. Tác dụng kìm khuẩn và diệt khuẩn thường phụ thuộc vào nồng độ

$$\text{Tỷ lệ} \quad \frac{\text{Nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (MBC)}}{\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad}$$

Nồng độ kìm khuẩn tối thiểu (MIC)

Khi tỷ lệ > 4, kháng sinh có tác dụng kìm khuẩn. Khỉ tỷ lệ gần bằng1, kháng sinh được xếp vào loại diệt khuẩn.

1.5. Phân loại

Các kháng sinh được phân loại theo cấu trúc hóa học, từ đó chúng có chung một cơ chế tá c dụng và phổ kháng khuẩn tương tự. Mặt khác, trong cùng một họ kháng sinh, tính chất dược động học và sự dung nạp thường khác nhau, và đặc điểm về phổ kháng khuẩn cũng không hoàn toàn giống nhau, vì vậy cũng cần phân biệt các kháng sinh trong cùng một họ

Một số họ (hoặc nhóm) kháng sinh chính:

- Nhóm β lactam (các penicilin và các cephalosporin)
- Nhóm aminosid hay aminoglycosid
- Nhóm cloramphenicol
- Nhóm tetracyclin
- Nhóm macrolid và lincosamid
- Nhóm quinolon
- Nhóm 5- nitro- imidazol
- Nhóm sulfonamid

2. CÁC KHÁNG SINH CHÍNH

2.1. Nhóm β lactam

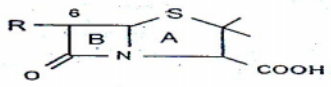
Về cấu trúc đều có vòng β lactam (H)

Về cơ chế đều gắn với transpeptidase (hay PBP: Penicilin Binding Protein), enzym xúc tác cho sự nối peptidoglycan để tạo vách vi khuẩn. Vách vi khuẩn là bộ phận rất qua n trọng để đảm bảo sự tồn tại và phát triển. Thành phần đảm bảo cho tính bền vững cơ học của vách là mạng lưới peptidoglycan, gồm các chuỗi glycan nối chéo với nhau bằng chuỗi peptid. Khoảng 30 enzym của vi khuẩn tham gia tổng hợp peptidoglycan, trong đó c ó transpeptidase (hay PBP). Các β lactam và kháng sinh loại glycopeptid (như vancomycin) tạo phức bền vững với transpeptidase, ức chế tạo vách vi khuẩn, làm ly giải hoặc biến dạng vi khuẩn. Vách vi khuẩn gram (+) có mạng lưới peptidoglycan dầy từ 50 - 100 phân tử, lại ở ngay bề mặt tế bào nên dễ bị tấn công. Còn ở vi khuẩn gram (-) vách chỉ dầy 1 - 2 phân tử nhưng lại được che phủ ở lớp ngoài cùng một vỏ bọc lipopolysaccharid như 1 hàng rào không thấm kháng sinh, muốn có tác dụng, kháng sinh phải khuếch tán được qua ống dẫn (pores) của màng ngoài như amoxicilin, một số cephalosporin.

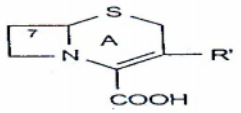
Do vách tế bào của động vật đa bào có cấu trúc khác vách vi khuẩn nên không chịu tác động của β lactam (thuốc hầu như không độc). Tuy nhiên vòng β lactam rất dễ gây dị ứng.

Các kháng sinh β lactam được chia thành 4 nhóm dựa theo cấu trúc hóa học

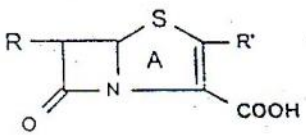
- Các penam: vòng A có 5 cạnh bão hòa, gồm các penicilin và các chất phong tỏa β lactamase.
- Các cephem: vòng A có 6 cạnh không bão hòa, gồm các cephalosporin.
- Các penem: vòng A có 5 cạnh không bão hòa, gồm các imipenem, ertapenem.
- Các monobactam: không có vòng A, là kháng sinh có thể tổng hợp như aztreonam.



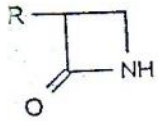
Penam
(vòng A có 5 cạnh bão hòa)



Cephem
(Vòng A có 6 cạnh, không bão hòa)



Penem
(Vòng A có 5 cạnh, không bão hòa)

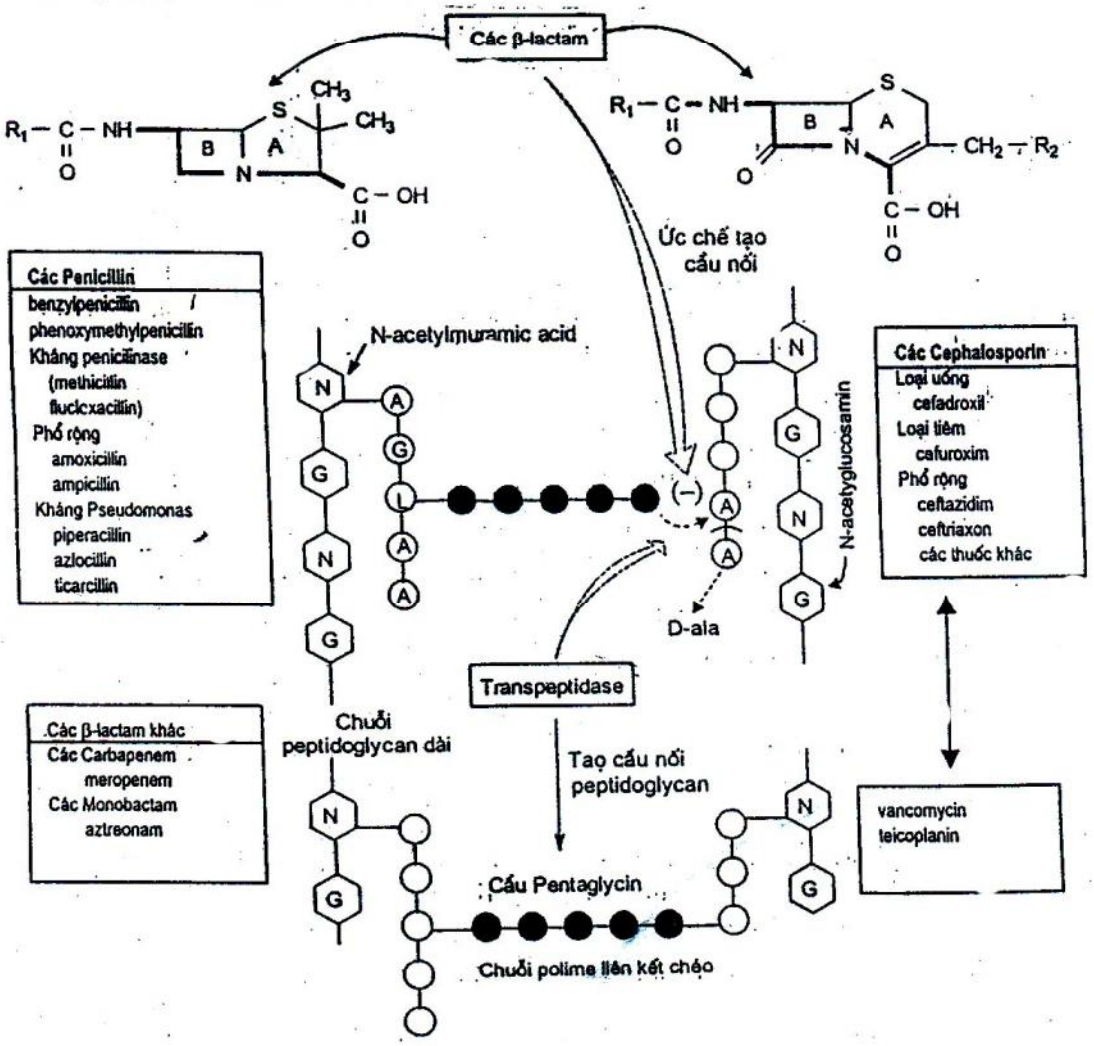


Monobactam
(không có vòng A)
Nhóm kháng sinh mới, hoàn toàn tổng hợp: aztreonam

Cấu trúc cơ bản của 4 nhóm β lactam (B: vòng β lactam)

2.1.1. Các penicilin

Được Fleming tìm ra đầu tiên năm 1928, từ nấm Penicillium notatum hay P. chrysogenum. Sau nghiên cứu của Florey và Chain được dùng vào điều trị từ 1941, mở ra kỷ nguyên kháng sinh với penicilin G. Có 4 nhóm penicilin:



Hình 14.4. Các kháng sinh ức chế tổng hợp vách tế bào vi khuẩn

2.1.1.1. Penicilin G

Là nhóm thuốc tiêu biểu, được tìm ra đầu tiên.

* Nguồn gốc và đặc tính lý hóa

Trong sản xuất công nghiệp, lấy từ Penicillium notatum, 1 mL môi trường nuôi cấy cho 300 UI; 1 đơn vị quốc tế (UI)= 0,6 μg Na benzylpenicilin hay 1.000.000 UI = 0,6g. Penicilin G là dạn g bột trắng, vững bền ở nhiệt độ thường, nhưng ở dung dịch nước, phải bảo quản lạnh và chỉ vững bền ở pH 6- 6,5, mất tác dụng nhanh ở pH < 5 và > 7,5

* Phổ kháng khuẩn

- Cầu khuẩn Gr (+); liên cầu (nhất là loại β tan huyết), phế cầu và tụ cầu không sản xuất penicilinase.

- Cầu khuẩn Gr (-): lậu cầu, màng não cầu

- Trực khuẩn Gr (+) ái khí (than, subtilis, bạch cầu) và yếm khí (clostridium hoại thư sinh hơi)

- Xoắn khuẩn, đặc biệt là xoắn khuẩn giang mai (treponema pallidum)

* Dược động học

- Hấp thu: bị dịch vị phá huỷ nên không uống được. Tiêm bắp, nồng độ tối đa đạt được sau 15 - 30 phút, nhưng giảm nhanh (cần tiêm 4h/ lần). Tiêm bắp 500.000 UI, pic huyết thanh 10 UI/ mL.

- Phân phối: gắn vào protein huyết tương 40 - 60%. Khó thấm vào xương và não. Khi màng não viêm, nồng độ trong dịch não tuỷ bằng 1/ 10 huyết tương. Trên người bình thường, t/2 là khoảng 30 - 60 phút.

- Thải trừ: chủ yếu qua thận dưới dạng không hoạt tính 60 - 70%, phần còn lại vẫn còn hoạt tính. Trong giờ đầu, 60- 90% thải trừ qua nước tiểu, trong đó 90% qua bài xuất ở ống thận (một số acid hữu cơ như probenecid ức chế quá trình này, làm chậm thải trừ penicilin)

* Độc tính

Penicilin rất ít độc, nhưng so với thuốc khác, tỷ lệ gây dị ứng khá cao (1 - 10%), từ phản ứng rất nhẹ đến tử vong do choáng phản vệ. Có dị ứng chéo với mọi β lactam và cephalosporin.

* Chế phẩm, liều lượng

- *Penicilin G* lọ bột, pha ra dùng ngay. Liều lượng tuỳ theo tình trạng nhiễm khuẩn, từ 1 triệu đến 50 triệu UI/ 24h chia 4 lần, tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch (pH dịch t ruyền 6- 7). Trẻ em trung bình cho 100.000 UI/ kg/ 24 h

- Penicilin có phổ G, tác dụng kéo dài: kết hợp với các muối ít tan và chậm hấp thu sẽ kéo dài được tác dụng của penicilin G:

. *Bipenicilin* (natri benzylpenicilinat + procain benzylpenicilinat): mỗi n gày tiêm 1 lần, không dùng cho trẻ em.

. *Extencilin* (benzathin penicilin): tiêm bắp 1 lần, tác dụng kéo dài 3 - 4 tuần. Dùng điều trị lậu, giang mai và dự phòng thấp khớp cấp tái nhiễm - lọ 600.000, 1.000.000 và 2.400.000 UI

- Penicilin có phổ G, uống được

Penicilin V (Oracilin, Ospen): không bị dịch vị phá hủy, hấp thu ở tá tràng, nhưng phải dùng liều gấp đôi penicilin G mới đạt được nồng độ huyết thanh tương tự. Cách 6h/ lần.

2.1.1.2. Penicilin kháng penicilinase: Methicilin

Là penicilin bán tổng hợp

Phổ kháng khuẩn và thời gian tác dụng tương tự penicilin G, nhưng cường độ tác dụng thì yếu hơn. Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 2 - 8 g/ 24h chia làm 4 lần. Không uống dược

Một số thuốc khác vững bền với dịch vị, uống được: *oxacilin* (Bristopen), *cloxacilin* (Orbenin): uống 2- 8g một ngày chia làm 4 lần

Chỉ định tốt trong nhiễm tụ cầu sản xuất penicilinase (tụ cầu vàng)

Có thể gặp viêm thận kẽ, ức chế tủy xương ở liều cao

2.1.1.3. Penicilin có phổ rộng

Ampicilin, amoxicilin

Là penicilin bán tổng hợp, amino - benzyl penicilin có một số đặc điểm:

- Trên các khuẩn Gr (+) tác dụng như penicilin G, nhưng có thêm tác dụng trên một số khuẩn gram (-): E. coli, salmonella, Shigella, proteus, hemophilus influenzae

- Bị penicilinase phá huỷ

- Không bị dịch vị phá hủy, uống được nhưng hấp thu không hoàn toàn (khoảng 40%). Hiện có nhiều thuốc trong nhóm này có tỷ lệ hấp thu qua đường uống cao (như amoxicilin tới 90%) nên nhiều nước đã không còn dùng ampicilin nữa

- Liều lượng: Amoxicilin (clamoxyl, Oramox)

Uống: 2- 4 g/ ngày. Trẻ em 50 mg/ kg/ ngày. Chia 4 lần

- Chỉ định chính: viêm màng não mủ, thương hàn, nhiễm khuẩn đường mật, tiết niệu, nhiễm khuẩn sơ sinh.

2.1.1.4. Các penicilin kháng trực khuẩn mủ xanh: Carboxypenicilin và ureidopenicilin.

Là nhóm kháng sinh quan trọng được dùng điều trị các nhiễm khuẩn nặng do trực khuẩn gram (-) như trực khuẩn mủ xanh, Proteus, Enterobacter, vi khuẩn kháng penicilin và ampicilin. Thường là nhiễm khuẩn mắc phải tại bệnh viện, nhiễm khuẩn sau bỏng, nhiễm khuẩn tiết niệu, viêm phổi.

Các kháng sinh này đều là bán tổng hợp và vẫn bị penicilinase phá huỷ.

- Carbenicilin, ticarcilin: uống 2 - 20g/ ngày.

- Ureidopenicilin:

. Mezlocilin: 5- 15g/ ngày. Tiêm bắp, truyền tĩnh mạch.

. Piperacilin: 4- 18g/ ngày. Tiêm bắp, truyền tĩnh mạch.

2.1.2. Các cephalosporin

Được chiết xuất từ nấm cephalosporin hoặc bán tổng hợp, đều là dẫn xuất của acid amino - 7-cephalosporanic, có mang vòng β lactam. Tuỳ theo tác dụng kháng khuẩn, chia thành 4 "thế hệ"

2.1.2.1. Cephalosporin thế hệ 1:

Có phổ kháng khuẩn gần với metici lin và penicilin A. Tác dụng tốt trên cầu khuẩn và trực khuẩn gram (+), kháng được penicilinase của tụ cầu.

Có tác dụng trên một số trực khuẩn gram (-), trong đó có các trực khuẩn đường ruột như Salmonella, Shigella.

Bị cephalosporinase (β lactamase) phá huỷ.

Chỉ định chính: sốc nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn huyết do tụ cầu, nhiễm khuẩn kháng penicilin.

Các chế phẩm dùng theo đường tiêm (bắp hoặc tĩnh mạch) có: *cefalotin* (Kezlin), *cefazolin* (Kefzol), liều 2- 8g/ ngày

Theo đường uống có *cefalexin* (Keforal), *cefaclor* (Alfatil), liều 2g/ngày.

Để khắc phục 2 nhược điểm: ít tác dụng trên vi khuẩn gram (-) và vẫn còn bị cephalosporinase phá, các thế hệ cephalosporin tiếp theo đã và đang được nghiên cứu sản xuất.

2.1.2.2. Cephalosporin thế hệ 2:

Hoạt tính kháng khuẩn trên gram (-) đã tăng, nhưng còn kém thế hệ 3. Kháng được cephalosporinase. Sự dung nạp thuốc cũng tốt hơn.

Chế phẩm tiêm: cefamandole (Kefandol), cefuroxim (Curoxim) liều 3 - 6 g/ ngày.

Chế phẩm uống: *cefuroxim acetyl* (Zinnat) 250 mg × 2 lần/ ngày.

2.1.2.3. Cephalosporin thế hệ 3

Tác dụng trên cầu khuẩn gram (+) kém thế hệ 1, nhưng tác dụng trên các khuẩn gram (-), nhất là trực khuẩn đường ruột, kể cả chủng tiết β lactamase thì mạnh hơn nhiều.

Cho tới nay, các thuốc nhóm này hầu hết đều là dạng tiêm:

Cefotaxim (Claforan), *ceftizoxim* (Cefizox), *ceftriaxon* (Rocephin), liều từ 1 đến 6g/ngày, chia 3 - 4 lần tiêm.

2.1.2.4. Cephalosporin thế hệ 4.

Phổ kháng khuẩn rộng và vững bền với β lactamase hơn thế hệ 3, đặc biệt dùng chỉ định trong nhiễm trực khuẩn gram (-) hiếu khí đã kháng với thế hệ 3.

Chế phẩm: *cefepim*, tiêm t/ m 2g × 2 lần/ ngày.

2.1.3. Các chất ức chế β lactamase (cấu trúc Penam)

Là những chất có tác dụng kháng sinh yếu, nhưng gắn không hồi phục với β lactamase và có ái lực với β lactam, cho nên khi phối hợp với kháng sinh nhóm β lactam sẽ làm vững bền và tăng cường hoạt tính kháng khuẩn của kháng sinh này. Hiện có các chế phẩm sau:

Chất (-) β lactamase	***Kháng sinh phối hợp***	***Biệt dược***
Acid clavulinic	Amoxicilin	- Augmentin: viên nén 250, 500 mg, lọ 500 mg, 1g tiêm tĩnh mạch - Timentin

	Ticarcilin	
Sulbactam	Ampicilin	Unasyn: viên nén 220 mg ống tiêm 500- 1000 mg
Tazobactam	Piperacilin	Zosyn

2.1.4. Các penem

Imipenem

Thuộc nhóm carbapenem, trong công thức vòng A thay S bằng C.

Phổ kháng khuẩn rất rộng, gồm các khuẩn ái khí và kỵ khí: liên cầu, tụ cầu (kể cả chủng tiết penicilinase), cầu khuẩn ruột (enterococci), pseudomonas.

Được dùng trong nhiễm khuẩn sinh dục - tiết niệu, đường hô hấp dưới, mô mềm, xương - khớp, nhiễm khuẩn bệnh viện.

Không hấp thu qua đường uống. Chỉ tiêm tĩnh mạch liều 1 - 2g/ ngày.

Ertapenem

Phổ kháng khuẩn như imipenem, nhưng mạnh hơn trên gram (-). Tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch 1g/ ngày.

2.1.5. Monobactam Aztreonam

Kém tác dụng trên khuẩn gram (+) và kỵ khí. Trái lại, tác dụng mạnh trên khuẩn gram (-), tương tự cephalosporin thế hệ 3 hoặc aminoglycosid. Kháng β lactamase.

Không tác dụng theo đường uống. Dung nạp tốt, có thể dùng cho bệnh nhân dị ứng với penicilin hoặc cephalosporin.

Tiêm bắp 1- 4 g/ ngày. Trường hợp nặng, tiêm tĩnh mạch 2g, cách 6- 8 giờ/ lần.

2.1.6. Thuốc khác cũng ức chế tổng hợp vách vi khuẩn: Vancomycin

Kháng sinh có nguồn gốc từ Streptococcus orientalis.

Cơ chế tác dụng: ức chế transglycosylase nên ngăn cản kéo dài và tạo lưới peptidoglycan. Vi khuẩn không tạo được vách nên bị ly giải. Vancomycin là kháng sinh diệt khuẩn.

Tác dụng: chỉ diệt khuẩn gram (+): phần lớn các tụ cầu gây bệnh, kể cả tụ cầu tiết β lactamase và kháng methicilin. Hiệp đồng với gentamycin và streptomycin trên enterococcus.

Động học: được hấp thu rất ít qua đường tiêu hóa nên chỉ được dùng điều trị viêm ruột kết giả mạc cùng với tetracyclin, clindamycin. Tiêm truyền tĩnh mạch, gắn với protein huyết tương khoảng 55%, thấm vào dịch não tuỷ 7 - 30% nếu có viêm màng não, trên 90% thải qua lọc cầu thận (khi có viêm thận phải giảm liều). Thời gian bán thải khoảng 6 h.

Chỉ định chính: viêm màng trong tim do tụ cầu kháng methicilin, cho bệnh nhân có dị ứng penicilin. Liều lượng 1g × 2 lần/ ngày.

Tác dụng không mong muốn: chỉ khoảng 10% và nhẹ. Thường gặp là kích ứng viêm tĩnh mạch tại chỗ tiêm truyền, rét run, sốt, độc với dây VIII. Nồng độ truyền nên giữ từ 5 - 15 µg/ mL (dưới 60 µg/ mL) thì tránh được tác dụng phụ.

Chế phẩm: Vancomycin (Vancocin, Vancoled): lọ bột đông khô để pha dịch tiêm truyền 500 mg và 1,0g.

2.2. Nhóm aminosid hay aminoglycosid

Đều lấy từ nấm, cấu trúc hóa học đều mang đường (ose) và có chức amin nên có tên aminosid. Một số là bán tổng hợp.

Có 4 đặc tính chung cho cả nhóm:

- Hầu như không hấp thu qua đường tiêu hóa vì có P_M cao.

- Cùng một cơ chế tác dụng

- Phổ kháng khuẩn rộng. Dùng chủ yếu để chống khuẩn hiếu khí gram (-).

- Độc tính chọn lọc với dây thần kinh VIII và với thận (tăng creatinin máu, protein - niệu. Thường phục hồi)

Thuốc tiêu biểu trong nhóm này là streptomycin. Ngoài ra còn: Neomycin, kanamycin, amikacin, gentamycin, tobramycin.

2.2.1. Streptomycin

2.2.1.1. Nguồn gốc và đặc tính

Lấy từ nấm streptomyces griseus (1944). Thường dùng dưới dạng muối dễ tan, vững bền ở nhiệt độ dưới 25^0C và pH = 3- 7.

2.2.1.2. Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn

Sau khi nhập vào vi khuẩn, streptomycin gắn vào tiểu phần 30 s của ribosom, làm vi khuẩn đọc sai mã thông tin ARN_m, tổng hợp protein bị gián đoạn. Có tác dụng diệt khuẩn trên các vi khuẩn phân chia nhanh, ở ngoài tế bào hơn là trên vi khuẩn phân chia chậm. pH tối ưu là 7,8 (cho nên cần alcali (kiềm) hóa nước tiểu nếu điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu)

Phổ kháng khuẩn rộng, gồm:

- Khuẩn gram (+): tụ cầu, phế cầu, liên cầu (có tác dụng hiệp đồng với kháng sinh nhóm β lactam)

- Khuẩn gram (-): Salmonella, Shigella, Haemophilus, Brucella.

- Xoắn khuẩn giang mai

- Là kháng sinh hàng đầu chống trực khuẩn lao (BK)

Vi khuẩn kháng streptomycin: khuẩn kỵ khí, trực khuẩn mủ xanh và một số nấm bệnh.

2.2.1.3. Dược động học

- Hấp thu: uống, bị thải trừ hoàn toàn theo phân. Tiêm bắp, hấp thu chậm hơn penicilin, nhưng giữ được lâu hơn nên chỉ cần tiêm mỗi ngày 1 lần. Gắn vào protein huyết tương 30 - 40%.

- Phân phối: do tan nhiều trong nước và bị ion hóa ở pH huyết tương, streptomycin khó thấm ra ngoài mạch. Gắn nhiều hơn vào thận, cơ, phổi, gan. Nồng độ trong máu thai nhi bằng 1/2 nồng độ huyết tương. Ít thấm vào trong tế bào (không diệt được BK trong đại thực bào như isoniazid). Không qua được hàng rào máu não.

- Thải trừ: khoảng 85 - 90% liều tiêm bị thải trừ qua lọc cầu thận trong 24h.

2.2.1.4. Độc tính

- Dây VIII rất dễ bị tổn thương, nhất là khi điều trị kéo dài và có suy thận. Độc tính ở đoạn tiền đình thường nhẹ và ngừng thuốc sẽ khỏi, còn độc ở đoạn ốc tai có thể gây điếc vĩnh viễn kể cả ngừng thuốc. Dihydrostreptomycin có tỷ lệ độc cho ốc tai cao hơn nên không còn được dùng nữa.

- Độc với thận và phản ứng quá mẫn ít gặp. Có thể thấy viêm da do tiếp xúc ở y tá (người tiêm thuốc).

- Có tác dụng mềm cơ kiểu cura nên có thể gây ngừng hô hấp do liệt cơ hô hấp vì dùng streptomycin sau phẫu thuật có gây mê.

Không dùng cho người nhược cơ và phụ nữ có thai.

2.2.1.5. Cách dùng:

Do độc tính nên chỉ giới hạn giành cho các nhiễm khuẩn sau:

- Lao: phối hợp với 1 hoặc 2 kháng sinh khác (xem bài " thuốc chống lao")

- Một số nhiễm khuẩn tiết niệu, dịch hạch, brucellose: phối hợp với tetracyclin

- Nhiễm khuẩn huyết nặng do liên cầu: phối hợp với penicilin G.

Lọ sulfat streptomycin 1g. Liều thông thường tiêm bắp 1g/ ngày. Trong điều trị lao, tổng liều không quá 80 - 100g.

2.2.2. Các aminosid khác

- *Kanamycin*:

Tác dụng, dược động học và độc tính tương tự như streptomycin. Thường dùng phối hợp (thuốc hàng 2) trong điều trị lao. Liều 1g/ ngày (xem bài" thuốc chống lao")

- *Gentamycin:*

Phổ kháng khuẩn rất rộng. Là thuốc được chọn lựa cho nhiễm khuẩn bệnh viện do Enterococcus và Pseudomonas aeruginosa. Dùng phối hợp với penicilin trong sốt giảm bạch cầu và nhiễm trực khuẩn gram (-) như viêm nội tâm mạc, nhiễm khuẩn huyết, viêm tai ngoài ác tính.

Gentamycin sulfat đóng trong ống 160, 80, 40 và 10 mg. Liều hàng ngày là 3 - 5 mg/ kg, chia 2 - 3 lần/ ngày, tiêm bắp.

- *Amikacin:*

Là thuốc có phổ kháng khuẩn rộng nhất trong nhóm và kháng được các enzym làm mất hoạt aminoglycosid nên có vai trò đặc biệt trong nhiễm khuẩn bệnh viện gram (-) đã kháng với gentamycin và tobramycin.

Liều lượng một ngày 15 mg/ kg tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 1 lần, hoặc chia làm 2 lần. Ống 500 mg.

- *Neomycin:*

Thường dùng dưới dạng thuốc bôi để điều trị nhiễm khuẩn da - niêm mạc trong bỏng, vết thương, vết loét và các bệnh ngoài da bội nhiễm. Dùng neomycin đơn độc hoặc phối hợp với polymyxin, bacitracin, kháng sinh khác hoặc corticoid.

2.3. Cloramphenicol và dẫn xuất

2.3.1. Nguồn gốc và tính chất lý hóa

Phân lập từ nấm Streptomyces venezualae (1947) và ngay sau đó đã t ổng hợp được . Là bột trắng, rất đắng, ít tan trong nước, vững bền ở nhiệt độ thường và pH từ 2 - 9, vì thế có thể uống được.

2.3.2. Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn

Cloramphenicol có tác dụng kìm khuẩn, gắn vào tiểu phần 50s của ribosom nên ngăn cản ARN $_m$ gắn vào ribosom, đồng thời ức chế transferase nên acid amin được mã hóa không gắn được vào polypeptid.

Cloramphenicol cũng ức chế tổng hợp protein của ty thể ở tế bào động vật có vú (vì ribosom của ty thể cũng là loại 70s như vi khuẩn), hồng cầu động vật có vú đặc biệt nhạy cảm với cloramphenicol.

Phổ kháng khuẩn rất rộng: phần lớn các vi khuẩn Gram (+) và Gram (-), xoắn khuẩn, tác dụng đặc hiệu trên thương hàn và phó thương hàn.

2.3.3. Dược động học

- Hấp thu: sau khi uống, nồng độ tối đa trong máu đạt được sau 2 giờ, t/ 2 từ 1,5 - 3 giờ, khoảng 60% gắn vào protein huyết tương.

- Phân phối: thấm dễ dàng vào các mô, nhất là các hạch mạc treo, nồng độ đạt được cao hơn trong máu (rất tốt cho điều trị thương hàn). Thấm tốt vào dịch não tuỷ nhất là khi màng nã o bị viêm, có thể bằng nồng độ trong máu. Qua được rau thai.

- Chuyển hóa: phần lớn bị mất hoạt tính do quá trình glycuro - hợp ở gan hoặc quá trình khử.

- Thải trừ: chủ yếu qua thận, 90% dưới dạng chuyển hóa.

2.3.4. Độc tính

Hai độc tính rất nguy hiểm:

- Suy tủy:

. Loại phụ thuộc vào liều: khi liều cao quá 25 μg/ mL có thể thấy sau 5 - 7 ngày xuất hiện thiếu máu nặng, giảm mạnh hồng cầu lưới, bạch cầu, hồng cầu non. Liều uống 0,5g sẽ có pic huyết thanh 6- 10 μg/ mL

. Loại không phụ thuộc liều, thường do đặc ứng: giảm huyết cầu toàn thể do suy tuỷ thực sự, tỷ lệ tử vong từ 50- 80% và tần xuất mắc từ 1: 150.000 đến 1: 6.000

- Hội chứng xám (grey baby syndrome) gặp ở nhũ nhi sau khi dùng liều cao theo đường tiêm: nôn, đau bụng, tím tái, mất nước, người mềm nhũ n, trụy tim mạch và chết. Đó là do gan chưa trưởng thành, thuốc không được khử độc bằng quá trình glycuro - hợp và thận không thải trừ kịp cloramphenicol.

- Ngoài ra, ở bệnh nhân thương hàn nặng, dùng ngay liều cao cloramphenicol, vi khuẩn chết giải phóng quá nhiều nội độc tố có thể gây trụy tim mạch và tử vong. Vì vậy, duy nhất trong trường hợp thương hàn nặng phải dùng từ liều thấp.

2.3.5. Tương tác thuốc

Cloramphenicol ức chế các enzym chuyển hóa thuốc ở gan nên kéo dài t/2 và làm tăng nồng độ huyết tương của phenytoin, tolbutamid, warfarin...

2.3.6. Chế phẩm và cách dùng

Vì có độc tính nặng nên phải cân nhắc trước khi dùng cloramphenicol. Chỉ dùng cloramphenicol khi không có thuốc tác dụng tương đương, kém độc hơn thay thế.

- Thương hàn và nhiễm salmonel la toàn thân trước đây là chỉ định tốt của cloramphenicol. Nay không dùng nữa và được thay bằng cephalosporin thế hệ 3 (ceftriaxon) hoặc fluoroquinolon.

- Viêm màng não do trực khuẩn gram (-) (H. influenzae) là chỉ định tốt vì cloramphenicol dễ thấm qua màng não. Cũng có thể thay bằng cephalosporin thế hệ 3.

- Bệnh do xoắn khuẩn Rickettsia: Tetracyclin là chỉ định tốt nhất. Nhưng khi tetracyclin có chống chỉ định thì thay bằng cloramphenicol.

Liều lượng: uống từ 25 - 50 mg/ kg/ 24h. Chia làm 4 - 6 lần. Không dùng cho người suy gan nặng.

- Thiophenicol (thiamphenicol): chế phẩm tổng hợp, nhóm NO_2 trong cloramphenicol được thay bằng CH_3 - SO_2 - . Độc tính ít hơn, dễ dung nạp, nhưng tác dụng cũng kém hơn, vì vậy liều dùng gấp 2 lần cloramphenicol. Không dùng cho người suy thận nặng.

2.4. Nhóm tetracyclin

2.4.1. Nguồn gốc và tính chất lý hóa

Đều là kháng sinh có 4 vòng 6 cạnh, lấy từ Streptomyces aureofaciens (clotetracyclin, 1947), hoặc bán tổng hợp. Là bột vàng, ít tan trong nước, tan trong base hoặc acid.

2.4.2. Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn

Các tetracyclin đều là kháng sinh kìm khuẩn, có phổ kháng khuẩn rộng nhất trong các kháng sinh hiện có. Các tetracyclin đều có phổ tương tự, trừ minocyclin: một số chủng đã kháng với tetracyclin khác có thể vẫn còn nhạy cảm với minocyclin.

Tác dụng kìm khuẩn là do gắn trên tiểu phần 30s của ribosom vi khuẩn, ngăn cản RNA_t chuyển acid amin vào vị trí A trên phức hợp ARNm - riboxom để tạo chuỗi polypeptid. Tác dụng trên:

. Cầu khuẩn gram (+) và gram (-): nhưng kém penicilin

. Trực khuẩn gram (+) ái khí và yếm khí

. Trực khuẩn gram (-), nhưng proteus và trực khuẩn mủ xanh rất ít nhạy cảm

. Xoắn khuẩn (kém penicilin), rickettsia, amip, trichomonas...

2.4.3. Chỉ định

Do phổ kháng khuẩn rộng, tetracyclin được dùng bừa bãi, dễ gâ y kháng thuốc. Vì vậy chỉ nên dùng cho các bệnh gây ra do vi khuẩn trong tế bào vì tetracyclin rất dễ thấm vào đại thực bào.

- Nhiễm rickettsia

- Nhiễm mycoplasma pneumoniae

- Nhiễm chlamidia: bệnh Nicolas - Favre, viêm phổi, phế quản, viêm xoang, psittacos is, bệnh mắt hột.

- Bệnh lây truyền qua đường tình dục

- Nhiễm trực khuẩn: brucella, tularemia, bệnh tả, lỵ, E.coli.

- Trứng cá: do tác dụng trên vi khuẩn propionibacteria khu trú trong nang tuyến bã và chuyển hóa lipid thành acid béo tự do gây kích ứng vi êm. Dùng liều thấp 250 × 2lần/ ngày.

2.4.4. Dược động học

- Các tetracyclin khác nhau về tính chất dược động học, các dẫn xuất mới có đặc điểm hấp thu tốt hơn, thải trừ chậm hơn và do đó có thể giảm được liều dùng hoặc uống ít lần hơn.

- Hấp thu qua tiêu hóa 60 - 70%. Dễ tạo phức với sắt, calci, magnesi và casein trong thức ăn và giảm hấp thu. Nồng độ tối đa trong máu đạt được sau 2 - 4 giờ.

- Phân phối: gắn vào protein huyết tương từ 30% (oxytetracyclin) đến 50% (tetracyclin) hoặc trên 90% (doxycyclin). Thấm được vào dịch não tuỷ, rau thai, sữa nhưng ít. Đặc biệt là thấm được vào trong tế bào nên có tác dụng tốt trong điều trị các bệnh do brucella. Gắn mạnh vào hệ lưới nội mô của gan, lách, xương, răng. Nồng độ ở ruột cao gấp 5 - 10 lần nồng độ trong máu.

- Thải trừ: qua gan (có chu kỳ gan - ruột) và thận, phần lớn dưới dạng còn hoạt tính. Thời gian bán thải là từ 8h (tetracyclin) đến 20h (doxycyclin)

Bảng 14.1. Các tetracyclin thường dùng

Tên thuốc	Hấp thu theo đường uống (%)	Độ thanh thải của thận (mL/ phút)	t/2	Phân loại tác dụng
Chlortetracyclin	30	35	6- 8h	Tác dụng ngắn
Oxytetracyclin	60- 70	90	-	
Tetracyclin	-	65	-	-
Demeclocyclin	-	35	12h	Tác dụng
Methacyclin	-	31	-	Trung bình
Doxycyclin	90- 100	16	16- 18h	Tác dụng dài
Minocyclin	-	10	-	

2.4.5. Độc tính

- Rối loạn tiêu hóa: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, do thuốc kích ứng niêm mạc, nhưng thường là do loạn khuẩn

- Vàng răng trẻ em: tetracyclin lắng đọng vào răng trong thời kỳ đầu của sự vôi hóa (trong tử cung nếu người mẹ dùng thuốc sau 5 tháng có thai hoặc trẻ em dưới 8 tuổi)

- Độc với gan thận: khi dùng liều cao, nhất là trên người có suy gan, thận, phụ nữ có thai có thể gặp vàng da gây thoái hóa mỡ, urê máu cao dẫn đến tử vong.

- Các rối loạn ít gặp hơn: dị ứng, xuất huyết giảm tiểu cầu, tăng áp lực nội sọ ở trẻ đang bú, nhức đầu, phù gai mắt...

Vì vậy, phải thận trọng theo dõi khi sử dụng và tránh dùng:

. Cho phụ nữ có mang

. Cho trẻ em dưới 8 tuổi

2.4.6. Chế phẩm, cách dùng

Dù sao, tetracyclin vẫn là kháng sinh có phổ rộng, ít gây dị ứng, ít độc, đặc biệt là thấm được vào trong tế bào nên được dành cho điều trị bệnh do brucella, nhiễm khuẩn đường mật, mũi - họng, phổi.

Một số dẫn xuất chính:

- *Tetracyclin:* uống 1- 2 g/ ngày, chia 3- 4 lần. Viên 250- 500 mg; dịch treo 125 mg/ 5mL

- *Clotetracyclin* (Aureomycin): uống, tiêm t/m 1 - 2 g.

- *Oxytetracyclin* (Terramycin): uống 1 - 2 g; tiêm bắp, t/m 200 mg - 1g.

- *Minocyclin* (Mynocin): uống 100 mg × 2 lần; tiêm bắp hoặc t/m 100 mg. Viên 50 - 100 mg; dịch treo 50 mg/ 5 mL

- *Doxycyclin* (Vibramycin): uống liều duy nhất 100 - 200 mg. Viên 50- 100 mg; dịch treo 25 - 50 mg/ mL

2.5. Nhóm macrolid và lincosamid

Hai nhóm này tuy công thức khác nhau nhưng có nhiều điểm chung về cơ chế tác dụng, phổ kháng khuẩn và đặc điểm sử dụng lâm sàng.

2.5.1. Nguồn gốc và tính chất

Nhóm macrolid phần lớn đều lấy từ streptomyces, công thức rất cồng kềnh, đại diện là erythromycin (1952), ngoài ra còn clarithromycin và azithromycin.

Các lincosamid cũng lấy từ streptomyces, công thức đơn giản hơn nhiều, đại diện là lincomycin (1962), clindamycin.

Hai nhóm này có đặc tính:

- Tác dụng trên các chủng đã kháng penicilin và tetracyclin, đặc biệt là staphylococus.

- Giữa chúng có kháng chéo do cơ chế tương tự

- Thải trừ chủ yếu qua đường mật

- Ít độc và dung nạp tốt

2.5.2. Cơ chế tác dụngvà phổ kháng khuẩn

Gắn vào tiểu phần 50s của ribosom vi khuẩn, cản trở tạo chuỗi đa peptid (ngăn cản chuyển vị của ARN_t) của vi khuẩn.

Phổ tác dụng tương tự penicilin G: cầu khuẩn và rickettsia. Hoàn toàn không tác dụng trên trực khuẩn đường ruột và pseudomonas.

Tác dụng kìm khuẩn mạnh, có tác dụng diệt khuẩn, nhưng yếu.

2.5.3. Dược động học

Bị dịch vị phá huỷ một phần, nếu dùng dạng bào chế thích hợp, có thể uống được tốt. Nồng độ tối đa đạt được trong máu sau 1 - 4h và giữ không quá 6 tiếng nên phải uống 4 lần mỗi ngày. Gắn vào protein huyết tương khoảng 70% (lincomycin) đến 90% (erythromycin), t/2 từ 1h 30 đến 3 h.

Thấm mạnh vào các mô, đặc biệt là phổi, gan, lách, xương, tuyến tiền liệt. Nồng độ trong đại thực bào và bạch cầu đa nhân gấp 10 - 25 lần trong huyết tương do có vận chuyển tích cực. Rất ít thấm qua màng não.

Thải trừ chủ yếu qua mật dưới dạng còn hoạt tính (nồng độ trong mật gấp 5 lần trong huyết tương).

2.5.4. Chỉ định

Là thuốc được chọn lựa chỉ định cho nhiễm corynebacteria (bạch hầu, nhiễm nấm corynebacterium minutissimum - erythrasma); nhiễm clamidia đường hô hấp, sinh dục, mắt, viêm phổi mắc phải ở cộng đồng; thay thế penicilin cho bệnh nhân bị dị ứng với penicilin khi nhiễm tụ cầu, liên cầu hoặc phế cầu; dự phòng viêm nội tâm mạc trong phẫu thuật răng miệng cho những bệnh nhân có bệnh van tim.

2.5.5. Độc tính

Nói chung ít độc và dung nạp tốt chỉ gặp các rối loạn tiêu hóa nhẹ (buồn nôn, nôn, tiêu chảy) và dị ứng ngoài da.

Tuy nhiên, lincomycin và clindamycin có thể gây viêm ruột kết mạc giả, đôi khi nặng, dẫn đến tử vong; erythromycin và Tri Acetyl Oleandomycin (TAO) có thể gây viêm da ứ mật, vàng da.

2.5.6. Chế phẩm, cách dùng

2.5.6.1. Nhóm macrolid

- *Erythromycin* (Erythromycin, Erythrocin): uống 1 - 2g/ ngày, chia làm 4 lần

- *Spiramycin* (Rovamycin): uống 1 - 3g/ ngày, truyền chậm t/m 1,5 triệu UI ×3 lần/ ngày

- *Azithromycin*: thấm rất nhiều vào mô (trừ dịch não tuỷ), đạt nồng độ cao hơn huyết tương tới 10- 100 lần, sau đó được giải phóng ra từ từ nên t/2 khoảng 3 ngày. Vì thế cho phép dùng 1 iều 1 lần/ ngày và thời gian điều trị ngắn. Thí dụ với viêm phổi cộng đồng, ngày đầu cho 500 mg uống 1 lần; 3 ngày sau uống 250 mg/ lần/ ngày chỉ dùng trong 4 ngày.

Viên nang 250 mg

2.5.6.2. Nhóm lincosamid

- *Lincomycin* (Lincocin): uống 2g/ ngày. Chia làm 4 lần. Viên nang 500 mg.

tiêm bắp, t/m: 0,6 - 1,8g/ ngày

- *Clindamycin* (Dalacin): uống 0,6- 1,2g/ ngày, chia làm 4 lần (0,15 - 0,3g/ lần)

Kháng sinh 2 nhóm này thường dùng cho nhiễm cầu khuẩn gram (+), nhất là trong tai mũi họng, viêm phổi, nhiễm khuẩn đường hô hấp.

Nhóm lincosamid do thấm mạnh được vào xương nên còn được chỉ định tốt cho các viêm xương tủy.

2.6. Nhóm Quinolon

2.6.1. Nguồn gốc và tính chất lý hóa

Là kháng sinh hoàn toàn tổng hợp. Loại kinh điển có acid nalidixic (1963) là tiêu biểu. Loại mới, do gắn thêm fluor vào vị trí 6, gọi là 6- fluoroquinolon (pefloxacin 1985) có phổ kháng khuẩn rộng hơn, uống được. Tất cả đều là các acid yếu, cần tránh ánh sáng

2.6.2. Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn

Các quinolon đều ức chế ADN gyrase, là enzym mở vòng xoắn ADN, giúp cho sự sao chép và phiên mã, vì vậy ngăn cản sự tổng hợp ADN của vi khuẩn. Ngoài ra còn tác dụng cả trên ARN $_m$ nên ức chế tổng hợp protein vi khuẩn. Các quinolon đều là thuốc diệt khuẩn.

Acid nalidixic (còn gọi là quinolon thế hệ 1) chỉ ức chế ADN gyrase nên chỉ có tác dụng diệt khuẩn gram (-) đường tiết niệu và đường tiêu hóa. Không tác dụng trên trực khuẩn mủ xanh (Pseudomonas aeruginosa).

Các fluoroquinolon có tác dụng lên 2 enzym đích là ADN gyr ase và topoisomerase IV của vi khuẩn (Drlica, 1997) nên phổ kháng khuẩn rộng hơn, hoạt tính kháng khuẩn cũng mạnh hơn từ 10- 30 lần. Các fluoroquinolon thế hệ đầu, còn gọi là quinolon thế hệ 2 (pefloxacin, norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin... 1987- 1997) có khác nhau tương đối về tác động trên gyrase và topoisomerase IV: trên vi khuẩn gram (-), hiệu lực kháng gyrase mạnh hơn; còn trên vi khuẩn gram (+), lại có hiệu lực kháng topoisomerrase IV mạnh hơn. Các fluoroquinolon thế hệ mới còn gọi là quinolon thế hệ 3 (levofloxacin, trovafloxacin, từ 1999) có tác động cân bằng trên cả 2 enzym vì vậy phổ kháng mở rộng trên gram (+), nhất là các nhiễm khuẩn đường hô hấp, và vi khuẩn khó kháng thuốc hơn vì phải đột biến 2 lần trên 2 enzym đích.

Phổ kháng khuẩn của fluoroquinolon gồm: E.coli, Salmonella, Shigella, Enterobacter, Neisseria, P.aeruginosa, Enterococci, phế cầu, tụ cầu (kể cả loại kháng methicilin). Các vi khuẩn trong tế bào cũng bị ức chế với nồng độ fluoroquinolon huyết tương như chlamidia, mycoplasma, brucella, mycobacterium...

2.6.3.Dược động học

Acid nalidixic dễ hấp thu qua tiêu hóa và thải trừ nhanh qua thận, vì vậy được dùng làm kháng sinh đường tiết niệu, nhưng phần lớn bị chuyển hoá ở gan, chỉ 1/4 qua thận dưới dạng còn hoạt tính.

Các fluorquinolon có sinh khả dụng cao, tới 90% (pefloxacin), hoặc trên 95% (gatifloxacin và nhiều thuốc khác), ít gắn vào protein huyết tương (10% với ofloxacin, 30% với pefloxacin). Rất dễ thấm vào mô và vào trong tế bào, kể cả dịch não tuỷ. Bị chuyển hoá ở gan chỉ mộ t phần. Pefloxacin bị chuyển hóa thành norfloxacin vẫn còn hoạt tính và chính nó bị thải trừ qua thận 70%. Thời gian bán thải từ 4h (Ciprofloxacin) đến 12h (pefloxacin). Nồng độ thuốc trong tuyến tiền liệt, thận, đại thực bào, bạch cầu hạt cao hơn trong hu yết tương.

2.6.4. Chỉ định

- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu và viêm tuyến tiền liệt, acid nalixilic, norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, tác dụng giống nhau, tương tự như trimethoprim - sulfamethoxazol

- Bệnh lây theo đường tình dục:

.Bệnh lậu: uống liều duy nhất ofloxacin hoặc ciprofloxacin

. Nhuyễn hạ cam: 3 ngày ciprofloxacin

. Các viêm nhiễm vùng chậu hông: ofloxacin phối hợp với kháng sinh chống vi khuẩn kỵ khí (clindamycin, metronidazol)

- Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa: do E. coli, S.typhi, viêm phúc mạc trên bệnh nhân phải làm thẩm phân nhiều lần.

- Viêm đường hô hấp trên và dưới, viêm phổi mắc phải tại cộng đồng, viêm xoang: các fluoroquinolon mới như levofloxacin, trovafloxacin, gatifloxacin.

- Nhiễm khuẩn xương - khớp và mô mềm: thường do trực khuẩn gram (-) và tụ cầu vàng, liều lượng phải cao hơn cho nhiễm khuẩn tiết niệu (500 - 750 mg × 2 lần/ ngày) và thường phải kéo dài (7- 14 ngày, có khi phải tới 4 - 6 tuần)

2.6.5. Độc tính

Khoảng 10%, từ nhẹ đến nặng: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, dị ứng ngoài da, tăng áp lực nội sọ (chóng mặt, nhức đầu, lú lẫn, co giật, ảo giác). Trên trẻ nhỏ, có acid chuyển hóa, đau và sưng khớp, đau cơ.

Thực nghiệm trên súc vật còn non thấy mô sụn bị huỷ hoại cho nên không dùng cho trẻ em dưới 18 tuổi, phụ nữ có mang và đang nuôi con bú. Không dùng cho người thiếu G_6PD.

2.6.6. Chế phẩm và cách dùng

2.6.6.1. Loại quinolon kinh điển, acid nalidixic (Negram): nhiễm khuẩn tiết niệu do trực khuẩn gram (-), trừ pseudomonas aeruginosa. Uống 2g/ ngày, chia 2 lần. Đường tiêm t/m chỉ được dùng trong bệnh viện khi thật cần thiết.

2.6.6.2. Loại fluorquinolon: dùng cho các nhiễm khuẩn bệnh viện do các chủng đa kháng kháng sinh như viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não, màng tim, nhiễm khuẩn xương cần điều trị kéo dài.

Một số chế phẩm đang dùng:

Pefloxacin (Peflacin) : uống 800 mg/ 24h chia 2 lần

*Norfloxacin (*Noroxin): uống 800 mg/ 24h chia 2 lần

Ofloxacin (Oflocet) : uống 400 - 800 mg/ 24h chia 2 lần

Ciprofloxacin (Ciflox) : uống 0,5 - 1,5g/ 24 h chia 2 lần

Levofloxacin (Levaquin): uống 500 mg

Gatifloxacin (Tequin): uống liều duy nhất 400 mg/ 24h

Hiện nay fluoroquinolon là thuốc kháng sinh được dùng rộng rãi vì:

- Phổ rộng

- Hấp thu qua tiêu hóa tốt, đạt nồng độ huyết tương gần với truyền tĩnh mạch.
- Phân phối rộng, cả các mô ngoài mạch
- t/2 dài, không cần dùng nhiều lần
- Dễ dùng nên có thể điều trị ngoại trú
- Rẻ hơn so với điều trị bằng kháng sinh tiêm truyền khác.
- Tương đối ít tác dụng không mong muốn

Vì vậy đã sinh ra lạm dụng thuốc. Nên tránh dùng cho các nhiễm khuẩn thông thường. H ãy giành cho các nhiễm khuẩn nặng, khó trị như: Pseudomonas aeruginosa, tụ cầu vàng kháng methicilin, E. coli và khuẩn gram (-) kháng trimethoprim- sulfamethoxazol.

2.7. Nhóm 5- nitro- imidazol

2.7.1. Nguồn gốc và tính chất

Là dẫn xuất tổng hợp, ít tan tro ng nước, không ion hóa ở pH sinh lý, khuếch tán nhanh qua màng sinh học. Lúc đầu (1960) dùng chống đơn bào (trichomonas, amip) (xem bài "thuốc chữa amip"), sau đó (1970) thấy có tác dụng kháng khuẩn kỵ khí.

2.7.2. Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn

Nitroimidazol có độc tính chọn lọc trên các vi khuẩn kỵ khí và cả các tế bào trong tình trạng thiếu oxy. Trong các vi khuẩn này, nhóm nitro của thuốc bị khử bởi các protein vận chuyển electron đặc biệt của vi khuẩn, tạo ra các sản phẩm độc, diệt được vi khuẩn, là m thay đổi cấu trúc của ADN.

Phổ kháng khuẩn: mọi cầu khuẩn kỵ khí, trực khuẩn kỵ khí gram (-), trực khuẩn kỵ khí gram (+) tạo được bào tử. Loại trực khuẩn kỵ khí gram (+) không tạo được bào tử thường kháng được thuốc (propionibacterium).

2.7.3. Dược động học

Hấp thu nhanh qua tiêu hóa, ít gắn vào protein huyết tương, thấm được vào mọi mô, kể cả màng não, t/2 từ 9h (metronidazol) đến 14h (ornidazol). Thải trừ qua nước tiểu phần lớn dưới dạng còn hoạt tính, làm nước tiểu có thể bị xẫm màu.

2.7.4. Độc tính

Buồn nôn, sần da, rối loạn thần kinh, giảm bạch cầu, hạ huyết áp.

2.7.5. Chế phẩm, cách dùng

Thường được dùng trong viêm màng trong tim, apxe não, dự phòng nhiễm khuẩn sau phẫu thuật vùng bụng- hố chậu...

Có tác dụng hiệp đồng với kháng sinh nhóm β lactam và aminosid.

Metronidazol (Flagyl), ornidazol (Tiberal): uống 1,5g hoặc 30 - 40 mg/ kg/ 24h.

(Xin xem thêm bài "thuốc chống amíp")

2.8. Sulfamid

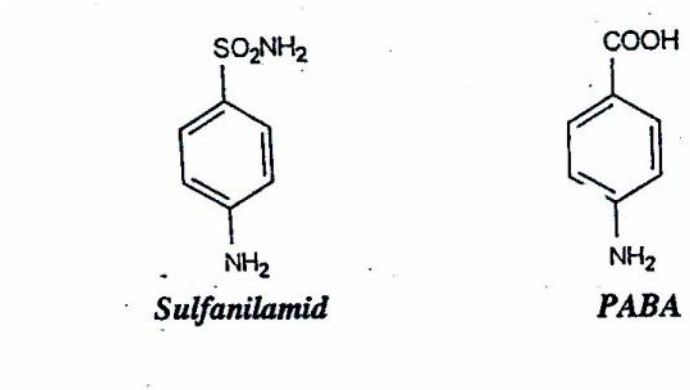
Năm 1935 Domagk đã phát hiện ra tính kháng khuẩn của một phẩm nhuộm là sulfamidochrysoidin (Prontosil), từ đó mở r a kỳ nguyên của các thuốc chống nhiễm khuẩn trước khi có penicilin.

2.8.1. Nguồn gốc và tính chất

Sulfamid đều là các chất tổng hợp, dẫn xuất của Sulfanilamid do thay thế nhóm - NH_2 hoặc nhóm - SO_2NH_2. Là bột trắng, rất ít tan trong nước, dễ tan hơn tron g huyết thanh và mật.

2.8.2. Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn

PABA (para amino benzoic acid) là nguồn nguyên liệu cần thiết cho vi khuẩn tổng hợp acid folic để phát triển. Do có cấu trúc hóa học gần giống với PABA nên sulfamid đã tranh chấp với PABA ngăn cản quá trình tổng hợp acid folic của vi khuẩn.



Sulfanilamid ***PABA***

Ngoài ra, sulfamid còn ức chế dihydrofolat synthetase, một enzym tham gia tổng hợp acid folic (xem sơ đồ mục 2.9). Vì vậy sulfamid là chất kìm khuẩn. Tế bào động vật có vú và vi khuẩn nào có thể sử dụng trực tiếp acid folic từ môi trường thì đều không chịu ảnh hưởng của sulfamid.

Về mặt lý thuyết, phổ kháng khuẩn của sulfamid rất rộng, gồm hầu hết các cầu khuẩn, trực khuẩn gram (+) và (-). Nhưng hiện nay, tỷ lệ kháng thuốc và kháng chéo giữa các sulfamid đang rất cao nên đã hạn chế việc sử dụng sulfamid rất nhiều. Vi khuẩn kháng thuốc bằng cách tăng tổng hợp PABA hoặc giảm tính thấm với sulfamid.

2.8.3. Dược động học

- Các sulfamid được hấp thu nhanh qua dạ dày và ruột (trừ loại sulfaguanidin), 70 - 80% liều uống vào được máu, gắn với protein huyết tương 40 - 80%, nồng độ tối đa đạt được sau 2 - 4h.

- Từ máu, sulfamid khuếch tán rất dễ dàng vào các mô, vào dịch não tuỷ (bằng 1/2 hoặc tương đương với nồng độ trong máu), qua rau thai, gây độc.

- Các quá trình chuyển hóa chủ yếu ở gan của sulfamid gồm:

. Acetyl hóa, từ 10- 50% tuỳ loại. Các sản phẩm acetyl hóa rất ít tan, dễ gây tai biến khi thải trừ qua thận. Các sulfamid mới có tỷ lệ acetyl hóa thấp (6 -16%) và sản phẩm acetyl hóa lại dễ tan.

. Hợp với acid glucuronic (sulfadimethoxin), rất dễ tan

. Oxy hóa

Thải trừ: chủ yếu qua thận (lọc qua cầu thận và bài xuất qua ống thận). Dẫn xuất acetyl hóa (25 - 60% trong nước tiểu) không tan, tạo tinh thể có thể gây đái máu hoặc vô niệu. Vì vậy, cần uống nhiều nước (1g/ 0,5 lít).

* *Phân loại sulfamid*: Vì tác dụng của sulfamid đều giống nhau, việc điều trị dựa vào dược động học của thuốc cho nên người ta chia các sulfamid làm 4 loại:

- Loại hấp thu nhanh, thải trừ nhanh: nồng độ tối đa trong máu sau uống là 2 - 4h. t/2=6-8h, thải trừ 95% trong 24h. Gồm sulfadiazin, sulfisoxazol (Gantrisin), sulfamethoxazol (Gantazol). Dùng điều trị nhiễm khuẩn theo đường máu.

- Loại hấp thu rất ít: dùng chữa viêm ruột, viêm loét đại tràng. Gồm sufaguanidin (Ganidan), salazosulfapyridin (Salazopyrin).

- Loại thải trừ chậm: duy trì được nồng độ điều trị trong máu lâu, t/2 có thể tới 7 - 9 ngày nên chỉ cần uống 1 lần ngày. Hiện dùng sulfadoxin (Fanasil), phối hợp với pyrimethamin trong Fansidar để dự phòng và điều trị sốt rét kháng cloroquin .

- Loại để dùng tại chỗ: ít hoặc khó tan trong nước. Dùng điều trị các vết thương tại chỗ (mắt, vết bỏng) dưới dạng dung dịch hoặc kem. Có sulfacetamid, silver sulfadiazin, mafenid.

2.8.4. Độc tính

- Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

- Thận: do sulfamid ít tan và các dẫn xuất acetyl hóa kết tủa trong ống thận gây cơn đau bụng thận, đái máu, vô niệu (điều trị, dự phòng bằng uống nhiều nước và base hóa nước tiểu). Viêm ống kẽ thận do dị ứng.

- Ngoài da: các biểu hiện dị ứng từ nhẹ đến rất nặng như hội chứn g Stevens- Johnson, hội chứng Lyell. Thường gặp với loại sulfamid chậm.

- Máu: thiếu máu tan máu (do thiếu G_6PD), giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, suy tủy.

- Gan: tranh chấp với bilirubin để gắn vào protein huyết tương, dễ gây vàng da, độc. Không dùng cho phụ nữ có thai và trẻ em mới đẻ.

Không dùng cho người suy gan, suy thận, thiếu G_6PD, địa tạng dị ứng.

2.8.5. Chế phẩm cách dùng

Do có nhiều độc tính và đã có kháng sinh thay thế, sulfamid ngày càng ít dùng một mình. Thường phối hợp sulfamethoxazol với trimethoprim (xin xem phần sau). Hiện còn được *chỉ định* trong các trường hợp sau:

- Viêm đường tiết niệu:

. Sulfadiazin: viên nén 0,5g

. Sulfamethoxazol (Gantanol): viên nén 0,5g

Ngày đầu uống 2g × 4 lần; những ngày sau 1g × 4 lần. Uống từ 5- 10 ngày

- Nhiễm khuẩn tiêu hóa:

. Sulfaguanidin (Ganidan): viên nén 0,5g uống 3 - 4g/ ngày

. Sulfasalazin (Azalin): viên nén 0,5g uống 3 - 4 g/ ngày

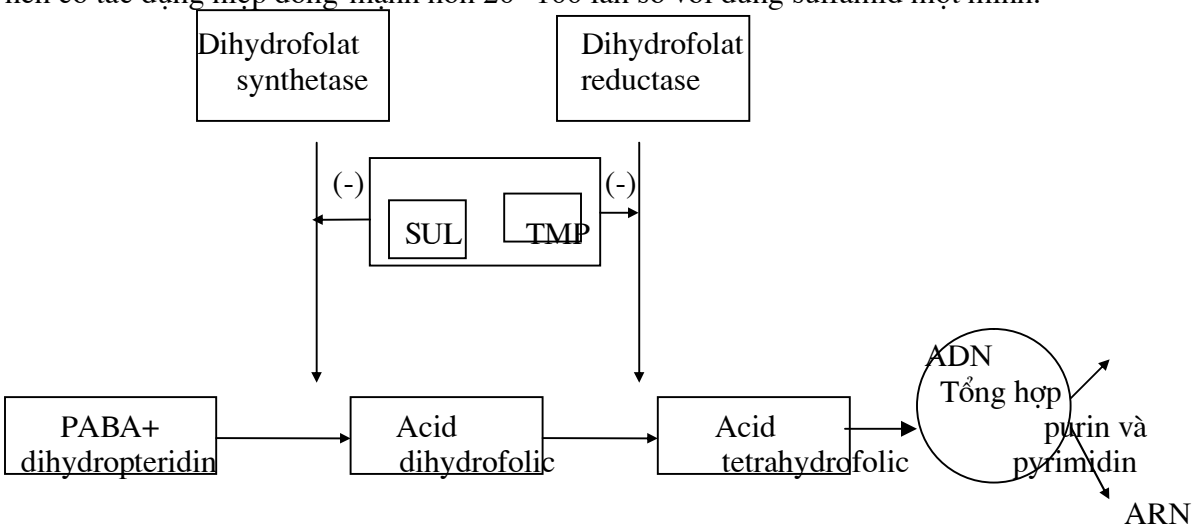
- Dùng bôi tại chỗ:

. Bạc sulfadiazin (Silvaden): 10mg/ g kem bôi

2.9. Phối hợp sulfamid và trimethoprim

2.9.1. Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn

Sơ đồ dưới đây cho thấy vị trí tác dụng của sulfamid và trimethoprim trong quá trình tổng hợp acid folic. Hai thuốc ức chế tranh chấp với 2 enzym của vi khuẩn ở 2 khâu của quá trình tổng hợp nên có tác dụng hiệp đồng mạnh hơn 20- 100 lần so với dùng sulfamid một mình.



Hình 14.5. Vị trí tác dụng của sulfamid và trimethoprim trong quá trình tổng hợp acid folic

Trimethoprim là một chất hóa học tổng hợp có tác dụng ức chế dihydrofolat reductase của vi khuẩn 50.000- 100.000 lần mạnh hơn trên người, và ức chế trên enzym của ký sinh trùng sốt rét 2000 lần mạnh hơn người.

Phổ kháng khuẩn rộng và chủng kháng lại ít hơn so với sulfamid. Có tác dụng diệt khuẩn trên một số chủng. Không tác dụng trên Pseudomonas, S.perfringens, xoắn khuẩn.

2.9.2. Dược động học

Tỷ lệ lý tưởng cho hiệp đồng tác dụng của nồng độ thuốc trong máu của sulfamethoxazol (SMZ): trimethoprim (TMP) là 20: 1. Vì TMP hấp thu nhanh hơn SMZ (pic huyết thanh là 2 và 4h) và $t_{1/2}$ ≈ 10h, cho nên nếu tỷ lệ SMZ: TMP trong viên thuốc là 5: 1 (800 mg sulfameth oxazol + 160 mg trimethoprim), sau khi uống, nồng độ trong máu sẽ đạt được tỷ lệ 20: 1(40 μg/ mL huyết tương sulfamethoxazol và 2 μg/ mL trimethoprim).

Cả 2 thuốc được hấp thu qua đường uống, phân phối tốt vào các mô (dịch não tuỷ, mật, tuyến tiền liệt). Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu với nồng độ còn hoạt tính.

2.9.3. Độc tính và chống chỉ định

Thuốc phối hợp này có tất cả các độc tính của sulfamid. Ngoài ra, trên những người thiếu folat, TMP có thể gây thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, tỷ lệ bị ban cũng cao hơn.

Không dùng cho phụ nữ có thai và trẻ em mới đẻ (nhất là đẻ non)

2.9.4. Chế phẩm và cách dùng

Thuốc kết hợp được chỉ định chính trong nhiễm khuẩn tiết niệu, tai - mũi- họng, đường hô hấp, đường tiêu hóa (thương hàn, tả), bệnh hoa liễu (clamydia)

- Phối hợp trimethoprim + sulfamethoxazol:

. Viên Bactrim, Cotrimoxazol, gồm trimethoprim (80 hoặc 160 mg) và sulfamethoxazol (400 hoặc 800 mg). Liều thường dùng là 4- 6 viên (loại 80 mg TMP + 400 mg SMZ), uống trong 10 ngày

. Dịch treo: trong 5 mL có 400 mg TMP + 200 mg SMZ. Dùng cho trẻ em.

. Dịch tiêm truyền: TMP 80 mg + SMZ 400 mg trong ống 5 mL. Hoà trong 125 mL dextrose 5% truyền tĩnh mạch trong 60- 90 phút.

3. MỘT SỐ VẤN ĐỀ VỀ SỬ DỤNG KHÁNG SINH

3.1. Nguyên tắc dùng kháng sinh

1. *Chỉ dùng kháng sinh cho nhiễm khuẩn. Không dùng cho nhiễm virus (có loại riêng). Dùng càng sớm càng tốt.*
2. *Chỉ định theo phổ tác dụng. Nếu nhiễm khuẩn đã xác định, dùng kháng sinh phổ hẹp.*
3. *Dùng đủ liều để đạt được nồng độ đủ và ổn định. Không dùng liều tăng dần.*
4. *Dùng đủ thời gian: trên cơ thể nhiễm khuẩn, vi khuẩn ở nhiều giai đoạn khác nhau với kháng sinh. Nếu sau 2 ngày dùng kháng sinh, sốt không giảm, cần thay hoặc phối hợp kháng sinh. Khi điều trị đã hết sốt, vẫn cần cho thêm kháng sinh 2 - 3 ngày nữa.*

Nói chung, các nhiễm khuẩn cấp, cho kháng sinh 5- 7 ngày. Các nhiễm khuẩn đặc biệt, dùng lâu hơn, như: viêm nội tâm mạc Osler, nhiễm khuẩn tiết niệu (viêm bể thận): 2 - 4 tuần; viêm tuyến nhiếp hộ: 2 tháng; nhiễm khuẩn khớp háng: 3 - 6 tháng; nhiễm lao: 9 tháng...

5. *Chọn thuốc theo dược động học (hấp thu, phân phối, chuyển hóa, thải trừ) phụ thuộc vào nơi nhiễm khuẩn và tình trạng bệnh nhân.*
6. *Cần phối hợp với biện pháp điều trị khác: khi nhiễm khuẩn có ổ mủ, hoại tử mô, vật lạ (sỏi) thì cho kháng sinh phải kèm theo thông mủ, phẫu thuật.*

3.2. Những nguyên nhân thất bại trong việc dùng kháng sinh

1. *Chọn kháng sinh không đúng phổ tác dụng*
2. *Kháng sinh không đạt được tới ngưỡng tác dụng tại ổ nhiễm khuẩn, do liều lượng không hợp lý, do dược động học không thích hợp, do tương tác thuốc làm giảm tác dụng của kháng sinh*
3. *Do vi khuẩn đã kháng thuốc. Cần thay kháng sinh khác hoặc phối hợp kháng sinh.*

3.3. Vi khuẩn kháng kháng sinh

3.3.1. Kháng tự nhiên: vi khuẩn đã có tính kháng từ trước khi tiếp xúc với kháng sinh, như sản xuất β lactamase, cấu trúc của thành vi khuẩn không thấm với kháng sinh.

3.3.2. Kháng mắc phải: vi khuẩn đang nhậy cảm với kháng sinh, sau một thời gian tiếp xúc, trở thành không nhậy cảm nữa, do:

* Đột biến hoặc kháng qua nhiễm sắc thể.

Mọi vi khuẩn đều có "protein đích" để gắn với kh áng sinh cụ thể tại ribosom, DNA gyrase, RNA polymerase... Do đột biến, các "protein đích" đã thay đổi, không gắn kháng sinh nữa.

**Kháng qua plasmid:* có nhiều dạng. Thường là sản xuất các enzym làm bất hoạt kháng sinh, hoặc giảm ái lực của kháng sinh với " protein đích", hoặc thay đổi đường chuyển hóa.

Vi khuẩn kháng kháng sinh có thể phát triển sự kháng chéo với kháng sinh trong cùng họ. Qua plasmid có thể kháng nhiều loại kháng sinh một lúc. Người lần đầu nếu nhiễm vi khuẩn đã kháng kháng sinh, mặc dầu chưa dùng kháng sinh bao giờ đã có kháng kháng sinh ngay.

Loại kháng mắc phải thường là do dùng kháng sinh không đúng liều hoặc lạm dụng thuốc, đang gây một trở ngại rất lớn cho việc điều trị.

3.4. Phối hợp kháng sinh

3.4.1. Chỉ định phối hợp kháng sinh

1. *Nhiễm 2 hoặc nhiều vi khuẩn một lúc*
2. *Nhiễm khuẩn nặng mà nguyên nhân chưa rõ*
3. *Sử dụng tác dụng hiệp đồng làm tăng hoạt tính kháng sinh trong* một số nhiễm khuẩn đặc biệt:

   . Viêm nội tâm mạc: penicilin + streptomycin

   . Trimethoprim + sulfamethoxazol

   . Kháng sinh β lactam + chất ức chế lactamase

4. *Phòng ngừa xuất hiện vi khuẩn kháng kháng sinh.*

Chỉ phối hợp kháng sinh cho một số ít các trường hợp nhiễm khuẩn trong bệnh viện như cầu khuẩn ruột, một số trực khuẩn gram (-) (trực khuẩn mủ xanh, trực khuẩn một loại Serratia, Enterobacter, Citrobacter…).

3.4.2. Nhược điểm của phối hợp kháng sinh

Khi thÇy thuèc kh«ng hiÓu râ vµ phèi hîp kh«ng ®óng sÏ:

. DÔ g©y kh¸ng do sù chän lùa cña vi khuÈn

. T¨ng ®éc tÝnh cña kh¸ng sinh

. Hiệp ®ång ®èi kh¸ng

. Gi¸ thµnh ®iÒu trÞ cao

Nãi chung, nªn h¹n chÕ phèi hîp v× ®· cã kh¸ng sinh phæ réng

3.4.3. Một số nhiễm khuẩn thường gặp và cách chọn kháng sinh.

B¶ng gi í i thi0u mét sè c¸ch lùa chän kh¸ng sinh.

Bảng 14.2.Lựa chọn kháng sinh trong điều trị nhiễm khuẩn

Vi khuẩn	Bệnh	Thuốc được chọn		
		Thứ nhất	*Thứ hai*	*Thứ ba*
Cầu khuẩn Gr(+) Tô cÇu vµng	Áp xe NhiÔm khuÈn huyÕt Viªm néi t©m m¹c Viªm phæi Viªm x-¬ng-tuû	Oxacillin Nafcillin	Cephalosporin I Vancomycin	Clindamycin Erythromycin Trim+ sulfamethoxazol Ciprofloxacin + rifampin
Liªn cÇu sinh mñ (nhãm A)	Viªm häng Viªm tai gi÷a, xoang Viªm phæi NhiÔm khuÈn huyÕt	Penicilin Amoxicilin	Cephalosporin I Vancomycin	Erythromycin Clindamycin
Streptococcus viridans	Viªm néi t©m m¹c NhiÔm khuÈn huyÕt	Penicilin G Gentamycin	Ceptriaxon (III)	Vancomycin
PhÕ cÇu	Viªm phæi Viªm khíp Viªm xoang Viªm tai	Penicilin Amoxicilin	Cephalosporin I TMP- SMZ	Chloramphenicol macrolid Clindamycin
Cầu khuẩn Gr(-) Moraxella catarrhalis	Viªm tai Viªm xoang Viªm phæi	Amox+ clavulanat Ampi+ sulbactam TMP + SMZ	Cephalosporin II- III	Ciprofloxacin Tetracyclin Erythromycin
Neisseria meningitis		Pen. G- Rifampin	Ceft. Cefot. minocyclin	Ciprofloxacin
Trựckhuẩn Gr(+) Corynebacterium diphteriae	Viªm häng Viªm phæi Viªm thanh phÕ qu¶n	Erythromycin	Clindamycin	Cephalosporrin I Rifampin
Corynebacterium species, ¸i khÝ	Viªm néi t©m m¹c NhiÔm khuÈn huyÕt	Penicilin G + aminoglycosid Vancomycin	Rifampicin + penicilin G Ampicilin + sullactam	
Trực khuẩn Gr(-) Escheria coli	NhiÔm khuÈn tiÕt niÖu	TMP- SMZ Ciprofloxacin Ampi+	Pen + øc chÕ penicilinase Aminoglycos	Aztreonam Nitrofurantoin Doxycycline

		Aminogl	id	
Proteus	Nhiễm khuẩn tiết niệu	Ampi/ Amox	Cephalosporin Aminoglycosid	Ciprofloxacin hoặc Ofloxacin
Pseudomonas aeruginosa	Nhiễm khuẩn tiết niệu Viêm phổi Nhiễm khuẩn huyết	Pen. phổ rộng Ceftazidim Ciprofloxacin Pen.phổ rộng Aminoglycosid	Aminoglycosid Aztreonam Ceftazidim + Aminogl Ciprofloxacin	Imipenem Imipenem + aminogl Aztreonam + aminoglycosid
Salmonella	Thương hàn Phó thương hàn Nhiễm khuẩn huyết	Ciprofloxacin Ceftriaxon TMP + SMZ	Ampicilin	Chloramphenicol
Shigella	Viêm ruột cấp	Ciprofloxacin	TMP + SMZ	Amoxicilin
Hemophilus influeuzae	Viêm tai giữa Viêm xoang Viêm phổi	TMP + SMZ Amoxicilin + clavulinat	Cefuroxim Amox/ Ampi	Ciprofloxacin Azithromycin
Vibrio cholerae	Tả	Doxycyclin Ciprofloxacin	TMP + SMZ	Chloramphenicol

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. *Trong các thuốc dưới đây, thuốc nào là kháng sinh? Kháng sinh diệt khuẩn? Kháng sinh kìm khuẩn?*

   Penicilin, Streptomycin, Sulfonamid, Iod, Tetracycli n, Erythromycin, Thuốc tím ($KMnO_4$), Quinolon, Phenol.

2. *Hãy phân loại nhóm β lactam theo cấu trúc hóa học và nêu đặc điểm.*
3. *Hãy phân tích cơ chế tác dụng và tác dụng của Penicilin và Cephalosporin.*
4. *Trình bày cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của aminoglycos id.*
5. *Trình bày cơ chế tác dụng và áp dụng điều trị của:*
   - *Nhóm cloramphenicol*
   - *Nhóm tetracyclin*
   - *Nhóm macrolid*
   - *Nhóm quinolon*
   - *Thuốc phối hợp sulfamid- trimethoprim*
   - *Nhóm 5- nitro imidazol.*

6. *Hãy phân biệt độc tính của các nhóm kháng sinh β* – lactam, aminoglycosid, cloramphenicol, tetracyclin vµ quinolon.
7. Tr×nh bµy 6 nguyª n t¸c sö dông kh¸ng sinh an toµn vµ hîp lý.
8. Ph©n tÝch c¸c nguyª n nh©n thÊt b¹i trong viÖc d¨ng kh¸ng sinh vµ c¸ch kh¾c phôc.