

Nguyên lý sử dụng kháng sinh

Jamie Kisgen - Lippincott Illustrated Reviews: Pharmacology - Sixth Edition
Dịch: Vũ Tiến Khoa

I. TỔNG QUAN

Điều trị kháng sinh dựa trên sự khác biệt sinh hóa giữa người và vi sinh vật. Thuốc kháng sinh có hiệu quả trong điều trị nhiễm trùng bởi chúng có “độc tính chọn lọc” (selective toxicity), tức là các kháng sinh có khả năng kìm hãm, tiêu diệt vi khuẩn ký sinh mà không làm tổn thương tế bào cơ thể. Trong hầu hết các trường hợp, “độc tính chọn lọc” của kháng sinh chỉ mang tính tương đối, nồng độ thuốc khi sử dụng phải đảm bảo đủ để kiểm soát nhiễm khuẩn và cơ thể bệnh nhân vẫn dung nạp được.

II. LỰA CHỌN KHÁNG SINH

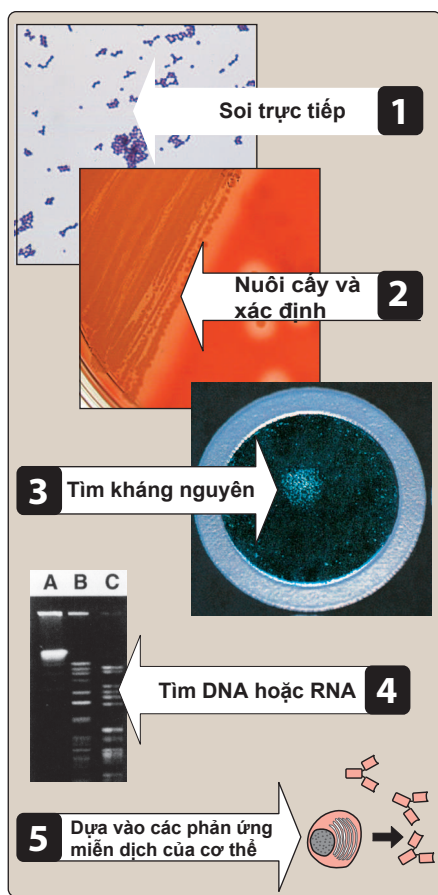
Để lựa chọn một kháng sinh thích hợp nhất trong điều trị cần phải biết:

1. Loại vi khuẩn gây bệnh
2. Độ nhạy cảm của vi khuẩn với các kháng sinh
3. Vị trí nhiễm khuẩn
4. Cơ địa bệnh nhân
5. Tính an toàn của kháng sinh được chọn
6. Chi phí điều trị

Tuy nhiên trong nhiều trường hợp, cần điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm (Sử dụng thuốc trước khi có kết quả kháng sinh đồ)

A. Xác định loại vi khuẩn gây bệnh

Đặc tính của loại vi khuẩn gây bệnh chính là trung tâm của việc lựa chọn kháng sinh thích hợp. Việc xác định nhanh loại vi khuẩn gây bệnh đôi khi dựa trên kết quả phép nhuộm Gram. Phương pháp này đặc biệt hiệu quả khi cần xác định nhanh sự hiện diện và các đặc điểm hình thái của vi khuẩn gây bệnh trong các dịch cơ thể: Máu, huyết thanh, dịch não tủy, dịch màng phổi, dịch ổ bụng, dịch khớp và nước tiểu (trong điều kiện sinh lý các dịch này vô khuẩn). Tuy nhiên, thông thường việc nuôi cấy nhằm xác định chính xác và đánh giá tính nhạy cảm của vi khuẩn với các kháng sinh là cần thiết.



Hình 1

Một số kỹ thuật thường dùng trong phòng xét nghiệm để chẩn đoán bệnh nhiễm khuẩn

Chính vì thế, cần có các mẫu nuôi cấy vi khuẩn trước khi bắt đầu điều trị. Nếu không có các mẫu nuôi cấy ban đầu, ta không thể phân biệt được khi các mẫu nuôi cấy sau này không phát hiện ra vi khuẩn thì đó là tác dụng của kháng sinh hay do không có vi khuẩn. Xác định chính xác các vi khuẩn gây bệnh đòi hỏi các kỹ thuật khác nhau trong các phòng xét nghiệm như: tìm kháng nguyên, DNA hoặc là RNA, phản ứng viêm đặc hiệu hoặc các đáp ứng miễn dịch của cơ thể đối với vi khuẩn gây bệnh (Hình 1)

B. Điều trị kinh nghiệm trước khi xác định được vi khuẩn gây bệnh:

Trong điều kiện lý tưởng, các kháng sinh được sử dụng trong điều trị nhiễm khuẩn sẽ được lựa chọn sau khi xác định được vi khuẩn gây bệnh và xác định được tính nhạy cảm của chúng với các kháng sinh. Tuy nhiên trong những trường hợp nặng, nếu chậm trễ bệnh nhân có thể tử vong, cần có những chỉ định ngay lập tức dựa trên kinh nghiệm điều trị.

1.Thời điểm điều trị: Các bệnh nhân có nhiễm khuẩn nặng, cấp tính không rõ nguyên nhân – VD: Bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính (một trong những đối tượng rất dễ nhiễm khuẩn) hoặc bệnh nhân bị viêm màng não (viêm cấp màng ngoài bao phủ phía ngoài não hoặc tủy sống) - cần được điều trị ngay lập tức. Nếu có thể, các chỉ định điều trị nên được đưa ra sau khi các mẫu bệnh phẩm đã được phân tích tại phòng xét nghiệm, nhưng trước khi có kết quả kháng sinh đồ, cần đưa ra các điều trị tức thời.

2.Lựa chọn kháng sinh: Việc lựa chọn kháng sinh khi chưa có kết quả kháng sinh đồ sẽ dựa vào vị trí nhiễm khuẩn, bệnh sử (ví dụ như các nhiễm trùng trước đây, tuổi, lịch sử di chuyển giữa các vùng địa lý, các kháng sinh thường sử dụng, tình trạng miễn dịch, nhiễm trùng xảy ra tại bệnh viện hay cộng đồng). Các kháng sinh phổ rộng được chỉ định trong trường hợp chưa rõ loại vi khuẩn gây bệnh hoặc bệnh nhân có biểu hiện nhiễm nhiều loại vi khuẩn. Lựa chọn kháng sinh cũng có thể dựa trên các chủng vi khuẩn hay gây ra một số bệnh cảnh lâm sàng nhất định. Ví dụ: cầu khuẩn Gram (+) trong dịch não tủy trẻ sơ sinh thì hầu hết không phải là *Streptococcus pneumoniae* mà hầu hết là *Streptococcus agalactiae* (Một type liên cầu nhóm B), loại vi khuẩn này nhạy cảm với Penicillin G. Trái lại, cầu khuẩn Gram (+) trong dịch não tủy ở bệnh nhân khoảng 40 tuổi thường là *S. pneumoniae*. Loại vi khuẩn này thường kháng penicillin G và phải điều trị bằng Cephalosporin thế hệ 3 (Vd: Ceftriaxone) hoặc Vancomycin.

C. Lựa chọn kháng sinh dựa vào độ nhạy cảm của vi khuẩn:

Sau khi nuôi cấy, tính nhạy cảm của vi khuẩn sẽ định hướng cho việc lựa chọn kháng sinh trong điều trị. Một vài loại vi khuẩn, VD: *Streptococcus pyogenes* và *Neisseria meningitidis* thường nhạy cảm với một số loại kháng sinh nhất định. Trái lại, hầu hết các loại trực khuẩn Gram âm, Enterococci và các chủng tụ cầu tính nhạy cảm thường khó dự đoán và cần kết quả kháng sinh đồ để lựa chọn kháng sinh điều trị. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC), nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (MBC) có thể xác định bằng thực nghiệm (Hình 2)

1. Kháng sinh diệt khuẩn và kháng sinh kìm khuẩn:

Kháng sinh được phân loại thành kháng sinh kìm khuẩn hoặc kháng sinh diệt khuẩn. Các kháng sinh kìm khuẩn ngăn chặn sự phát triển và nhân lên của vi khuẩn trong huyết tương (hoặc nước tiểu) ở mức liều cơ thể có thể dung nạp, do đó nó ngăn sự lan rộng của các ổ nhiễm khuẩn, khi đó hệ miễn dịch tấn công, bắt giữ và loại trừ vi khuẩn. Nếu các kháng sinh hết tác dụng trước khi hệ miễn dịch loại trừ các vi khuẩn, các vi khuẩn còn lại có thể tiếp tục phát triển và bắt đầu một đợt nhiễm trùng thứ hai. Các kháng sinh diệt khuẩn có khả năng tiêu diệt vi khuẩn với nồng độ thuốc trong huyết tương cơ thể có thể dung nạp được. Do hoạt tính kháng khuẩn mạnh hơn, nên các kháng sinh diệt khuẩn được lựa chọn trong điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nặng hoặc ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Hình 3: Sự phát triển của vi khuẩn bị kìm hãm khi thêm các kháng sinh kìm khuẩn. Điều đáng chú ý là lượng vi khuẩn sống vẫn duy trì dù đã thêm kháng sinh kìm khuẩn trước đó. Trái lại, khi thêm các kháng sinh diệt khuẩn, tổng số lượng vi khuẩn sống giảm xuống rõ rệt. Trong thực hành lâm sàng, sự phân loại này chỉ mang tính tương đối, một kháng sinh có tác dụng kìm khuẩn với chủng vi khuẩn này nhưng lại có tác dụng diệt khuẩn khi tiếp xúc với chủng vi khuẩn khác. VD: Linezolid có tác dụng kìm khuẩn với *S. aureus* và *Enterococci* nhưng có tác dụng diệt khuẩn với hầu hết các loài *S. pneumoniae*.

2. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC – The minimum inhibitory concentration)

Nồng độ ức chế tối thiểu là nồng độ kháng sinh thấp nhất ức chế sự phát triển của vi khuẩn trong 24h ở điều kiện nuôi cấy. Điều này giúp xác định tính nhạy cảm (in vitro) của vi khuẩn và thường được dùng trong thực hành lâm sàng nhằm nâng cao hiệu quả điều trị. Hệ thống máy tính tự động giúp tăng độ chính xác và giảm thời gian xác định MIC và đây là phương pháp phổ biến nhất trong các phòng xét nghiệm lâm sàng.

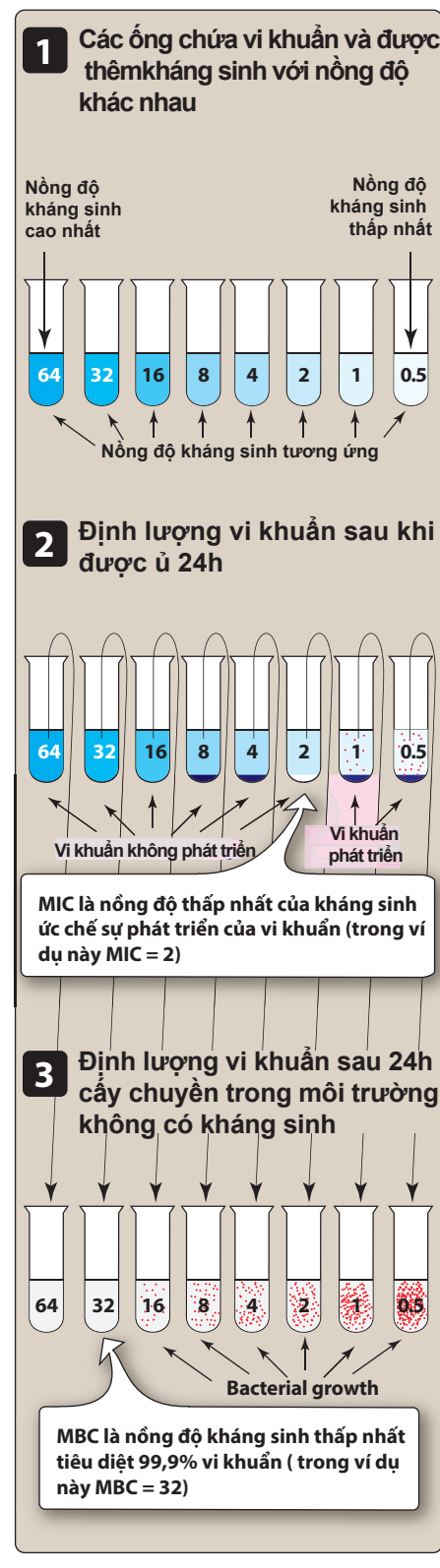
3. Nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (The minimum bactericidal concentration – MBC)

Nồng độ diệt khuẩn tối thiểu là nồng độ kháng sinh thấp nhất tiêu diệt 99,9% vi khuẩn sau một đêm trong môi trường nuôi cấy (Hình 2) (Lưu ý: Trong lâm sàng hiếm khi xác định MBC)

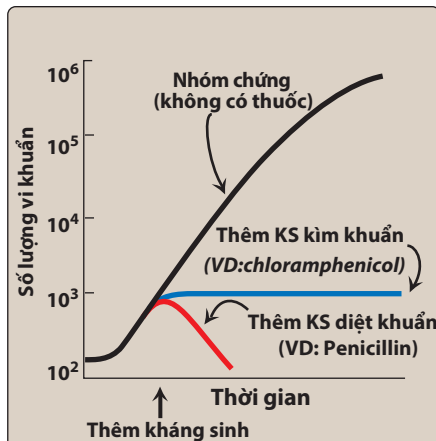
D. Lựa chọn kháng sinh dựa vào vị trí nhiễm khuẩn: vai trò của hàng rào máu não

Muốn có tác dụng, kháng sinh phải đạt được nồng độ nhất định tại vị trí nhiễm khuẩn. Thuốc được vận chuyển đến các mô nhờ các mao mạch, các mao mạch này có tính thấm khác nhau với các loại kháng sinh khác nhau. Quá trình vận chuyển thuốc trong cơ thể bị ảnh hưởng bởi các rào cản tự nhiên (VD: Tuyến tiền liệt, nhau thai, dịch thủy tinh và hệ thần kinh trung ương) được tạo thành từ hệ mao mạch trong các mô. Được cấu tạo từ một lớp tế bào nội mô, hàng rào máu não ngăn các chất trong máu xâm nhập vào não, trừ các chất có kích thước phân tử nhỏ và có bản chất thân dầu. Khả năng xâm nhập và nồng độ của các kháng sinh trong hệ thần kinh trung ương bị ảnh hưởng bởi các yếu tố sau:

1. Tính thân dầu (Lipid solubility): Đây là một yếu tố quan trọng quyết định khả năng thâm nhập vào não của thuốc. Các kháng sinh có bản chất thân dầu như Cloramphenicol, Metronidazole dễ dàng xâm nhập vào hệ thần kinh trung ương, trong khi họ β -Lactam bị ion hóa ở pH sinh lý, ít tan trong lipid, vì vậy chúng gần như không qua hàng rào máu não trong điều kiện bình thường. Khi màng não bị viêm, không đảm nhận được chức năng một cách trọn vẹn, tính thấm tăng, một số kháng sinh họ β -Lactam có thể đi qua, đạt nồng độ có tác dụng trong hệ thần kinh trung ương.



Hình 2: Xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) và nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (MBC) của kháng sinh



Hình 3

Ảnh hưởng của kháng sinh diệt khuẩn và kháng sinh kìm khuẩn lên sự phát triển của vi khuẩn

2. Khối lượng phân tử: Các kháng sinh có trọng lượng phân tử thấp có thể đi qua hàng rào máu não, ngược lại, các thuốc có trọng lượng phân tử cao (như Vancomycin) khả năng thâm nhập rất kém, ngay cả khi màng não bị viêm

3. Khả năng liên kết với protein: Thuốc ở dạng tự do không liên kết với protein huyết tương là yếu tố quan trọng hơn quyết định việc xâm nhập vào hệ thần trung ương so với tổng lượng thuốc hiện diện (dạng tự do + dạng liên hợp với protein huyết tương). Do đó các thuốc có mức độ liên kết protein huyết tương cao khả năng thâm nhập vào thần kinh trung ương sẽ bị giảm.

E. Cơ địa bệnh nhân:

Trong lựa chọn kháng sinh, phải chú ý nhiều đến yếu tố cơ địa bệnh nhân như: tình trạng hệ miễn dịch, chức năng gan, thận, tuần hoàn, tuổi... Phụ nữ có thai, cho con bú cũng là những đối tượng cần thận trọng khi chỉ định kháng sinh.

1. Hệ miễn dịch: Việc loại trừ các vi khuẩn gây bệnh phụ thuộc vào tính toàn vẹn của hệ miễn dịch, đây là hệ thống phòng ngự giúp cơ thể loại trừ các vi sinh vật xâm nhập. Nghiện rượu, nhiễm HIV, mắc đái tháo đường, người cao tuổi cũng như bệnh nhân đang sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch...có thể ảnh hưởng đến chức năng miễn dịch của cơ thể. Nhóm bệnh nhân này, cần sử dụng các kháng sinh diệt khuẩn liều cao, thời gian điều trị kéo dài.

2. Suy thận: Suy thận có thể gây tích lũy thuốc khi sử dụng một số kháng sinh. Trong trường hợp này, cần hiệu chỉnh liều để tránh tích lũy thuốc và các tác dụng phụ. Creatinine huyết tương là chỉ số thường dùng để đánh giá chức năng thận và hiệu chỉnh liều kháng sinh. Tuy nhiên, với một số kháng sinh (VD: Vancomycin, Amyloglycoside) người ta thường xác định trực tiếp nồng độ thuốc trong máu nhằm xác định giá trị tối đa và/hoặc tối thiểu giúp phòng ngừa độc tính của thuốc. (Chú ý: Số lượng Nephron giảm dần theo tuổi, do đó bệnh nhân lớn tuổi là đối tượng dễ bị tích lũy thuốc khi sử dụng các kháng sinh thải trừ qua thận).

3. Suy gan: Các kháng sinh tích lũy hoặc thải trừ tại gan (VD: Erythromycin, Docyxycline) phải được sử dụng thận trọng ở các bệnh nhân suy gan.

4. Giảm tưới máu vùng nhiễm khuẩn: Giảm tưới máu đến một số vùng của cơ thể, ví dụ vùng chi dưới bệnh nhân đái tháo đường, lượng kháng sinh đưa đến khu vực này giảm, các nhiễm khuẩn tại các vị trí này sẽ khó điều trị hơn.

5.Tuổi: Ở trẻ sơ sinh, chức năng thải trừ tại gan và thận chưa hoàn thiện, đây là đối tượng dễ bị độc tính khi sử dụng Cloramphenicol và Sulfamide. Bệnh nhi cũng không nên sử dụng các kháng sinh Tetracycline, kháng sinh họ Quinolones, các kháng sinh này ảnh hưởng đến sự phát triển xương, sụn ở trẻ nhỏ. Đối với bệnh nhân lớn tuổi, chức năng gan, thận thường suy giảm, thông số được động học của một số kháng sinh cũng vì thế thay đổi theo.

6.Phụ nữ mang thai và cho con bú: Nhiều kháng sinh qua hàng rào nhau thai xâm nhập vào cơ thể thai nhi, một số khác đi vào cơ thể trẻ qua đường sữa mẹ. Hình 4 tóm tắt và phân nhóm các kháng sinh theo nguy cơ khi dùng cho thai phụ của FDA. Các thuốc trong bảng không bao gồm tất cả kháng sinh mà chỉ mang tính đại diện. Nồng độ kháng sinh trong sữa mẹ thường thấp, nhưng tổng liều mà trẻ nhận được qua sữa mẹ có thể đủ để gây lên các tác dụng bất lợi.

7.Yếu tố nguy cơ của nhiễm vi khuẩn đa kháng: Trong nhiễm khuẩn đa kháng, điều trị ban đầu theo kinh nghiệm cần sử dụng các loại kháng sinh phổ rộng. Yếu tố nguy cơ của nhiễm khuẩn đa kháng bao gồm: Điều trị kháng sinh trên 90 ngày, nằm viện trên 2 ngày trong vòng 90 ngày trước khi phát hiện nhiễm khuẩn, nằm viện trên 5 ngày, khu vực sống hoặc bệnh viện tại khu vực đang sống có tần suất kháng thuốc cao, bệnh suy giảm miễn dịch hoặc sử dụng thuốc ức chế miễn dịch.

F. Tính an toàn của kháng sinh

Nhóm β -Lactam là một trong những kháng sinh an toàn nhất nhờ tác dụng chọn lọc trên vi khuẩn. Một số kháng sinh khác (VD: Cloramphenicol) tác dụng ít chọn lọc hơn có thể gây độc tính nặng nề trên bệnh nhân do đó thường chỉ được dùng trong các nhiễm khuẩn nặng đe dọa tính mạng (Chú ý: Độc tính của kháng sinh không chỉ liên quan đến các đặc tính tự nhiên của thuốc mà yếu tố cơ địa bệnh nhân cũng có thể dẫn đến độc tính khi dùng thuốc).

G. Giá thành:

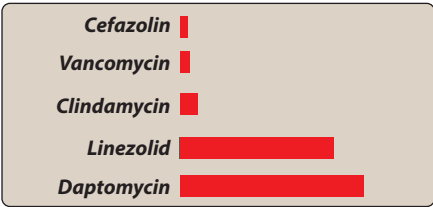
Một vài kháng sinh thường dùng cho thấy hiệu quả tương tự nhau khi điều trị nhiễm khuẩn nhưng giá thành lại khác nhau rất xa. Ví dụ, trong điều trị tụ cầu kháng Methicillin (MRSA) thường sử dụng một trong các kháng sinh sau đây: Vancomycin, Clindamycin, Daptomycin hoặc Linezolid. Mặc dù việc lựa chọn kháng sinh thường xem yếu tố sau là trung tâm: vị trí nhiễm khuẩn, mức độ trầm trọng của nhiễm khuẩn, bệnh nhân có khả năng uống thuốc hay không...nhưng giá thành cũng là một yếu tố quan trọng cần xét đến. Bảng 37.5 mô tả tương đối giá thành của một số kháng sinh dùng điều trị tụ cầu

III. Đường dùng thuốc

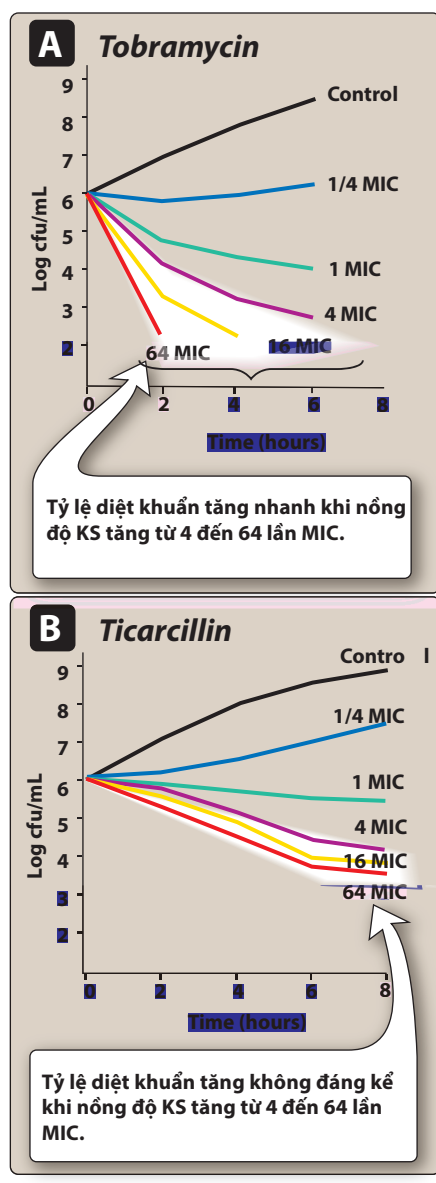
Kháng sinh đường uống thường được dùng cho các nhiễm khuẩn nhẹ, có thể điều trị ngoại trú. Do lợi thế về kinh tế, kháng sinh đường uống cũng được cân nhắc sử dụng trong điều trị nhiễm khuẩn nặng.

NHÓM	MÔ TẢ	KHÁNG SINH
A	Không gây hại hoặc có nguy cơ tiềm tàng với thai nhi	
B	Chưa có nghiên cứu RCT về nguy cơ trên người; Các NC trên động vật cho thấy nguy cơ tiềm tàng	β -Lactams β -Lactams with inhibitors Cephalosporins Aztreonam Clindamycin Erythromycin Azithromycin Metronidazole Nitrofurantoin Sulfonamides
C	Độc tính trên động vật đã được xác định, nguy cơ trên người chưa rõ.	Chloramphenicol Fluoroquinolones Clarithromycin Trimethoprim Vancomycin Gentamicin Trimethoprim-sulfamethoxazole
D	Độc tính trên người đã được xác định, cân nhắc lợi ích nguy cơ khi dùng	Tetracyclines Aminoglycosides (except gentamicin)
X	Độc tính trên thai nhi vượt xa lợi ích; chống chỉ định cho thai phụ	

Hình 4
Bảng phân loại kháng sinh theo nguy cơ trên thai nhi của FDA



Hình 5
So sánh chi phí tương đối của một số KS sử dụng điều trị S. aureus



Hình 6

A. Hiệu quả diệt khuẩn của Tobramycin phụ thuộc vào nồng độ thuốc
 B. Hiệu quả diệt khuẩn của Ticarcillin không phụ thuộc nhiều vào nồng độ thuốc
 (cfu = khuẩn lạc;
 MIC = Nồng độ ức chế tối thiểu)

Đối với bệnh nhân nhập viện, ban đầu cần sử dụng đường tĩnh mạch, sau đó nên chuyển qua đường uống nếu có thể. Tuy nhiên, đối với một số kháng sinh như Amyloglycoside, Vancomycin, Amphotericin B gần như không hấp thu qua đường tiêu hóa, do đó không thể đạt ngưỡng nồng độ có tác dụng trong máu khi sử dụng đường uống, với các kháng sinh này, cần dùng đường tĩnh mạch để đạt hiệu quả điều trị

IV. CÁC YẾU TỐ QUYẾT ĐỊNH SỐ LẦN DÙNG THUỐC

Việc chia liều kháng sinh dùng trong ngày dựa trên dược động lực học (mối liên hệ giữa nồng độ và tác dụng diệt khuẩn) và dược động học của thuốc (quá trình hấp thu, phân bố, chuyển hóa, thải trừ thuốc). Ba đặc tính quan trọng để quyết định việc chia liều kháng sinh: Tác dụng diệt khuẩn của kháng sinh phụ thuộc nồng độ hay thời gian, thuốc có tác dụng hậu kháng sinh (Postantibiotic effect) hay không. Nắm rõ các đặc tính này giúp tối ưu hóa việc chia liều kháng sinh từ đó giúp cải thiện hiệu quả điều trị, giảm sự phát triển của các chủng vi khuẩn kháng thuốc.

A. Kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ:

Một số kháng sinh như Amyloglycosid, Daptomycin có tỷ lệ diệt khuẩn tăng đáng kể khi tăng nồng độ kháng sinh lên từ 4 đến 64 lần MIC (Hình 6 A). 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.

B. Kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc thời gian:

Trái với các ví dụ trên β -lactam, glycopeptide, marclorides, clindamycin và linezonid không thuộc nhóm kháng sinh có tác dụng diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ (Hình .6B). Hiệu quả lâm sàng của các loại kháng sinh này phụ thuộc thời gian nồng độ thuốc trong máu duy trì cao hơn MIC, điều này đôi khi cũng được gọi là “tác dụng diệt khuẩn không phụ thuộc nồng độ”. 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.

C. Tác dụng hậu kháng sinh (PAE):

Tác dụng hậu kháng sinh là khả năng ức chế sự phát triển của vi khuẩn ngay khi nồng độ kháng sinh trong máu thấp hơn MIC. Các kháng sinh có tác dụng hậu kháng sinh dài (Amyloglycoside, Fluoroquinolone) thường chỉ cần sử dụng 1 lần/ngày đặc biệt trong điều trị nhiễm khuẩn gram âm.

V. PHỔ KHÁNG KHUẨN

Trong nội dung bài viết này, các loại vi khuẩn quan trọng trên lâm sàng được chia làm 8 nhóm dựa vào phép nhuộm Gram, đặc điểm hình thái, tính chất sinh hóa và các đặc tính khác (Bảng 37.7A). Trong 9 nhóm , “nhóm khác” dùng để chỉ tất cả các loại vi khuẩn không thuộc 8 nhóm trên. Trong phần này (và những phần sau ^^) bảng màu này sẽ dùng để mô tả phổ tác dụng của các kháng sinh.

A.Kháng sinh phổ hẹp:

Kháng sinh phổ hẹp là các kháng sinh chỉ tác trên một hoặc giới hạn một số nhóm vi khuẩn nhất định. VD: Isoniazide chỉ có tác dụng trên trực khuẩn lao (Mycobacterium tuberculosis) (Hình 7B)

B.Kháng sinh phổ trung bình:

Kháng sinh phổ trung bình là loại kháng sinh có tác dụng trên các chủng vi khuẩn gram dương và cũng có tác dụng trên nhiều chủng vi khuẩn gram âm. Ví dụ Ampicillin có tác dụng trên các vi khuẩn gram dương và một vài chủng gram âm (Hình 7C)

C.Kháng sinh phổ rộng

Các kháng sinh như Tetracycline, Fluorquinolone, Carbapenem có tác dụng trên rất nhiều chủng vi khuẩn khác nhau, chúng được gọi là các kháng sinh phổ rộng (Hình 7 D).Sử dụng các kháng sinh phổ rộng có thể làm thay đổi hệ vi khuẩn tự nhiên trên cơ thể, và có thể dẫn đến bội nhiễm ví dụ như bội nhiễm Clostridium difficile, sự sinh trưởng của loại vi khuẩn này bình thường bị giới hạn bởi các vi khuẩn kỵ sinh khác.

VI. PHỐI HỢP KHÁNG SINH

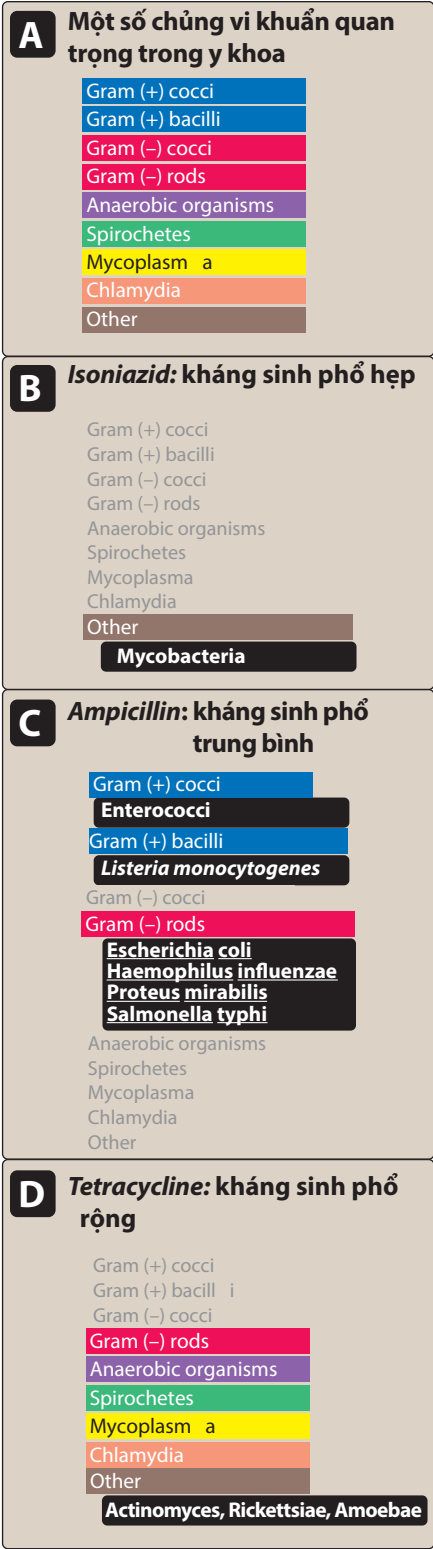
Trong điều trị nhiễm khuẩn, nên sử dụng một kháng sinh đặc hiệu nhất cho loại vi khuẩn đang nhiễm. Điều này giúp giảm khả năng bội nhiễm, giảm tỷ lệ kháng và hạn chế tối đa độc tính. Tuy nhiên trong một vài trường hợp cần phải phối hợp kháng sinh, ví dụ phối hợp thuốc trong điều trị lao.

A.Ưu điểm của phối hợp thuốc

Vài loại kháng sinh khi phối hợp như β-Lactam và Amyloglycoside cho thấy tác dụng hiệp đồng; tức là phối hợp này cho hiệu quả vượt trội so với việc sử dụng từng thuốc riêng rẽ. Tác dụng hiệp đồng giữa các kháng sinh xảy ra không nhiều do đó phối hợp nhiều thuốc chỉ được sử dụng trong các trường hợp đặc biệt (Ví dụ: Khi chưa rõ loại vi khuẩn gây bệnh hoặc trong điều trị viêm nội tâm mạc do Enterococcal)

B.Nhược điểm của phối hợp thuốc

Một số kháng sinh chỉ phát huy tác dụng khi vi khuẩn đang nhân lên. Do đó, khi sử dụng các kháng sinh này với một kháng sinh kìm khuẩn khác làm hạn chế tác dụng của thuốc. VD: Tetracycline làm giảm tác dụng diệt khuẩn của Penicillin và Cephalosporin. Mặt khác, phối hợp kháng sinh bừa bãi làm tăng các chủng vi khuẩn kháng thuốc.



Hình 7

A. Các chủng vi khuẩn quan trọng trong y học

B. Isoniazid , kháng sinh phổ hẹp

C. Ampicillin, kháng sinh phổ trung bình

D. Tetracycline, kháng sinh phổ rộng

VII. SỰ KHÁNG THUỐC CỦA VI KHUẨN

Vi khuẩn được coi là kháng thuốc khi sử dụng kháng sinh liều tối đa cơ thể có thể dung nạp mà vẫn không làm giảm một nửa lượng vi khuẩn (halt their growth). Một số loại vi khuẩn đề kháng tự nhiên với một số kháng sinh, ví dụ hầu hết vi khuẩn gram âm đều kháng Vancomycin. Tuy nhiên, các loại vi khuẩn thường kháng kháng sinh bằng cách phát triển các chủng có độc lực cao hơn hoặc tạo ra các chủng đề kháng thông qua đột biến, đề kháng thu được và qua chọn lọc tự nhiên. Một số loại vi khuẩn có thể kháng nhiều loại kháng sinh.

A.Kháng kháng sinh do thay đổi thông tin di truyền

Sự thay đổi tạm thời hoặc lâu dài các thông tin di truyền của vi khuẩn dẫn đến đề kháng kháng sinh. Kháng kháng sinh có thể là do vi khuẩn đột biến DNA hoặc thu nhận các thông tin di truyền từ các vi khuẩn khác (Qua trao đổi plasmid – Dịch giả) (Hình 8)

B.Thay đổi các protein chức năng trong các chủng vi khuẩn kháng thuốc

Kháng kháng sinh có rất nhiều cơ chế, ví dụ như thay đổi đích tác dụng, giảm mức độ xâm nhập của thuốc bằng cách giảm tính thấm hoặc tạo ra các bơm thải trừ thuốc, làm bất hoạt kháng sinh bằng cách tiết ra các enzyme bất hoạt thuốc.

Kháng thuốc do thay đổi đích tác dụng	Kháng thuốc do làm giảm tích lũy thuốc trong tế bào vi khuẩn		Kháng thuốc do tạo ra enzyme bất hoạt thuốc
	↓ Giảm tính thấm	↑ Tăng thải trừ thuốc	
Aminoglycosides			Aminoglycosides
Chloramphenicol			Chloramphenicol
Clindamycin			
Fluoroquinolones	Fluoroquinolones	Fluoroquinolones	
b-Lactams	b-Lactams		b-Lactams
Macrolides		Macrolides	Macrolides
Rifampin			
Sulfonamides			
Tetracycline	Tetracycline	Tetracycline	Tetracycline
Trimethoprim			
Vancomycin			
Thay đổi enzyme đích, DNA gyrase,dẫn đến kết quả fluoroquinolone bị kháng	β-Lactam xâm nhập vào vi khuẩn Gram âm nhờ lỗ lọc porin. Enterobacter kháng Cephalosporin do tiết enzyme β-Lactamase, tuy nhiên vi khuẩn cũng có thể kháng thuốc bằng cách thay đổi hệ thống kênh porin làm thuốc không vào được tế bào vi khuẩn.		Trước đây,Tetracycline điều trị Bacteroides rất hiệu quả, tuy nhiên hiện tại vi khuẩn này đã kháng thuốc do tạo ra các kênh protein, đẩy thuốc khỏi tế bào.
			β-Lactamase (penicillinase) phá hủy kháng sinh bằng cách thủy phân vòng lactam. Hiện nay lậu cầu (Neisseria gonorrhoeae) kháng Penicillin rất mạnh do tiết ra enzyme này.

Hình 8
Một số cơ chế kháng kháng sinh.

1. Thay đổi đích tác dụng: Thay đổi đích tác dụng của thuốc thông qua đột biến làm cho vi khuẩn kháng một hoặc một vài kháng sinh cùng cơ chế tác dụng. Ví dụ: *S. pneumonia* kháng β -Lactam bằng cách thay đổi đích tác dụng (là các penicillin-binding protein), làm giảm khả năng gắn kết của thuốc với đích tác dụng.

2. Giảm tích lũy thuốc: Làm giảm lượng kháng sinh đưa vào tế bào vi khuẩn hoặc tạo ra các bơm thải trừ thuốc làm cho các kháng sinh không đạt được nồng độ cần thiết ở vị trí tác dụng, không thể làm tổn thương hoặc tiêu diệt vi khuẩn. Ví dụ: Vi khuẩn gram âm hạn chế sự xâm nhập của kháng sinh, trong đó có β -Lactam bằng cách thay đổi số lượng và cấu trúc kênh porin ngoài màng tế bào. Sự hiện diện của các bơm thải trừ thuốc cũng làm hạn chế sự xâm nhập của kháng sinh vào tế bào vi khuẩn, điều này quan sát thấy ở Tetracycline.

3. Tiết ra các enzyme bất hoạt kháng sinh: vi khuẩn kháng kháng sinh có khả năng tiết ra các loại enzyme phân hủy hoặc bất hoạt kháng sinh. Một vài enzyme bất hoạt kháng sinh: 1) β -lactamase thủy phân vòng β -lactam của penicillin, cephalosporin và các thuốc liên quan; 2) Acetyltransferase gắn thêm nhóm Acetyl vào các kháng sinh, enzyme này bất hoạt Cloramphenicol và Amyloglycoside; 3) Esterase thủy phân vòng lacton của Macrolide.

VIII. SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG

Một vài tình huống lâm sàng, ví dụ như làm thủ thuật, phẫu thuật nha khoa cần sử dụng kháng sinh dự phòng nhiễm khuẩn (Hình 9). Sử dụng kháng sinh dự phòng bừa bãi có thể dẫn đến bội nhiễm và kháng thuốc, do đó chỉ sử dụng hạn chế trong các trường hợp lợi ích đem lại vượt trội hơn so với nguy cơ. Thời gian sử dụng kháng sinh dự phòng cũng cần giám sát chặt chẽ nhằm hạn chế đề kháng thuốc.

IX. TÁC DỤNG PHỤ CỦA KHÁNG SINH

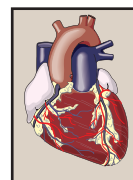
Mặc dù các kháng sinh có độc tính chọn lọc trên vi khuẩn, nhưng điều ấy không đồng nghĩa với việc nó hoàn toàn không có tác dụng ngoại ý trên cơ thể. Ví dụ, thuốc có thể gây dị ứng hoặc gây độc tính không liên quan đến cơ chế tác dụng.

A. Phản ứng quá mẫn

Quá mẫn, dị ứng với các kháng sinh hoặc chất chuyển hóa của nó xảy ra khá thường xuyên. Penicillin mặc dù tương đối an toàn nhưng có thể gây ra các phản ứng quá mẫn nghiêm trọng, từ nổi mề đay (phát ban) cho tới shock phản vệ. Bệnh nhân có tiền sử bị hội chứng Steven-Johnson hoặc hoại tử thượng bì khi dùng một kháng sinh tuyệt đối không được dùng lại kháng sinh đó. Quá mẫn, dị ứng với kháng sinh thậm chí không có thuốc điều trị.

1

Điều trị dự phòng nhiễm liên cầu được chỉ định ở bệnh nhân có tiền sử mắc bệnh thấp – tim. Những bệnh nhân này có thể phải điều trị vài năm.



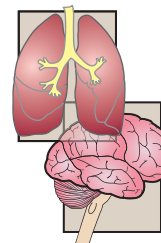
2

Dùng kháng sinh dự phòng ở những bệnh nhân phẫu thuật răng miệng, sử dụng các cơ quan nhân tạo như van tim nhân tạo



3

Điều trị dự phòng lao và viêm màng não cho những đối tượng phải tiếp xúc nhiều với bệnh nhân.



4

Sử dụng kháng sinh dự phòng trước khi tiến hành phẫu thuật giúp giảm tỷ lệ nhiễm khuẩn hậu phẫu. Dự phòng chỉ có hiệu quả dự phòng các loại vi khuẩn thường gặp, không phải tất cả tác nhân gây bệnh.



Hình 9

Một vài trường hợp có chỉ định sử dụng kháng sinh dự phòng.

B.Độc tính trực tiếp

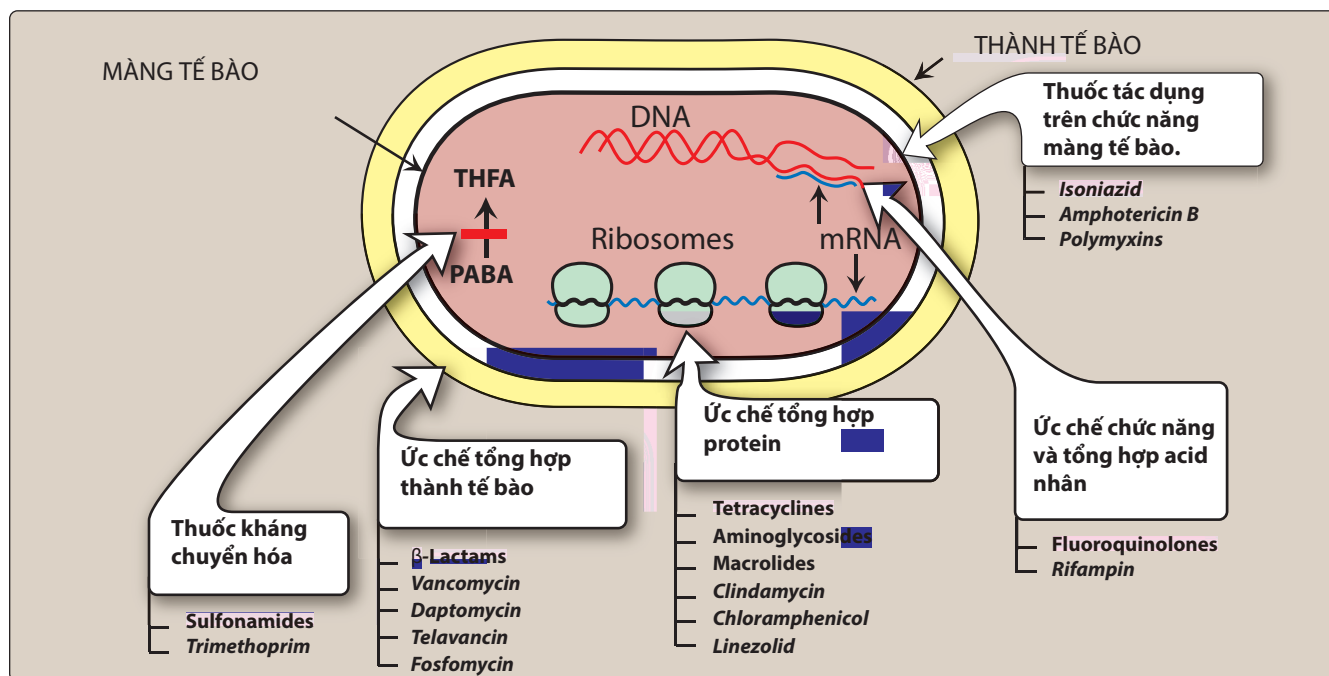
Nồng độ kháng sinh cao có thể gây độc tính trực tiếp lên tế bào cơ thể. Ví dụ, Amyloglycoside gây độc tính thính giác do tác động lên chức năng của tế bào ốc tai.

C.Bội nhiễm

Điều trị kháng sinh, đặc biệt các kháng sinh phổ rộng hoặc phối hợp nhiều kháng sinh có thể làm thay đổi hệ vi khuẩn ở đường hô hấp, miệng, đường tiêu hóa, đường sinh dục, tạo điều kiện cho các vi khuẩn cơ hội, nấm, vi khuẩn kháng thuốc phát triển. Khi bội nhiễm xảy ra, cần điều trị lại với các kháng sinh đặc biệt.

X. VỊ TRÍ TÁC DỤNG CỦA KHÁNG SINH

Các kháng sinh có thể được phân loại theo nhiều cách: 1) Dựa vào cấu trúc hóa học (VD: β -Lactam và Amyloglycoside); 2) Dựa vào cơ chế tác dụng (VD: Nhóm ức chế tổng hợp vách tế bào); 3) Dựa vào đối tượng tác động của thuốc (VD: Kháng sinh kháng nấm, virus, kháng sinh kháng khuẩn)



Hình 10

Phân loại kháng sinh theo vị trí tác dụng trên tế bào vi khuẩn

(THFA = tetrahydrofolic acid; PABA = p-aminobenzoic acid.)