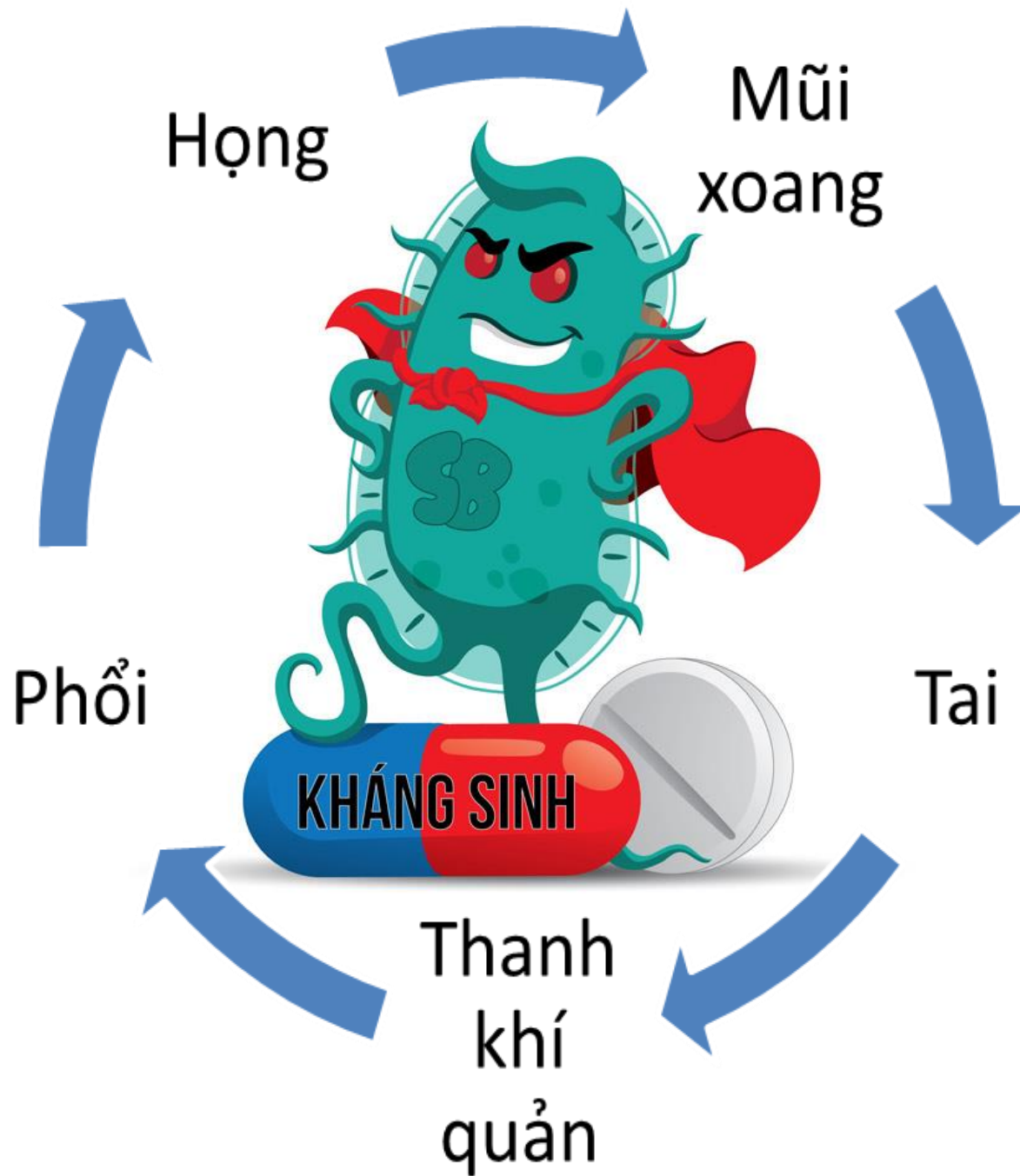




Kháng sinh trong nhiễm trùng hô hấp ở trẻ em

-Nhóm hô hấp-





NỘI DUNG

I

Tổng quan về kháng sinh

II

Sự khác nhau về dược động học ở trẻ em so với người lớn

III

Nguyên tắc sử dụng kháng sinh cho trẻ em

IV

Sử dụng kháng sinh cho một số nhiễm khuẩn hô hấp ở trẻ em

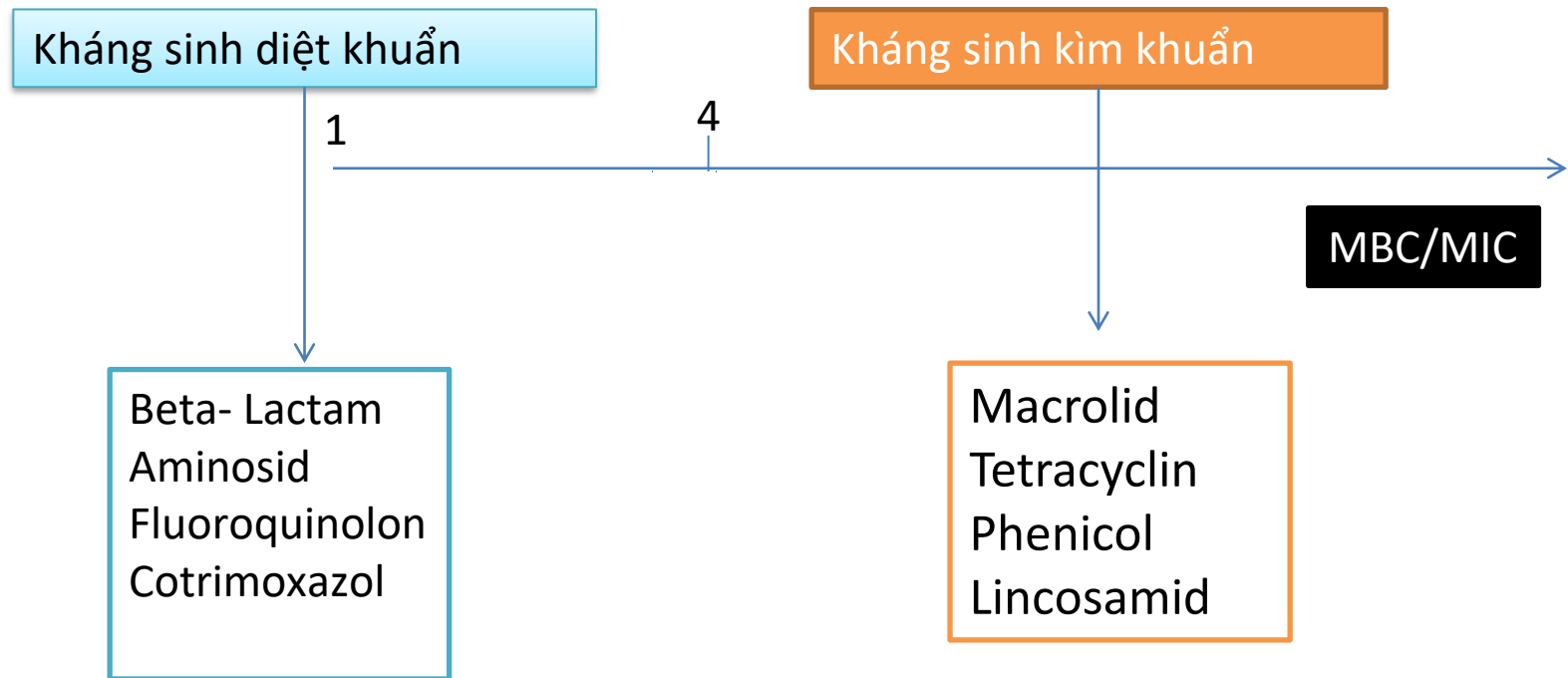
I. Tổng quan về kháng sinh

1. Định nghĩa

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 **tiêu diệt** vi khuẩn mà **không có độc tính trầm trọng trên kí chủ**.

=> Định nghĩa này giúp ta phân biệt kháng sinh với thuốc sát trùng là những chất tác dụng lên nhiều cấu trúc khác nhau của tế bào vi khuẩn bằng một hiệu ứng lý hóa không đặc hiệu

2. Phân loại kháng sinh theo tính nhạy cảm của vi khuẩn với kháng sinh



Ý nghĩa : Nhiễm khuẩn nhẹ dùng kháng sinh kìm khuẩn hạn chế sự sinh sản và ức chế sự phát triển của vi khuẩn tạo điều kiện cho cơ thể tiêu diệt vi khuẩn

Nhiễm khuẩn nặng hoặc những người có sức đề kháng kém nên sử dụng kháng sinh diệt khuẩn.

3. Phân loại kháng sinh theo dược lực học

Kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ: **Amyloglycosid, Daptomycin**

Tỷ lệ diệt khuẩn tăng đáng kể khi tăng nồng độ kháng sinh lên từ 4 đến 64 lần MIC. Các thuốc trên thuộc nhóm kháng sinh tác dụng diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ và nên sử dụng 1 liều cao duy nhất/ngày nhằm đẩy nồng độ thuốc lên cao, giúp tiêu diệt vi khuẩn gây bệnh nhanh hơn.

Kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc thời gian:

β -lactam, glycopeptide, marclorides, clindamycin và linezonid

Tỷ lệ diệt khuẩn **không** tăng **nhiều** khi tăng nồng độ kháng sinh lên từ 4 đến 64 lần MIC. Ví dụ: Để có hiệu quả cao nhất, Penicillin và Cephalosporin cần đảm bảo 50-60% thời gian thuốc lưu hành trong máu nồng độ phải cao hơn MIC. Vì vậy truyền tĩnh mạch chậm (thường 3-4h) hoặc truyền liên tục trong 24h có thể được sử dụng thay vì đưa thuốc liên tục (khoảng 30 phút) để kéo dài thời gian nồng độ thuốc cao hơn MIC, giúp diệt khuẩn tốt hơn.

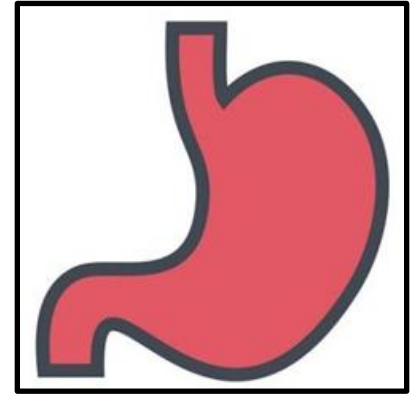
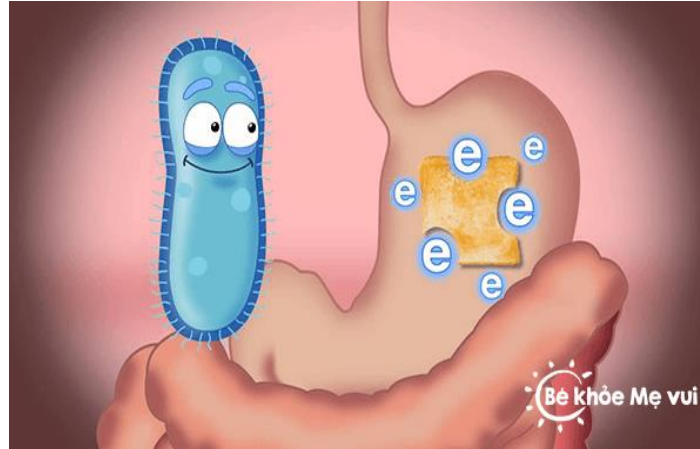


Ứng dụng PK/PD để tối ưu hóa liều điều trị và ngăn ngừa kháng thuốc

3.1 Sự khác nhau về dược động học ở trẻ em so với người lớn

HẤP THU

Đường tiêu hóa



Lượng acid clohydric chưa được tiết đầy đủ

=> **Độ pH dạ dày cao hơn**

pH giảm dần trong suốt giai đoạn nhũ nhi và phải đến năm 2 tuổi mới đạt pH như ở người lớn

Thời gian tháo rỗng của dạ dày kéo dài và không đều

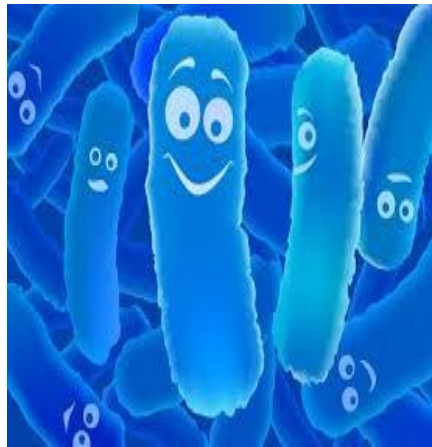
=> thuốc **chậm** đạt **nồng độ cao** trong máu.

3.1 Sự khác nhau về dược động học ở trẻ em so với người lớn

HẤP THU

Đường tiêu hóa

Hệ enzyme phân hủy thuốc ở trẻ dưới 6 tháng chưa hoàn chỉnh



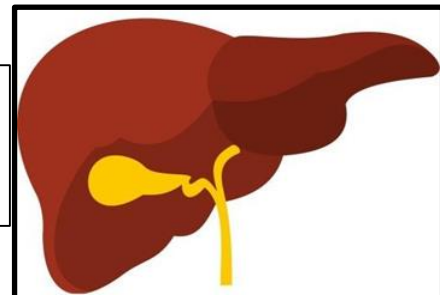
Nhu động ruột của trẻ nhỏ mạnh hơn người lớn

⇒ Giảm thời gian lưu của thuốc tại ruột

⇒ Khả năng hấp thu thuốc có tác dụng kéo dài bị ảnh hưởng.

Ví dụ: Theodur (Theophyllin có tác dụng kéo dài) có $F=50\%$ ở trẻ dưới 1 tuổi, trong khi người lớn $F=80\%$

Lượng acid mật thấp làm giảm hấp thu của các thuốc tan trong mỡ



3.1 Sự khác nhau về dược động học ở trẻ em so với người lớn

HẤP THU

Đường tiêm: Hệ cơ bắp ở trẻ em còn nhỏ và chưa được tưới máu đầy đủ => sự hấp thu thuốc thất thường, gây đau => hạn chế tiêm bắp.

- Đường đưa thuốc được khuyến khích cho lứa tuổi này là **tiêm tĩnh mạch**.

Đường qua Da: Tăng độc tính ?



Đường nhỏ mắt, nhỏ mũi

- Hấp thu tốt hơn ở người lớn và gây ra tác dụng có hại.



3.1 Sự khác nhau về dược động học ở trẻ em so với người lớn

PHÂN BỐ

Lượng nước và mỡ dự trữ thay đổi \Rightarrow Thể tích phân bố thay đổi $\Rightarrow t_{1/2}$ thay đổi \rightarrow hiệu chỉnh khoảng cách giữa các liều thuốc

Lượng Albumin huyết tương thấp \Rightarrow tăng nồng độ thuốc tự do trong máu.

Vd: Phenytoin có tỷ lệ liên kết protein là 95% ở người lớn trong khi ở trẻ sơ sinh chỉ là 70- 85%.

3.1 Sự khác nhau về dược động học ở trẻ em so với người lớn

CHUYỂN HÓA

Sự chuyển hóa thuốc là sự khác biệt **phức tạp nhất** giữa trẻ em và người lớn.

Gan, thận chức năng của trẻ chưa phát triển toàn diện $\Rightarrow t_{1/2} \text{ (trẻ)} > t_{1/2} \text{ (người lớn)}$

Hệ enzym chuyển hóa thuốc chưa đầy đủ cả về chức năng và số lượng \Rightarrow tốc độ chuyển hóa thuốc yếu hơn so với người lớn $\Rightarrow t_{1/2}$ dài hơn

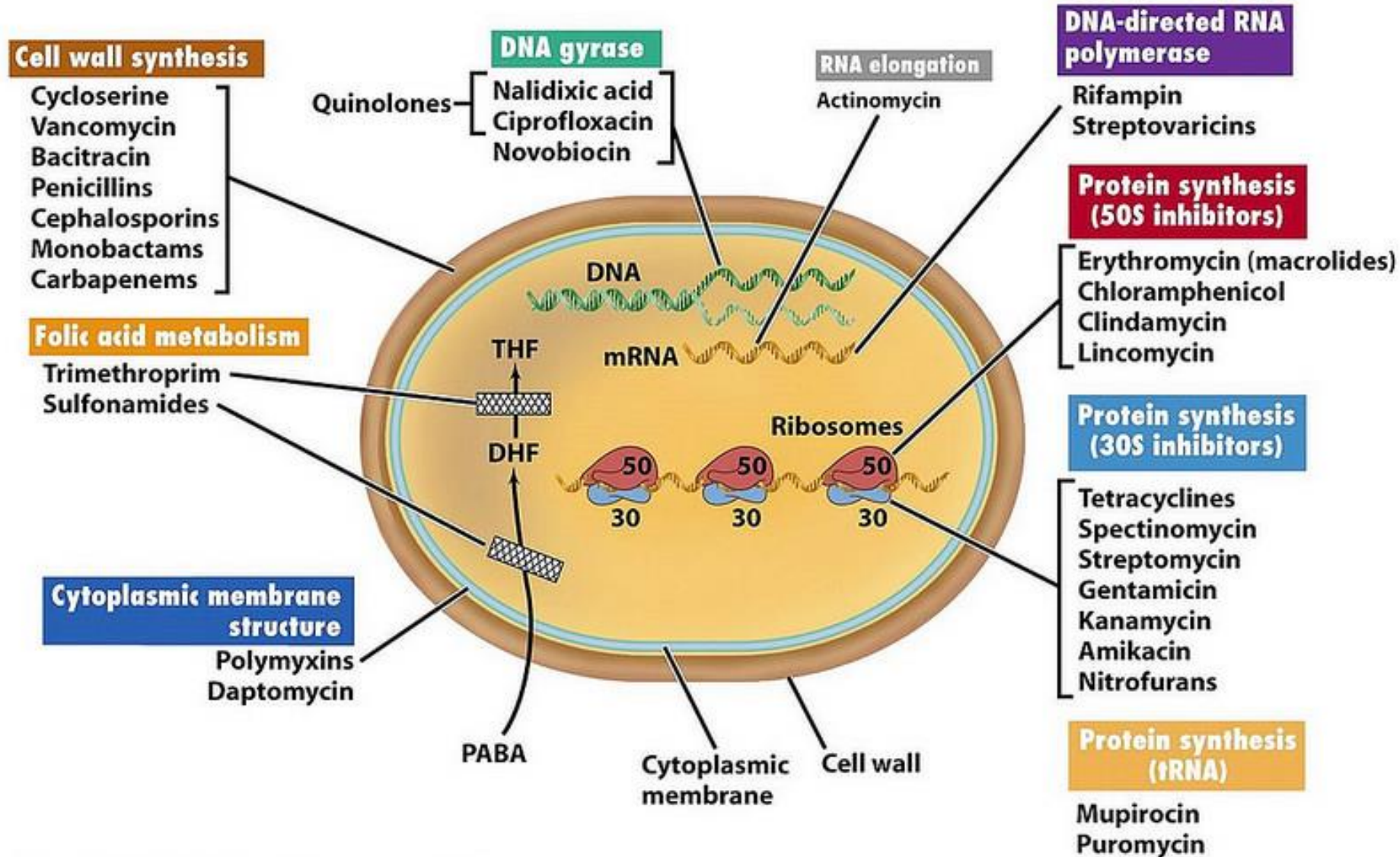
Thuốc	Trẻ sơ sinh đủ tháng	Người lớn.
Amoxicilin	4h	1h
Amikacin	6h	2h
Acid nalidixic	6h	2h
Aminoglycosid	12h	4h

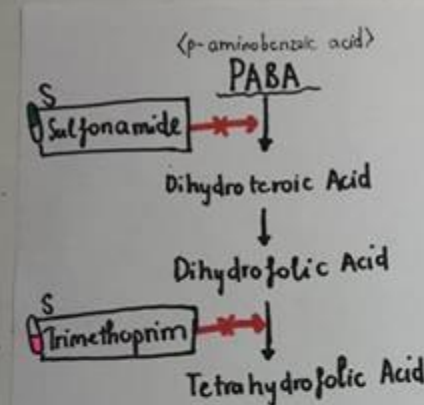
3.1 Sự khác nhau về dược động học ở trẻ em so với người lớn

THẢI TRỪ

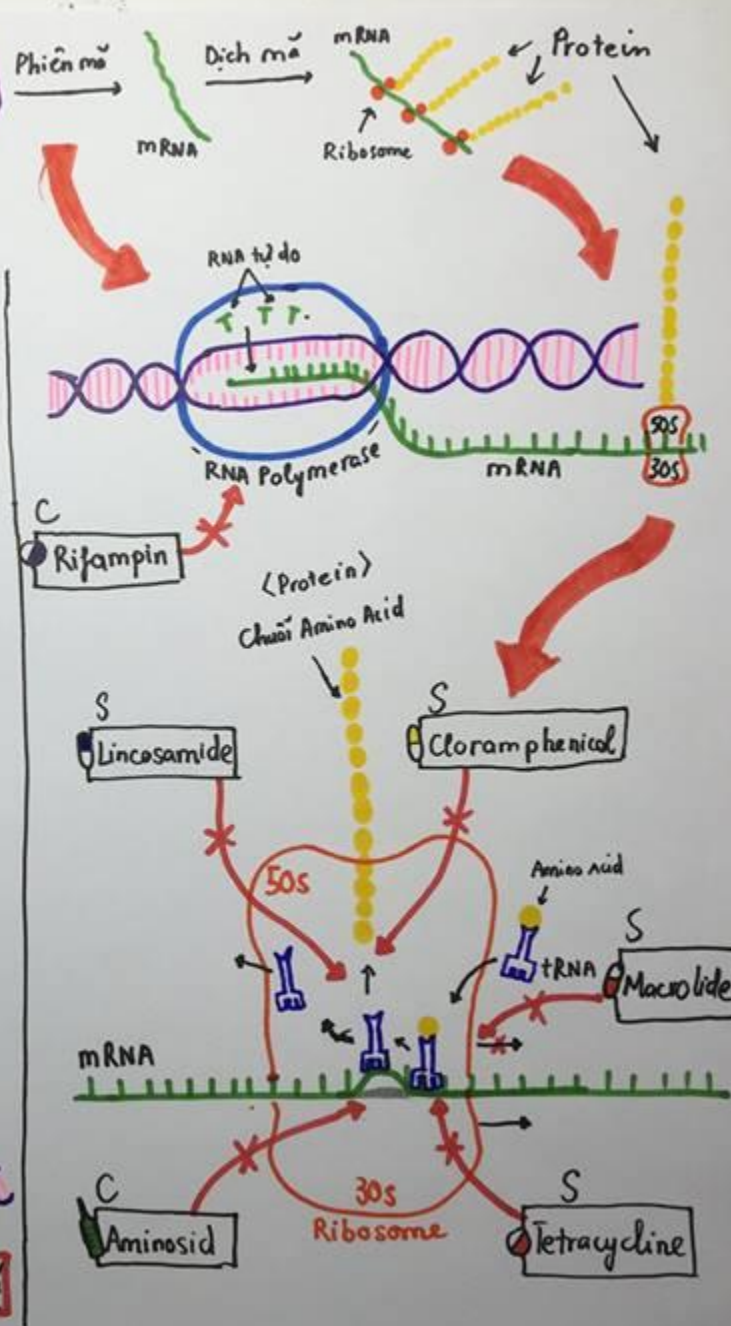
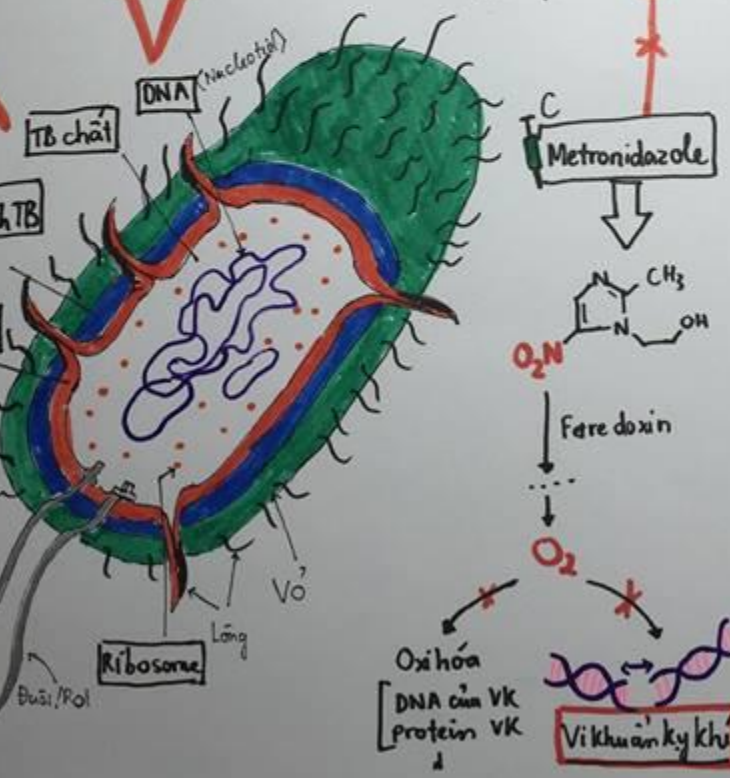
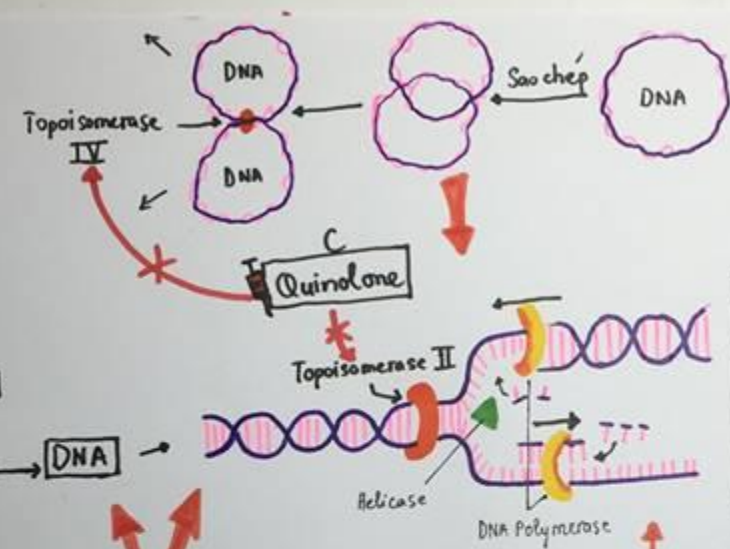
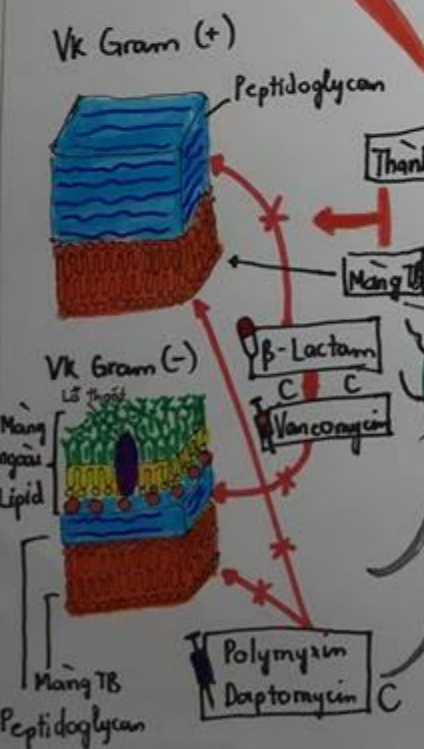
- Chức năng thận chưa phát triển toàn diện => Sự thanh thải qua thận kém => $\uparrow t_{1/2}$
=> **tăng khoảng cách đưa thuốc**
- Tốc độ lọc cầu thận của trẻ đạt được như ở người lớn khi trẻ khoảng 2 tuổi
- Sự bài tiết qua thận ở trẻ sinh non chậm hơn so với trẻ sinh đủ tháng

4. Phân loại kháng sinh theo cơ chế tác dụng





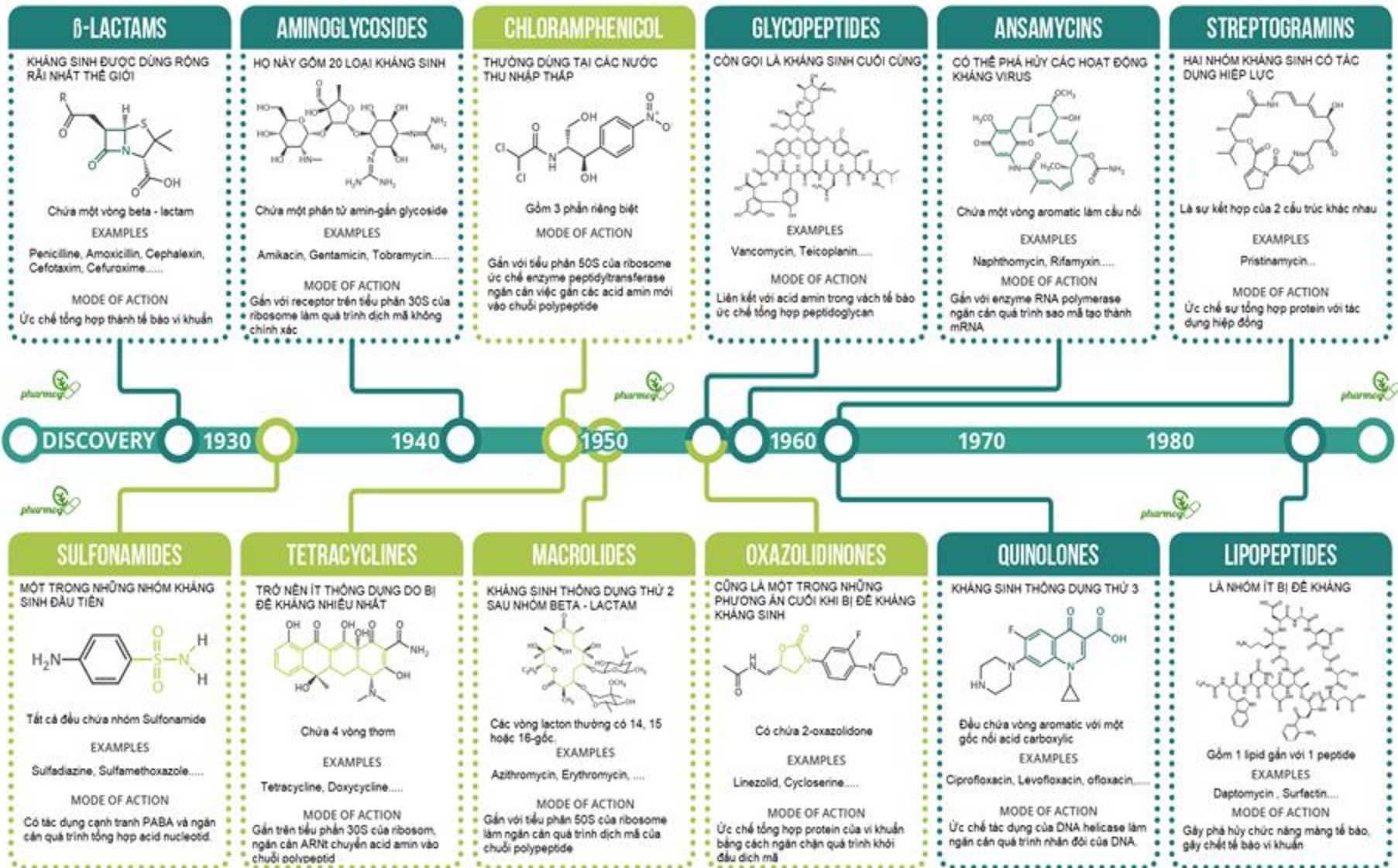
S: Kim khuẩn
 C: Diệt khuẩn



TỔNG HỢP CÁC NHÓM KHÁNG SINH - TỔNG QUÁT NHẤT

Key: ● NHÓM CÁC KHÁNG SINH KIM KHUẨN

● NHÓM CÁC KHÁNG SINH DIỆT KHUẨN



Beta Lactams

Penicillins

PCN

Penicillin G
Benzathine PCN
VK PCN (PO)

Amino-PCN

Amp +/-
Sulb (IV) #
Amox +/-
Clav (PO) #

Anti-Staph

Oxacillin (IV)
Nafcillin (IV)
Dicloxacillin (PO)

Anti-Pseud

Pip +/- Tazo ^ #
Tic +/- Clav ^ #
(not available)

Cephalosporins

1. Cephalexin
Cefazolin
2. Cefuroxime
3. Ceftriaxone
Ceftazidime ^
4. Cefepime ^
5. Ceftaroline
(Like CTX+MRSA)

Extended GNR

Ceftol-Tazo * ^ ~
Ceftaz-Avi * ^ ~

Increasing gram neg coverage

Monobactam

Aztreonam ^

- Aerobic Gram neg
- Pseudomonas
- Bad 4 gram pos
- Bad 4 anaerobes

KEY

* ESBL

^ Pseudomonas

~ Carbapenem-R

Anaerobes

Carbapenems

Imipenem * ^ #

Meropenem * ^ #
+/- vaborbactam ~

Doripenem * ^ #

[Ertapenem] * #

- No pseudomonas
- 1x daily dosing

D. Serota 2018

PENICILLINS

PENICILLINS TỰ NHIÊN

- + Penicillin G (Benzathine penicilline) (G- gastric-tiêm)
- + Penicillin V (~~Phenoxymethyl penicillin~~) cần liều x2 (V- vein – uống)
- Phế cầu nhạy penicillin. *S. pyogenes* vẫn nhạy cảm cao.
- **Não mô cầu có giảm nhạy cảm với penicillin, nhưng không đề kháng hoàn toàn. Sản xuất β -lactamase ở não mô cầu là cực kỳ hiếm. Lậu cầu đã đề kháng hoàn toàn.**

PENICILLINS KHÁNG TỤ CẦU - METHICILLINE

Các penicillin kháng tụ cầu (còn đợc gọi là penicillin kháng penicillinase) có phần công kênh trên mạch nhánh R của chúng ngăn cản các beta-lactamase do tụ cầu sinh ra gắn với kháng sinh.

Tuy nhiên hiện nay Methicilline không được dùng do độc tính với thận gây viêm cầu thận kẽ

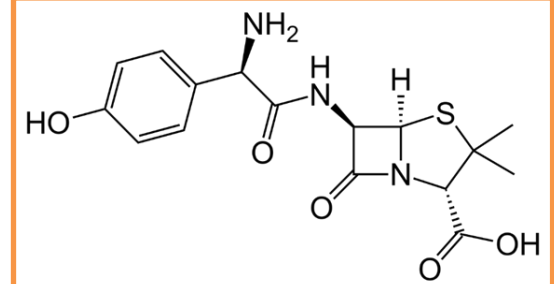
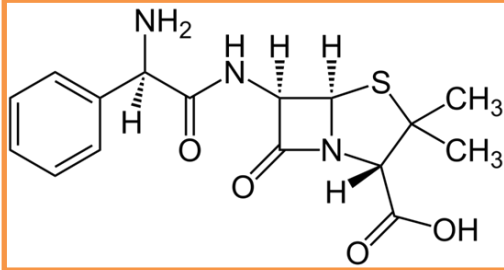
Thế hệ sau được dùng bao gồm Nafcillin, Oxacillin, Dcloxacillin

MSSA

t/2 ngắn => dùng nhiều lần=> viêm tĩnh mạch

Kháng sinh nhóm Penicillin

Penicilline 1928



Amino

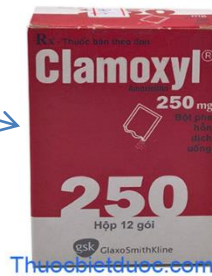
Amino+ OH

Amino penicilline

Ampicilline

Amoxcilline

Subactam
Acid clavulanic
Tazobactam



Thuocbietduoc.com

nhathuochem.com 0932176399

Ổn định vòng Beta-lactam

Augmentine
Unasyn

Methicilline

Hiện nay không
sử dụng

Oxacilline
Dicloxacilline

MSSA

VRSA



Vancomycin

MRSA



PENICILLINS

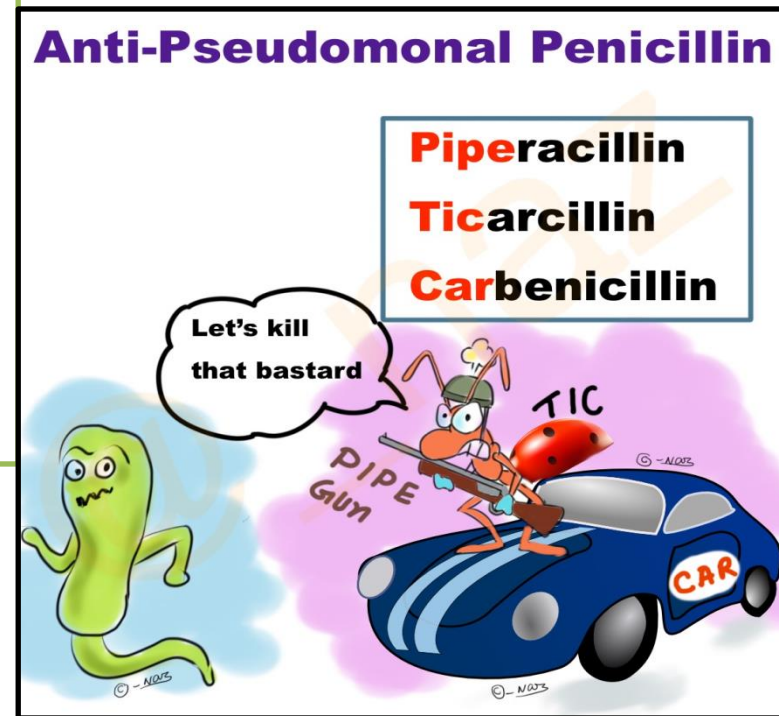
ANTIPSEUDOMONAS PENICILLIN

Các penicillin phổ rộng bao gồm **Piperacillin** và **Ticarcillin**. Các mạch nhánh của những chất này cho phép các thuốc này xâm nhập vào vi khuẩn gram âm mạnh hơn so với các Aminopenicillin.

Ngoài ra, nói chung các penicilin phổ mở rộng **bền hơn với sự phân hủy bởi các β lactamase tiết bởi gram âm** so với các Aminopenicillin, mặc dù chúng vẫn bị phân hủy với một vài trong số những enzym này. Do đó, so sánh với các Aminopenicillin, các Penicillin phổ mở rộng tác dụng lên trực khuẩn gram âm bao gồm nhiều chủng *P. aeruginosa*.

Piperacillin+ tozabactam=> **Zosyn** => Một trong những kháng sinh phổ rộng nhất hiện nay.

Ticarcillin+ acidclavunalic=> **Timentin**



Những lưu ý với nhóm Penicillins

Tóm lại, cần nhớ :

1. **Penicillin G** còn nhạy cảm với Liên cầu trong điều trị nhiễm trùng hô hấp ở trẻ em, đặc biệt là Liên cầu
2. **Oxacillin, Dicloxacillin** điều trị tụ cầu vàng kháng Penicillin (Trừ MRSA)
3. **Aminopenicillin** được dùng khá phổ biến trong điều trị nhiễm trùng hô hấp trên dưới do vi khuẩn gram (+) : Liên cầu, Phế cầu, tụ cầu, Gram(-) : HI...
4. **Antipseudomonas** phổ rộng nhất trên cả gram (+), gram (-) đặc biệt P.aeruginosa.

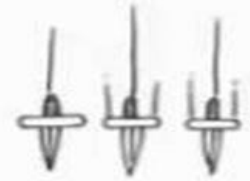
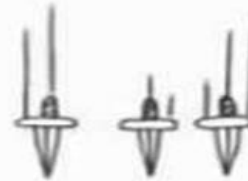


Đây là nhóm kháng sinh dễ gây dị ứng nhất, có thể gây tử vong trên bệnh nhi .

Cephalosporins

Bền vững trước rất nhiều các Betalactamase
Phổ rộng hơn nhiều so với Penicillin
Kháng sinh phổ biến nhất thế giới
Phân loại dựa trên phổ kháng khuẩn

FIRST GENERATION CEPHALOSPORINS



SECOND GENERATION CEPHALOSPORINS



THIRD GENERATION CEPHALOSPORINS



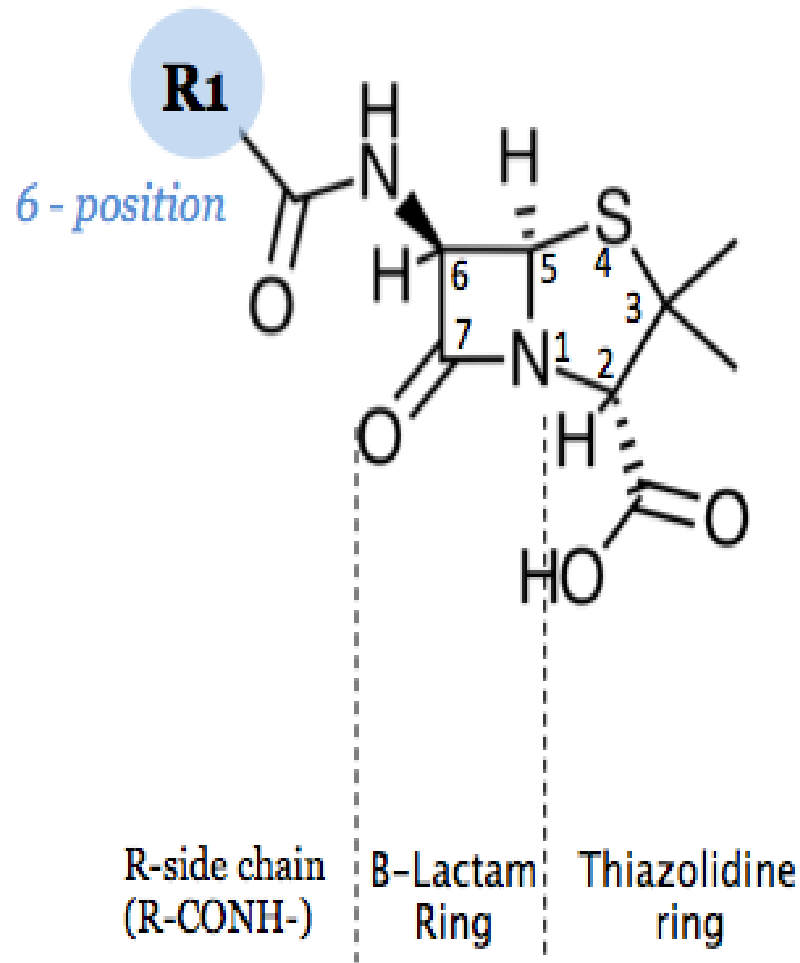
GRAM-NEGATIVES



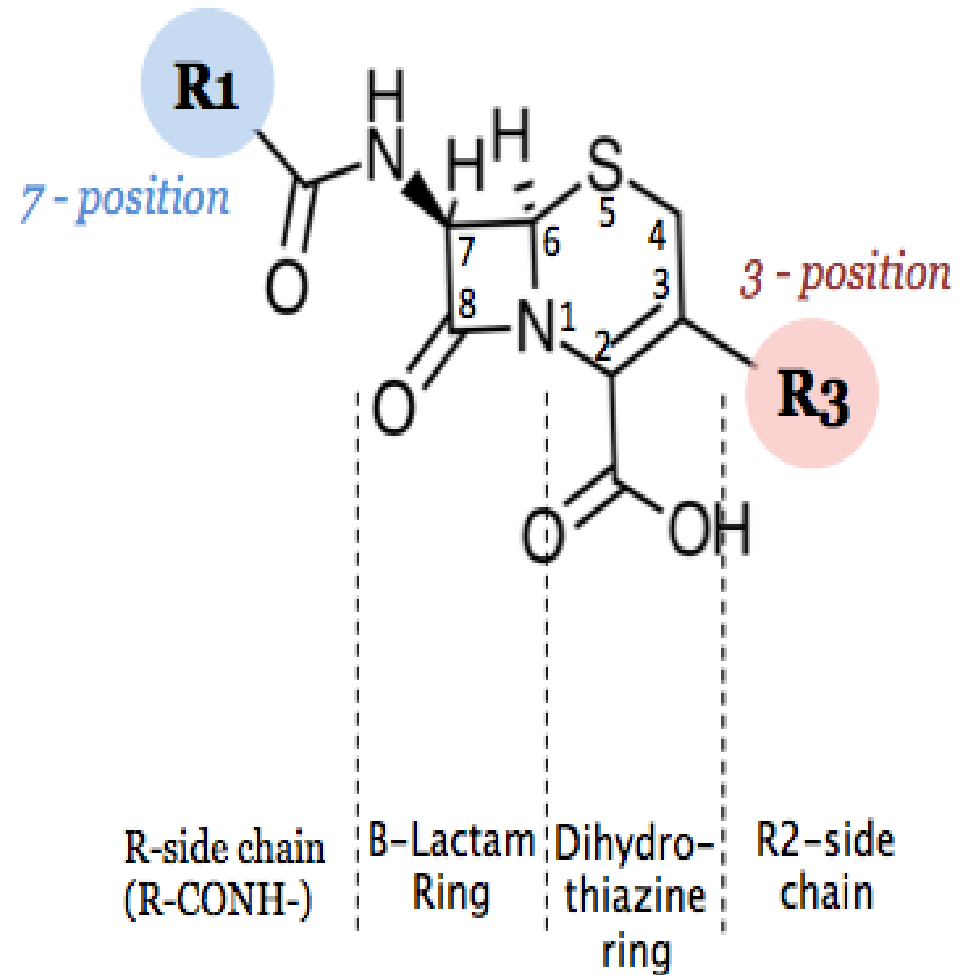
STREPTOCOCCUS
PNEUMONIAE
and other streptococci



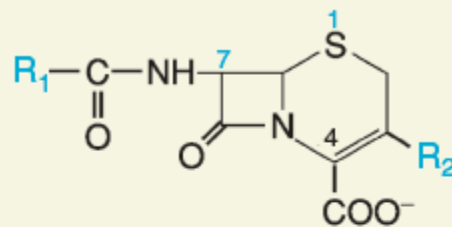
Staphylococcus aureus
GRAM-POSITIVES



Penicillins



Cephalosporins



Cephem Nucleus

COMPOUND	R ₁	R ₂	DOSAGE FORMS DOSAGE FOR SE AND $t_{1/2}$
<i>First generation</i> Cephalexin		-CH ₃	O: 1 g every 6 h $t_{1/2}$ = 0.9 h
<i>Second generation</i> Cefaclor		-Cl	O: 500 mg every $t_{1/2}$ = 0.7 h
<i>Third generation</i> Cefdinir		-CH=CH ₂	O: 300 mg every every 24 h $t_{1/2}$ = 1.7 h
<i>Antipseudomonal</i> Ceftazidime		-CH ₂ -	I: 2 g every 8 h $t_{1/2}$ = 1.8 h
<i>Anti-MRSA</i> Ceftaroline			I: 600 mg every $t_{1/2}$ = 2.6 h

*C, capsule; I, injection; O, oral suspension T, tablet.



Rocephin®
(Ceftriaxone for Injection USP)

1 gram

Single-Use Vials
For intramuscular or intravenous use.
Each vial contains ceftriaxone sodium powder equivalent to 1 gram ceftriaxone.

Rx only

1 gram/15 mL Vial
10 Vials



Các cephalosporin là nhóm kháng sinh được dùng nhiều nhất trên lâm sàng đặc biệt trong nhiễm trùng hô hấp ở trẻ em. Phổ tác động của chúng thay đổi qua từng thế hệ, vì vậy câu hỏi đặt ra là :

6th Cephalosporin có tiếp tục được ra đời hay không?



Clinically Relevant Antimicrobial Activity of Cephalosporin Generations

Generation	Gram +	Gram -	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Anaerobes
First	+++	+	0	0/+
Second	++	++	0	++ (cephamycins only)
Third	+	+++	+++ (ceftazidime only)	0/+
Fourth	++	+++	+++	0/+
"Fifth"	++++ (including MRSA)	+++	0	0/+

No current cephalosporins are active against enterococci, *Listeria*, or atypical bacteria; only one is active against methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)

HOW TO REMEMBER CEPHALOSPORINS!

1st-Generation

"all "cefa-" except cefradine, and cefaclor (2nd gen.)"

Cefadroxil - Cefalexin - Cefazolin - Cefradine

2nd-Generation

"Furry fox face tanned by a pro!"

Cefuroxime - Cefoxitin - Cefaclor - Cefotetan - Cefprozil

3rd-Generation

"Me": Cefotaxime - Cefixime - Cefpodoxime - Ceftazidime

"Dinner for One": cefdinir - ceftriaxone - cefoperazone

4th-Generation

Identified with "pi" + "me": Cefepime - Cefpirome

5th-Generation

"ceft-l": Ceftobiprole - Ceftolozane - Ceftaroline

Những lưu ý với nhóm Cephalosporins

- Cepha 4=3+1 ???
- Cepha 5= 4+ MRSA (Ceftaroline)
- Cepha3 :+ Ceftazidime và cefoperazone diệt được *Pseudomonas*
 - + Mạnh với liên cầu do đó cefixim là thuốc uống hay kê điều trị viêm họng, mũi xoang mặc dù nó là kháng sinh ưu thế trên gram(-).
 - + Tuy nhiên Cefixim yếu với phế cầu

Cepha 3 và Streptococcus pneumonia

- Ceftriaxone và cefotaxime là 2 kháng sinh rất mạnh để diệt những chủng Strep pneumoniae đề kháng penicillin và được khuyến cáo để điều trị những trường hợp nhiễm trùng nặng có thể gây ra bởi những con này
- Có 3 kháng sinh cepha 3 đường uống là cefixime, cefpodoxime, và cefdinir, **thì cefixime thì tác dụng rất yếu lên phế cầu**. 2 thuốc còn lại có thể được sử dụng để điều trị phế cầu

Về mặt nguyên tắc: hoàn toàn có thể sử dụng 3 kháng sinh cepha 3 để điều trị viêm mũi xoang, viêm tai giữa, viêm phế quản phổi. Nhưng không nên chọn Cefixime, vì nó yếu trên phế cầu

Carbapenem

- Kháng sinh mạnh nhất loài người từng phát minh .
- Chỉ sử dụng khi thất bại với tất cả kháng sinh khác
- Không diệt được MRSA
- Hay kết hợp với Vancomycin
- Gồm Meropenem, Imipenem /cilastatin (Tienam), Doripenem. Ngoài ra Ertapenem tác dụng ít trên vsv

NHÓM GLYCOPEPTIDES

- Nhóm kháng sinh glycopeptide là các peptide gắn với các gốc đường. **Vancomycin** và **Telavancin** là hai thuốc thuộc nhóm này. Glycopeptide dạng nguyên vẹn được hấp thu kém ở đường tiêu hóa, do đó, các thuốc này phải được tiêm tĩnh mạch để điều trị các bệnh nhiễm trùng.
- Tác dụng chống lại gần như tất cả các loại tụ cầu và liên cầu, bao gồm cả tụ cầu vàng kháng methicillin và chủng phế cầu kháng penicilin.
- Vancomycin là kháng sinh thường được sử dụng nhất của nhóm này
- **Tóm lại**, nhóm kháng sinh glycoglycosid có tác dụng diệt khuẩn mạnh trên vi khuẩn hiếu khí và kỵ khí Gram dương. Mặc dù hiện tượng đề kháng kháng sinh đang tăng cao, nhưng nhóm kháng sinh này vẫn sẽ là chìa khóa trong phác đồ điều trị hiện nay cũng như trong nhiều năm tới.

VANCOMYCIN



- **Chỉ diệt Gram dương thôi** → ít dùng trong khoa thận và khoa tiêu hóa
- Hấp thu kém qua đường tiêu hóa – trên lâm sàng đa số dùng đường truyền tĩnh mạch → điều trị nhiễm khuẩn trong lòng tiêu hóa nhất là ruột già
- **Chỉ định:**
 1. MRSA
 2. Viêm ruột giả mạc (những người sử dụng kháng sinh phổ rộng quá nhiều qua đường ruột gây diệt hết các khuẩn chí ở ruột gây vi khuẩn có hại bùng lên gây hại) các tác nhân này là kỵ khí clostridium difficile. Bệnh nhân biểu hiện tiêu chảy dữ dội, đau bụng, sốt,... điều trị bằng Vancomycin đường uống
 3. Enterococcus cũng dùng vancomycin để điều trị. Đây là cầu khuẩn gram dương gây viêm nội tâm mạc (staphylococcus cũng gây viêm nội tâm mạc và vancomycin cũng diệt được con này → vancomycin là kháng sinh tuyệt vời để điều trị viêm nội tâm mạc)

VANCOMYCIN



- So sánh sức mạnh của Oxacilline (nhóm Methicilline) với Vancomycin

Những con tụ cầu vàng nhạy cảm với Methicilline gọi là MSSA (Methicilline Sensitive S.Aureus)

→ **Nhớ câu:** Đối với Gram dương nhạy cảm (Strep, Staphy) thì beta-lactam vẫn là mạnh nhất

- Đứng trên lâm sàng làm sao biết khuẩn đó nhạy cảm MSSA hay MRSA?

Nhiễm tụ cầu vàng ở cộng đồng: → nghĩ nhiều nhạy cảm MSSA

Nhiễm tụ cầu vàng ở bệnh viện: → nghĩ nhiều nhạy cảm MRSA

Một vết thương điều trị tái phát nhiều lần: → nghĩ nhiều nhạy cảm MRSA

- **Kinh nghiệm:**

Nhiễm tụ cầu vàng ở bệnh viện: chắc chắn là MRSA, điều trị Vancomycin

Nhiễm tụ cầu vàng ở cộng đồng: nếu nặng là MRSA điều trị Vancomycin, nhẹ có thể nghĩ MSSA điều trị oxacilline

Daptomycin



- Daptomycin là một kháng sinh có một vòng lypopeptid đã được phê duyệt sử dụng ở Mỹ từ năm 2003 (Hiện tại VN chưa có). Phần lipid của phân tử thuốc đâm qua màng tế bào chất của vi khuẩn, tạo thành một kênh ion dẫn điện, làm cho các ion trong vi khuẩn thoát ra ngoài dẫn đến sự phá hủy của vi khuẩn.
- Daptomycin có tác dụng chống lại rất nhiều vi khuẩn Gram dương, bao gồm cả nhiều chủng kháng thuốc quan trọng như MRSA, phế cầu kháng penicillin, và cả enterococci kháng lại vancomycin.
- Daptomycin không có tác dụng trên các vi khuẩn Gram âm vì nó không thể xâm nhập qua màng ngoài của vi khuẩn Gram âm để tiếp xúc với màng sinh chất.
- Nhược điểm của Daptomycin là không có tác dụng trên phổi và không được chỉ định cho điều trị viêm phổi. Kháng sinh này mới được làm nghiên cứu với tác dụng trên nhiễm khuẩn da và mô mềm. Dạng đường dùng uống thì không có sẵn.

Aminoglycosid

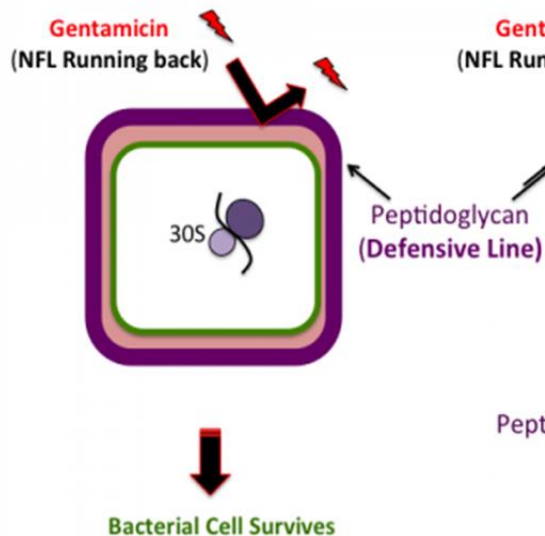
- Các aminoglycosid là một trong các loại thuốc kháng sinh lâu đời nhất, bắt đầu từ khi phân lập streptomycin từ vi khuẩn *Streptomyces griseus* vào năm 1944.



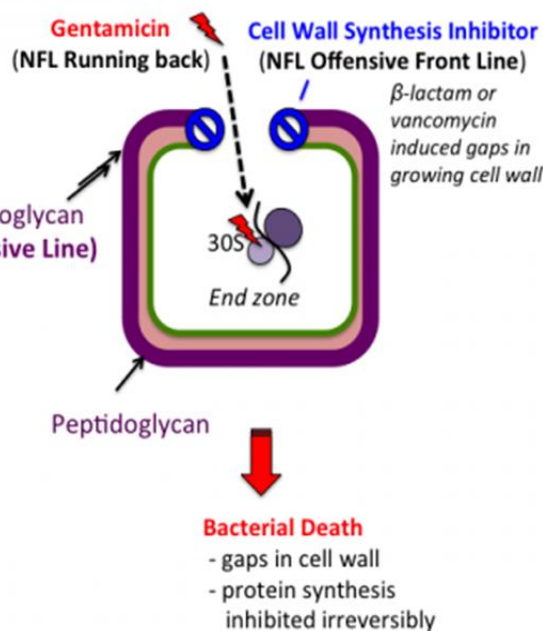
Aminoglycosid

- Không hấp thu qua đường tiêu hóa nên dùng theo đường tiêm
Gentamicin được dùng phổ biến nhất, có tác dụng trên cả gram (-) hiếu khí và gram(+)
- Có tác dụng hiệp đồng với các thuốc tác dụng trên vách tế bào : Phối hợp với Bata lactam trong điều trị gram (+) hiếu khí.
- Độc tính cao với thận và tai nên khuyến cáo điều trị trong vòng 5 ngày.

Aminoglycoside Monotherapy



Synergistic Drug Combination



Nhóm kháng sinh MLSK-OP

- **MLSK-OP** bao gồm các nhóm: **M**acrolide, **L**incosamide, **S**treptogramin, **K**etolide, **O**xazolidinone và **P**henicol.
- Nhóm kháng sinh này dù có cấu trúc hóa học khác nhau nhưng đều ức chế tổng hợp protein bằng cách liên kết với tiểu đơn vị ribosome 50S của vi khuẩn, gần peptidyl transferase.

MACROLIDE



Erythromycin

- Macrolide đầu tiên
- Thua β -lactam trong điều trị liên cầu, chỉ sử dụng khi bệnh nhân dị ứng β -lactam
- Ít độc

Clarithromycin

- Tác động trên Staph, Steph mạnh hơn Ery
- Thải trừ qua thận nên ưu tiên dùng trong nhiễm khuẩn tiết niệu

Azithromycin

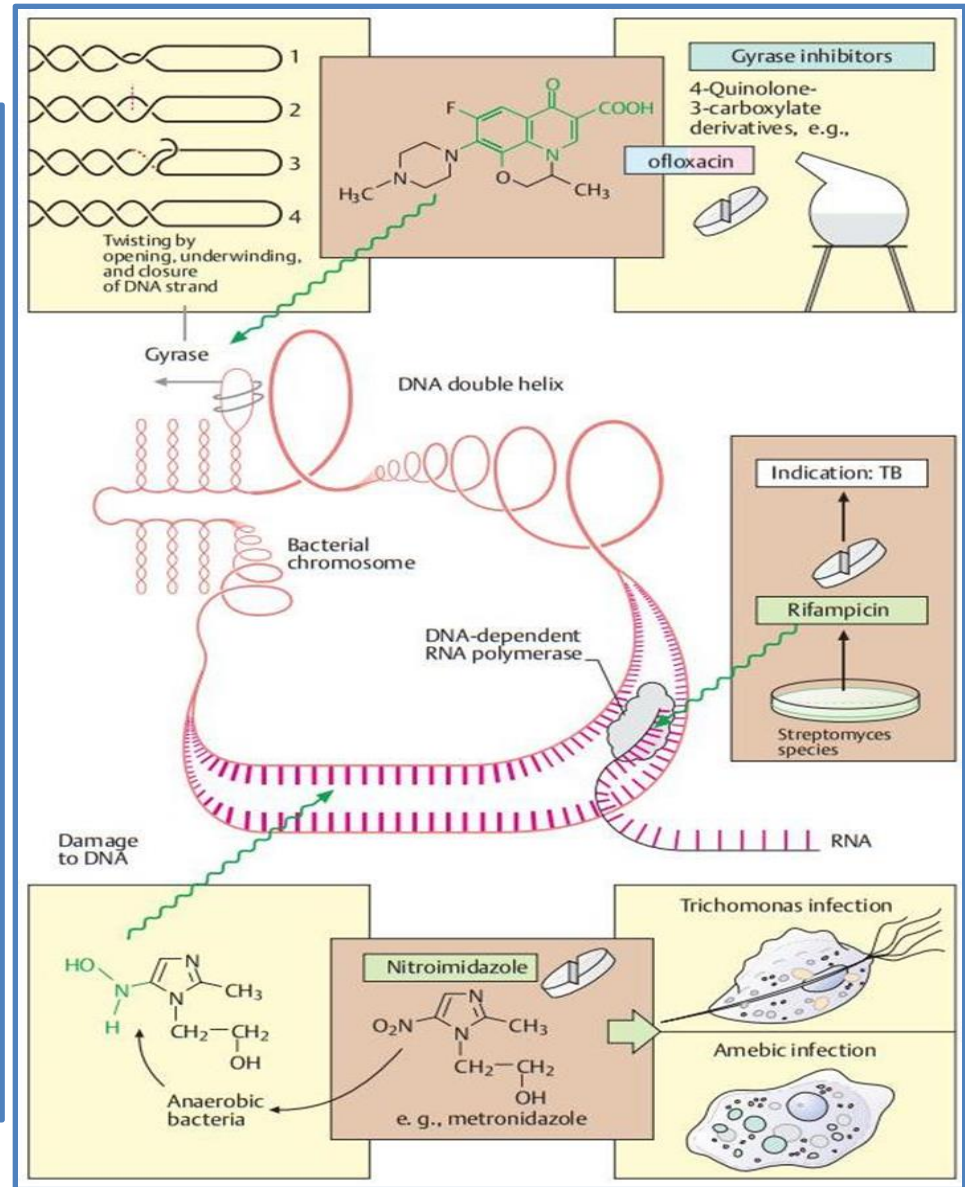
- Thuốc đạt nồng độ trong tế bào cao hơn trong huyết tương \Rightarrow vi khuẩn không điển hình
- Tác dụng mạnh trên HI, Mycoplasma, M.catarrhalis

Telithromycin là một thuốc thuộc nhóm thuốc kháng sinh mới gọi là nhóm ketolide có liên quan cấu trúc với các macrolid. Nó đáng chú ý vì tác dụng vượt trội của nó trên *S. pneumoniae*

Nhóm Quinolon

Cơ chế: Ức chế ADN gyrase và topoisomerase IV, do đó ngăn cản sự tổng hợp ADN của vi khuẩn.

Ngoài ra còn tác dụng cả trên ARNm nên **ức chế tổng hợp protein vi khuẩn.**



QUINOLON VÀ CÁC THỂ HỆ

Nhóm quinolon có hoạt động tốt với *Streptococcus pneumoniae* và đặc biệt hiệu quả với các nhiễm trùng do các chủng kháng penicilin của chính vi khuẩn này

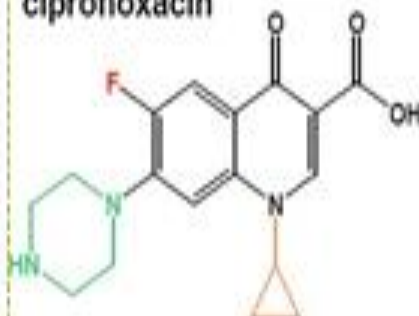
Thế hệ	Tính chất
Thế hệ 1: Acid nalidixic, a. oxolinic, cinoxacin...	Phổ hẹp, không đạt đủ nồng độ/máu nên chỉ có tác dụng trên khuẩn Gr (-) đường tiết niệu và đường tiêu hóa. Hoạt tính yếu, dễ đề kháng và đề kháng cao → Ít sử dụng tại VN.
Thế hệ 2: Ciprofloxacin, ofloxacin, norfloxacin...	Ức chế cả ADN gyrase và topoisomerase IV → hoạt tính gấp 10-30 lần. Mở rộng phổ qua Gr (+). Tác dụng trên VK ko điển hình và <i>Pseudomonas</i> .
Thế hệ thứ 3: Levofloxacin, balofloxacin, grepafloxacin...	Tăng tác động trên Gr (+). Có tác dụng tốt trên liên cầu, phế cầu vì thế có thể sử dụng trên nhiễm trùng đường hô hấp. → thế hệ 3, 4 còn gọi là Quinolon hô hấp.
Thế hệ thứ 4: Moxifloxacin	Như levofloxacin, nhưng tăng tác động trên VK kỵ khí hơn. Không tác động trên <i>P. aeruginosa</i> .

PHÁT TRIỂN NHÓM KHÁNG SINH FLUOROQUINOLON

1980 1990 2000

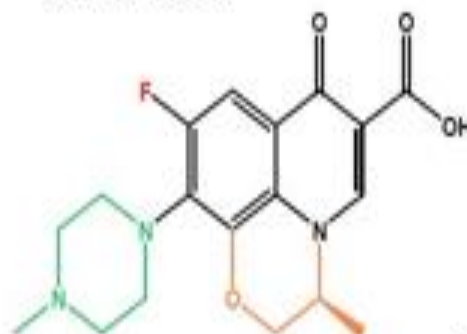
Ciprofloxacin
mạnh nhất trên Gr
(-), bù lại ít tác
dụng hơn trên
Chlamydia

ciprofloxacin



substituents contributing
to increase in potency

levofloxacin

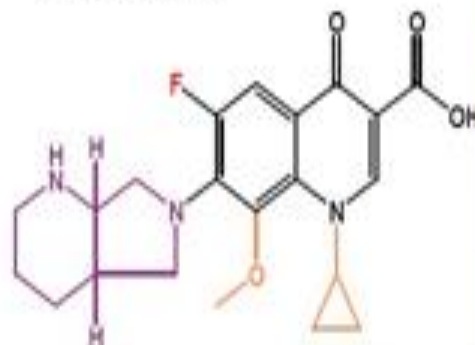


Do tăng tác dụng trên Gr (+),
levofloxacin và moxifloxacin được
dùng trong nhiễm khuẩn hô hấp →
được gọi là FQ hô hấp

Gram(-)

Gram(+)
VK yếm khí

moxifloxacin



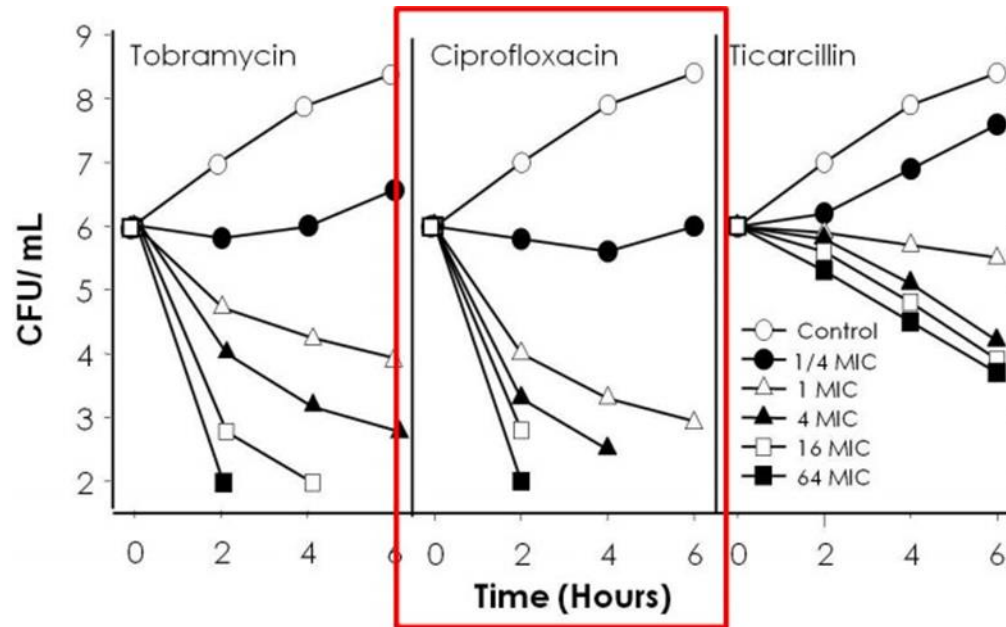
Moxifloxacin tăng
tác dụng trên VK
kị khí, nhưng
không tác dụng
trên *Pseudomonas*

Lưu ý với nhóm Quinolon

- Levofloxacin liều 750mg/ngày được ưa chuộng hơn ciprofloxacin trong điều trị nhiễm trùng nặng do *Pseudomonas aeruginosa*.
- Tất cả các FQ đều có tác dụng tương đương nhau trong dự phòng não mô cầu.
- Levofloxacin và moxifloxacin là kháng sinh lý tưởng trong chuyển đổi đường tiêm sang đường uống.
- Ciprofloxacin có hoạt tính yếu trên tụ cầu, và sử dụng ciprofloxacin làm gia tăng nhanh tình trạng tụ cầu kháng ciprofloxacin.
- FQ hô hấp phối hợp với β -lactam trong điều trị viêm phổi cộng đồng (CAP) hoặc viêm phổi bệnh viện (HAP).

Liên quan PK/PD

Đặc tính diệt khuẩn phụ thuộc vào nồng độ
Có tác dụng hậu kháng sinh kéo dài



Liên quan giữa mật độ vi khuẩn với thời gian ở các mức MIC khác nhau
(Bộ Y tế - Hướng dẫn sử dụng kháng sinh 2015)

LINEZOLID

Linezolid là thuốc gần đây đã được phê duyệt thuốc nhỏ kháng sinh oxazolidinone. Bằng cách liên kết các tiểu đơn vị 50S của ribosom vi khuẩn, nó ngăn chặn quá trình liên kết của các tiểu đơn vị này với tiểu đơn vị 30S, nhằm làm mất sự lắp ráp ribosome



Linezolid có tác dụng tuyệt vời chống lại hầu hết các vi khuẩn Gram dương hiếu khí, bao gồm cả tụ cầu kháng methicillin, *S. pneumonia* kháng penicillin, và enterococci kháng vancomycin. Nó cũng có tác dụng in vitro chống lại một số vi khuẩn gram âm hiếu khí, vi khuẩn kỵ khí và vi khuẩn không điển hình, nhưng hiện không được sử dụng để điều trị các nhiễm khuẩn do các vi sinh vật này. Linezolid có sẵn ở dạng uống và tiêm tĩnh mạch và đạt nồng độ cao trong huyết thanh tương tự khi dùng cả 2 dạng này.

TÓM TẮT

MRSA

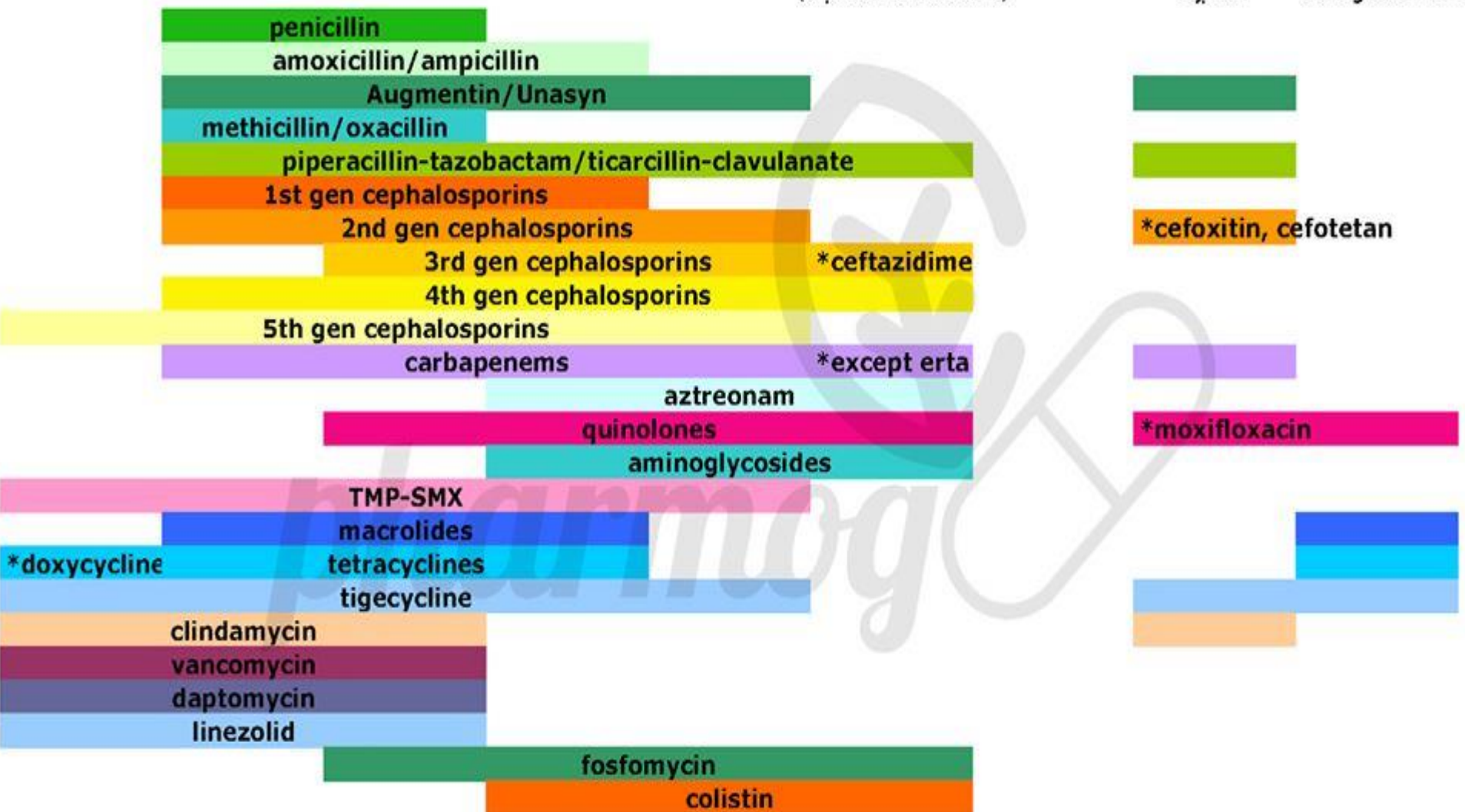
VI KHUẨN GRAM DƯƠNG

VI KHUẨN GRAM ÂM

Pseudomonas
(trực khuẩn mũ xanh)

Vi khuẩn
kỵ khí

Vi khuẩn
không điển hình



III. NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG KHÁNG SINH CHO TRẺ EM

TÁC NHÂN VI KHUẨN THƯỜNG GẶP GÂY NHIỄM KHUẨN HÔ HẤP

Nhiễm khuẩn trên cơ hoành,
nghĩ ngay đến Gram (+)
Viêm họng, tai, mũi xong,
phổi.



Nhiễm khuẩn dưới cơ hoành,
nghĩ ngay đến Gram (-)
Viêm đường niệu, viêm ruột...





Viêm mũi xoang , tai

Viêm phế quản phổi

Viêm họng

- Streptococcus pyogenes
- Liên cầu tan huyết beta nhóm A

- Phế cầu
Streptococcus pneumonia
- HI (gram -)
- Moraxella catarrhalis (gram -)

- Vi khuẩn không điển hình :
Mycoplasma...
- Pseudomonas
- Klebsiella pneumonia

III. NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG KHÁNG SINH CHO TRẺ EM

1. Nguyên tắc chung sử dụng kháng sinh

01

Chỉ dùng khi bị nhiễm trùng

02

Phải sử dụng đúng liều lượng đúng thời gian của liệu trình

03

Chỉ phối hợp kháng sinh khi thật cần thiết

04

Chọn kháng sinh phù hợp

- Hiệu lực cao với vi khuẩn gây bệnh
- Ít gây tai biến và độc tính thấp
- Rẻ tiền, dễ kiếm

05

Biết vận dụng được động học trong sử dụng thuốc

06

Lựa chọn đường dùng kháng sinh hợp lý

- Uống
- Tiêm bắp
- Tiêm tĩnh mạch
- ...

07

Biết sử dụng kháng sinh dự phòng hợp lý

III. NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG KHÁNG SINH CHO TRẺ EM

2. NGUYÊN TẮC SỬ DỤNG KHÁNG SINH CHO TRẺ EM

Liều dùng

- Tính theo trọng lượng cơ thể đơn vị mg/kg
- Theo tuổi
- Theo diện tích bề mặt cơ thể
- **Liều lượng ước lượng cho bệnh nhi = Diện tích bề mặt cơ thể (m²) x liều người lớn/1,8**






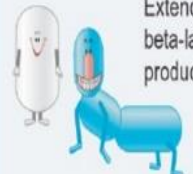
Cách dùng

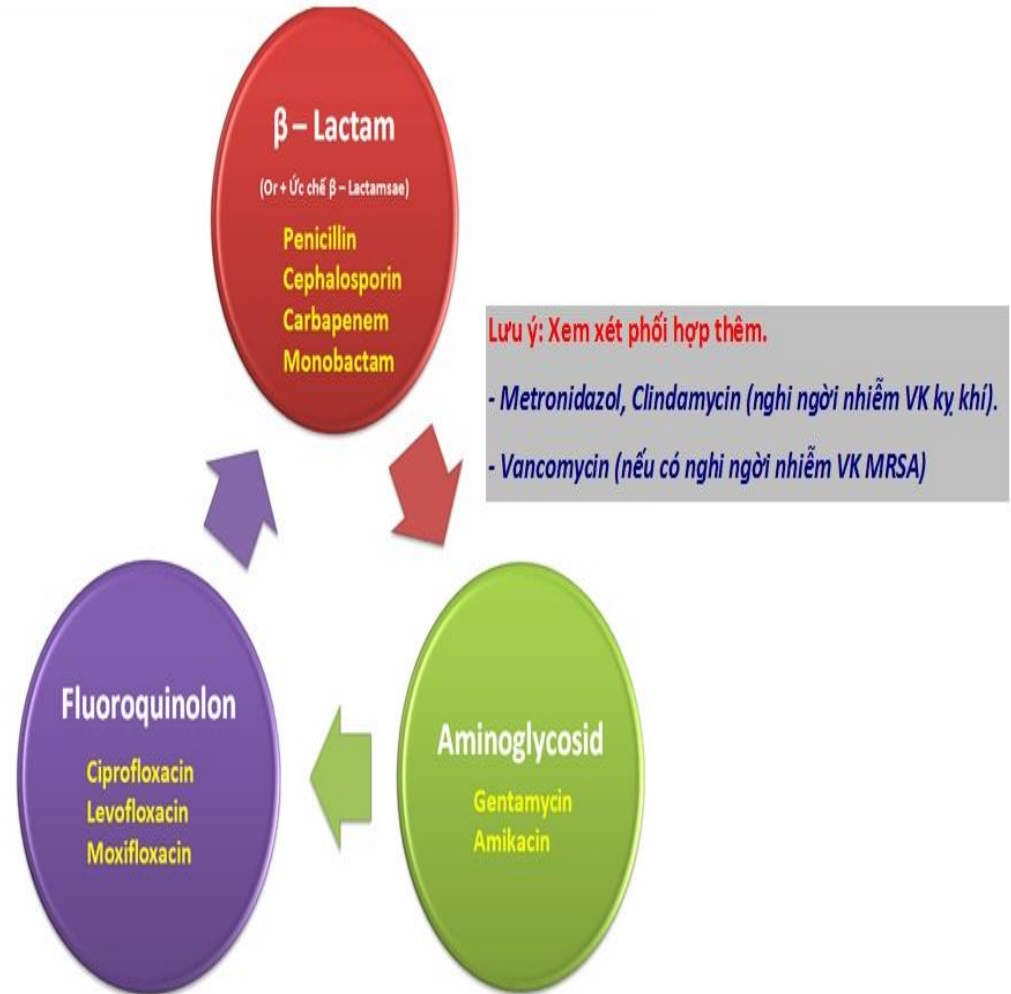
- Trong mọi trường hợp nên **tránh tiêm bắp thịt.**
- Khi dùng thuốc dài ngày nên dùng thuốc không có đường.
- Với các thuốc nước có thể tích dưới 5ml cần phải có bơm hút chia thể tích
- Để thuốc xát tã tay trẻ em
- Tránh cho thuốc vào bình sữa của trẻ
- Cần bố trí giờ dùng thuốc cho trẻ em để tránh giờ ngủ, giờ đi học,...

Một số loại kháng sinh chống chỉ định cho trẻ em

STT	Nhóm thuốc	Tác hại	Đối tượng
1	Nhóm Aminoglycoside	Gây độc thận, thính giác dẫn đến điếc	Trẻ sơ sinh
2	Nhóm Phenicol	Ức chế tủy xương, viêm thần kinh thị giác và nguy hiểm hơn là gây “ hội chứng xanh xám ”	Trẻ sơ sinh và trẻ mới đẻ (dưới 6 tháng)
3	Nhóm Licosamide	Gây viêm đại tràng giả mạc	Trẻ em dưới 2 tuổi
4	Nhóm Tetracycline	Gây biến màu răng vĩnh viễn (vàng, xám, nâu), loạn sản men răng , ức chế sự phát triển xương	Trẻ em dưới 8 tuổi.
5	Nhóm Quinolone	Tác động lên sự phát triển sụn tiếp hợp, hậu quả dẫn đến trẻ em bị lùn	Trẻ em dưới 16 tuổi.
6	Nhóm Sulfamide	Gây buồn nôn, nôn, tiêu chảy, rối loạn hệ thống tạo máu, dị ứng, nguy cơ gây sỏi. Ngoài ra còn gây tiểu đường ở trẻ	Trẻ sơ sinh.

PHỐI HỢP KHÁNG SINH

Gram-positive Pathogens	Gram-negative Pathogens
 <p>Penicillin-resistant <i>Streptococcus pneumoniae</i> (PRSP)</p>	 <p>Carbapenem-resistant <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>
 <p>Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) (also referred to as ORSA— oxacillin-resistant <i>S. aureus</i>)</p>	 <p>Carbapenem-resistant <i>Acinetobacter</i> spp.</p>
 <p>Vancomycin-resistant enterococci (VRE)</p>	 <p>Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)– producing bacteria</p>



Một số lưu ý nhỏ

Kháng sinh nào diệt
được vi khuẩn không
điển hình???

Có phối hợp kháng sinh
kìm khuẩn với diệt khuẩn ?



Kháng sinh diệt được
MRSA ???

IV. Sử dụng kháng sinh ở một số nhiễm khuẩn hô hấp trẻ em

Viêm họng

Viêm amidan, VA

Viêm tai giữa

Viêm mũi xoang

Viêm thanh khí
phế quản

Viêm tiểu PQ

Viêm phổi cộng
đồng

Viêm phổi bệnh
viện

Abces phổi

Tràn mủ màng
phổi

IV. Sử dụng kháng sinh ở một số nhiễm khuẩn hô hấp trẻ em

	Viêm họng	Viêm thanh khí phế quản	Viêm tiểu PQ
Nguyên nhân	<ul style="list-style-type: none">- Chủ yếu do virus- S. Pyogenes (Liên cầu B tan huyết nhóm A)	<ul style="list-style-type: none">- Chủ yếu do virus- H. Influenza- S. Pneumonia	<ul style="list-style-type: none">- Chủ yếu do virus- H. Influenza- S. Pneumonia
Chỉ dùng KS khi nghi ngờ có NK hoặc có biểu hiện NK			
KS khởi đầu	<ul style="list-style-type: none">- Amox/Pen V		
KS thay thế	<ul style="list-style-type: none">- Macrolid (nếu dị ứng Blactam)- Augmentin- Ceph 1/2: Cephalexin, Cefadroxil, Cefuroxim	<ul style="list-style-type: none">- Cefotaxim hoặc- Ceftriaxon	Giống VPhổi cộng đồng

Sử dụng kháng sinh ở một số nhiễm khuẩn hô hấp trẻ em

Viêm
amidan, VA

Viêm mũi
xoang

Viêm tai
giữa

Nguyên
nhân

S. Pneumonia
H. Influenza
M. Catarrhalis
Strepto #, Staph

KS khởi
đầu

- Amoxicillin (uống)

KS thay
thế

- Augmentin
- Cepha 2: Cefuroxim, Cefaclor
- KS đường TM: Ceftriaxon
- Macrolid, Quinolon (nếu dị ứng Blactam): Azithromycin, Levofloxacin

Sử dụng kháng sinh ở một số nhiễm khuẩn hô hấp trẻ em

Viêm phổi cộng đồng

Nguyên nhân

< 2 Tháng

S. Pneumoniae
H. Influenza
S. Aureas

Và có thể có VK
Gr (-) đường ruột

< 5 Tuổi

S. Pneumoniae
H. Influenza
S. Aureas

5-15 Tuổi

S. Pneumoniae

Và các VK ko điển hình

Sử dụng kháng sinh ở một số nhiễm khuẩn hô hấp trẻ em

Viêm phổi cộng đồng

Trẻ < 2 Tháng

- Luôn là VP nặng
- KS khởi đầu: Ampicillin + Gentamycin
 - > nhắm tới cả Gr (+) và Gr (-)
- Ks thay thế: + Ceph 3 (Cefotaxim)
 - + Nghi ngờ tụ cầu: Oxacillin +/- Gentamycin
- Thời gian điều trị:
 - + S. Pneumonia, VK Gr (-): 7-10 ngày
 - + S. Aureas: 3-6 tuần

Sử dụng kháng sinh ở một số nhiễm khuẩn hô hấp trẻ em

Viêm phổi cộng đồng

Trẻ 2 Tháng – 5 Tuổi

	VP rất nặng	VP nặng	VP
Khởi đầu	- Ceph 3 đường TM + Cefotaxim + Ceftriaxon	- Penicillin G hoặc - Ampicillin hoặc - Ceph 3	- Amox - Cotrimoxazol
Thay thế	Cloram/Ampicillin + Gentamycin	- Cloramphenicol - Ceph 3 nếu khởi đầu bằng Pen G	- Ceph 2/Augmentin - Macrolid, nếu dị ứng B-Lactam hoặc nghi VK không điển hình
Duy trì	Dùng KS đường uống 10 ngày	Amox uống/5-7 ngày	Dùng đủ 5 ngày KS

- **Nghi ngờ tụ cầu: Oxacillin +/- Gentamycin hoặc Vancomycin**
- **Cotrimoxazol: Trimethoprim + Sulfamethoxazol**

Sử dụng kháng sinh ở một số nhiễm khuẩn hô hấp trẻ em

Viêm phổi cộng đồng

Trẻ 5-15 Tuổi

VP nặng

VP

Khởi đầu

- Ampicillin (TM) hoặc
- Penicillin (TM)

- Amox hoặc
- Cotrimoxazol hoặc
- Macrolid, Quinolon

Thay thế

- Nhập Hồi sức
- Cefotaxim/Ceftriaxon
- +/- Gentamycin

- Augmentin hoặc
- Cepha 2: Cefaclor/Cefuroxim

Duy trì

- 7-10 ngày
- Đánh giá lại sau 48-72h đầu

- **Nghi ngờ tụ cầu: Oxacillin +/- Gentamycin hoặc Vancomycin**
- **Cotrimoxazol: Trimethoprim + Sulfamethoxazol**

Sử dụng kháng sinh ở một số nhiễm khuẩn hô hấp trẻ em

Viêm phổi bệnh viện

Thể nhẹ

Thể nặng

Nguyên nhân

Pseudomonas
S. Aureas

Enterobacteria
VK kỵ khí

Cụ thể

- Dùng 1 – 2 loại KS
- + Cepha 3: Cefuroxim/ Cefotaxim/ Ceftriaxon
- + B-Lactam + Chất ức chế Blactamase: Ampicillin + Sulbactam
- Có dị ứng penicillin: flouroquinolon, clindamycin hoặc azithromycin

- Dùng 2-3 loại KS:
- + Aminoglycosid (Genta, Tobra)/ Ciprofloxacin
- + KS diệt TK mũ xanh: Cefta, Cefepim, Piperacillin, Ticarcillin
- + Blactam + Chất ức chế Blactamase
- + Vancomycin (nếu nghi có tụ cầu)

Sử dụng kháng sinh ở một số nhiễm khuẩn hô hấp trẻ em

	Abces phổi	Tràn mủ màng phổi
Nguyên nhân	<p>S. Aureas S. Pneumonia Klebsiella Pneumonia ↓ VK kỵ khí</p>	<p>S. Aureas S. Pneumonia Klebsiella Pneumonia VK kỵ khí</p>
KS khởi đầu	Clindamycin (TM)	Dựa vào XN bệnh phẩm và KSĐ + Gr(+), tụ cầu hoặc soi (-): Oxacillin + Gentamycin + Gr(-): Cefotaxim + Gentamycin + Mủ thối, VK kỵ khí: Thêm metronidazole + NK nặng: Cefotaxim + Oxacillin
KS thay thế	+ Mủ thối, VK kỵ khí: Pen G + Metronidazol (TM) + Tụ cầu: Oxacillin +/- Gentamycin hoặc Vancomycin + Tiến triển xấu: Cefotaxim/ Ceftriaxon + Metronidazol	
Thời gian	Tiêm TM ít nhất 2-3w, rồi KS uống cho đủ 4-6w	Tiêm TM ít nhất 2-3w, rồi KS uống cho đủ 4-6w

THAM KHẢO

- Nhi khoa- Phạm Phong
- Dược lý học lâm sàng- Đại học y Hà Nội
- ANTIBIOTIC BASIC FOR CLINIC 2nd
- Nguyên tắc sử dụng kháng sinh ở trẻ em- CLB Dược Y Huế
- Điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm –Anh Khánh Dương <https://caseonlineweb.wordpress.com/>
- <https://www.nhipcauduoclamsang.com>
- <http://canhgiacduoc.org.vn/>
- <https://www.youtube.com/watch?v=0TIIfaiJFwA>

THANK YOU FOR LISTENING

ANNY QUESTION ?????