



**ĐẠI HỌC Y DƯỢC  
THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH**

# **ĐẠI CƯƠNG THUỐC KHÁNG VI TRÙNG**

**BS CK1 VÕ CHÍ THÀNH**



## Mục tiêu

- Biết được khái niệm về thuốc kháng vi sinh (antimicrobial drugs)
- Nắm các khái niệm: MIC, MBC, PAE.
- **Phân loại kháng vi sinh**
- Trình bày **cơ chế tác dụng** của kháng sinh
- **Nguyên tắc sử dụng và lựa chọn kháng vi trùng**, kết hợp thuốc kháng vi trùng, sử dụng kháng vi trùng phòng ngừa.
- Biết được nguyên nhân xuất hiện của dòng vi khuẩn kháng thuốc



# Đại cương về kháng sinh

**ĐN:** *Kháng sinh* là chất lấy từ vi sinh vật (vi nấm, vi khuẩn,...), bán tổng hợp, tổng hợp, có tác dụng ức chế hoặc tiêu diệt sự phát triển của vi sinh vật và ngăn cản quá trình lây nhiễm, không hoặc ít ảnh hưởng tới vật chủ.

- Thuốc kháng vi trùng (antibacterial agents)
- Thuốc kháng nấm (antifungal agents)
- Thuốc kháng virus (antiviral agents)



# Nguyên lý chung của kháng sinh trị liệu

- **Cơ chế điều trị:** gây độc tính có chọn lọc/ vi sinh gây bệnh →

- *Ức chế các chức năng sinh tồn của vi sinh*
- *Bảo tồn tế bào/ ký chủ*

- **Tính chọn lọc chỉ tương đối →**

***Liều lượng & nồng độ/ huyết tương*** là yếu tố quan trọng!



## Lịch sử phát triển

- Người Ai Cập và Hy Lạp cổ đại dùng nấm mốc và lá cây để trị vết thương
- Louis Pasteur phát hiện các vi sinh vật phát triển đối kháng nhau
- 1875, John Tyndall mô tả hoạt động kháng vi khuẩn của nấm
- 1880, Paul Ehrlich phát hiện sự khác biệt về nhuộm tế bào của người và vi khuẩn
- **1928**, Alexander Fleming phát hiện ra kháng sinh Penicillin từ nấm *Penicillium*



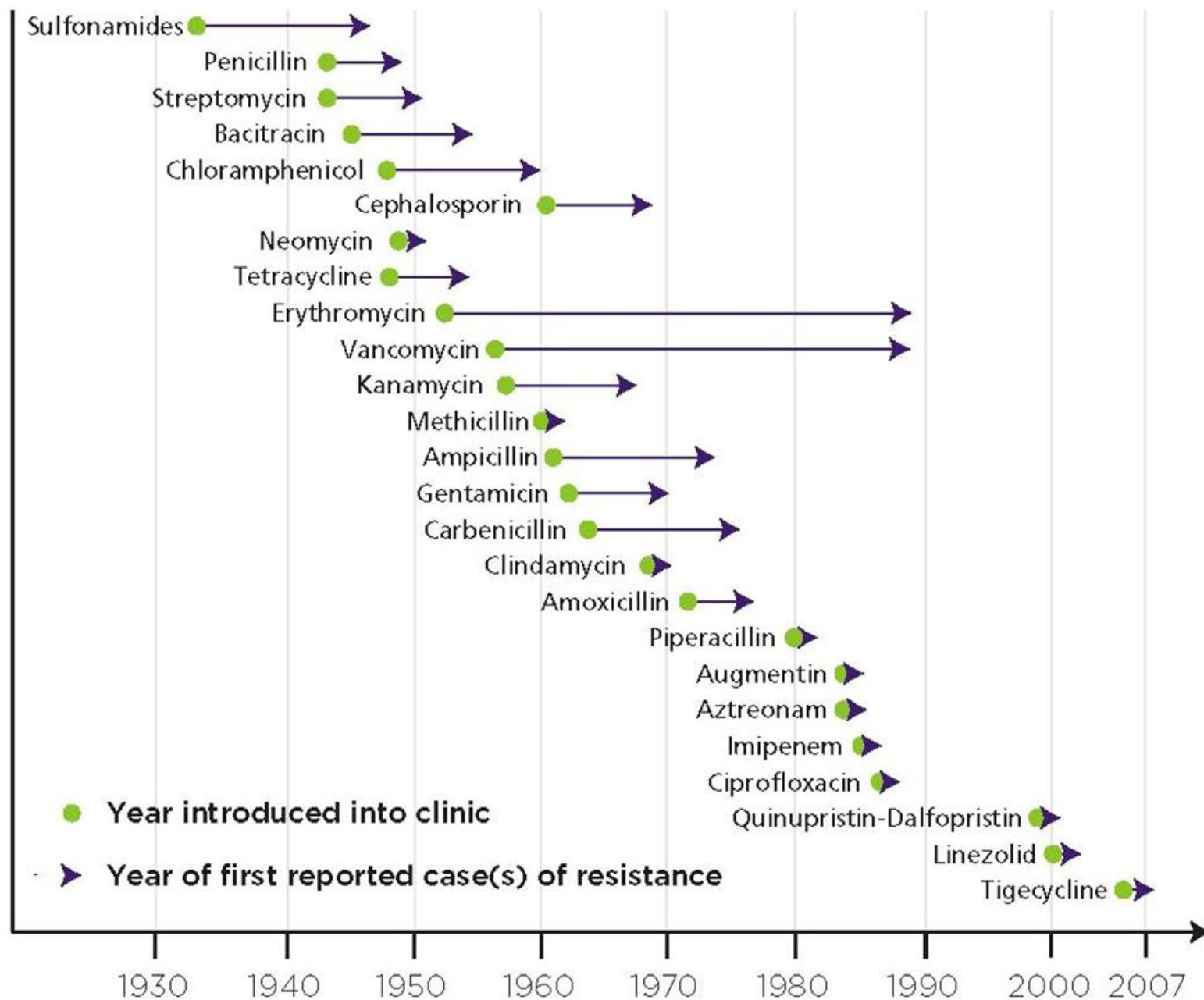
**Alexander Fleming –  
Nobel prize 1945**

**Selman Waksman- Nobel  
prize 1952  
(Streptomycin)**





# Antibiotic



**Note:** Some of the dates are estimates only.

From: Pray L (Antibiotic R&D.  
Cambridge Healthtech Institute, Needham, MA, 2008).



# TẾ BÀO VI KHUẨN



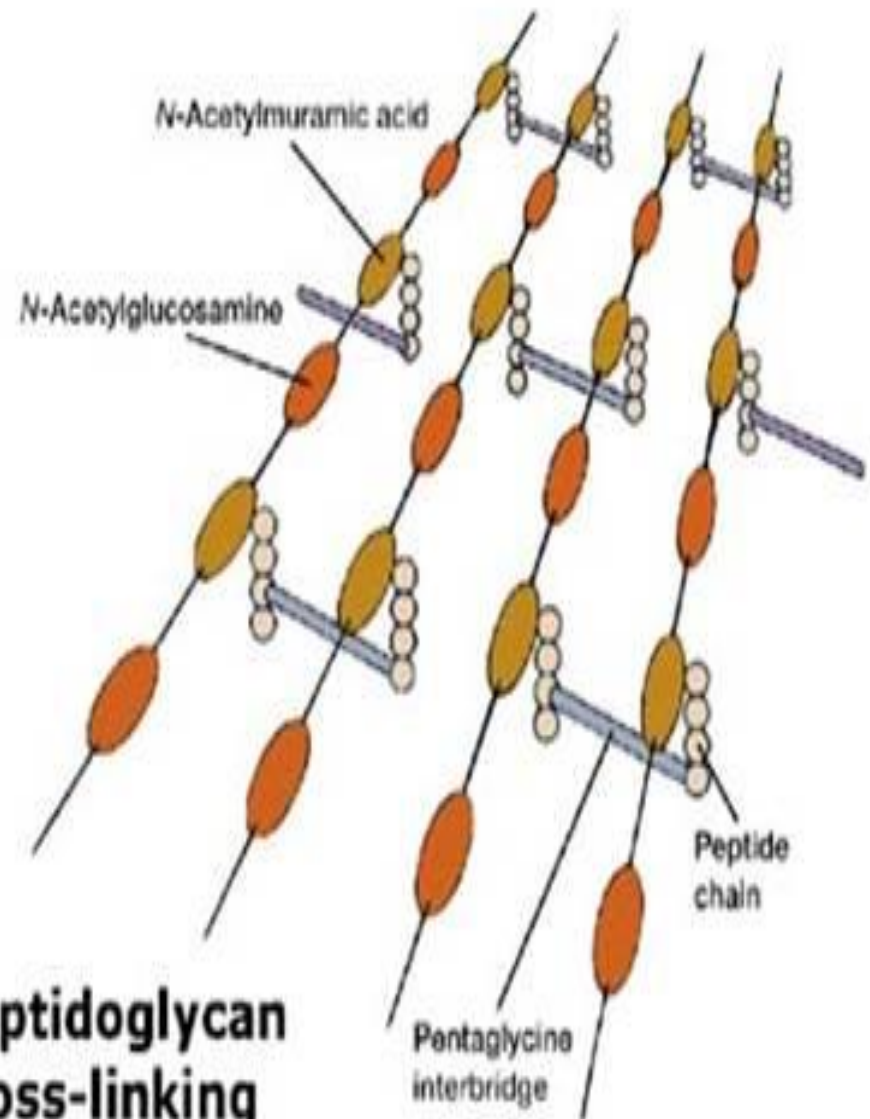
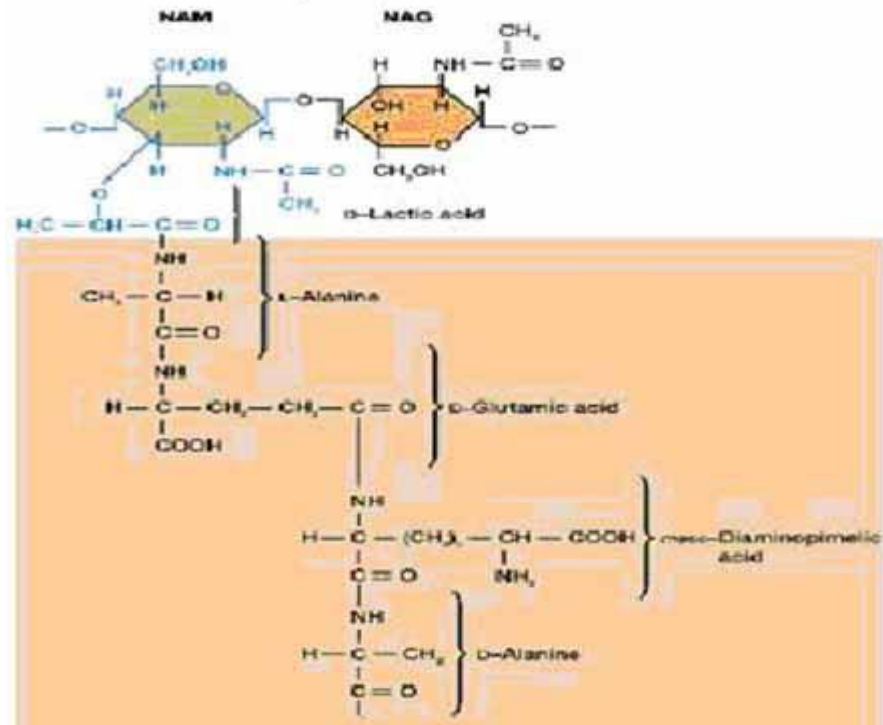
- Phân loại dựa vào hình dạng, cách sắp xếp
- Dựa vào nhuộm Gram vách tế bào vi khuẩn





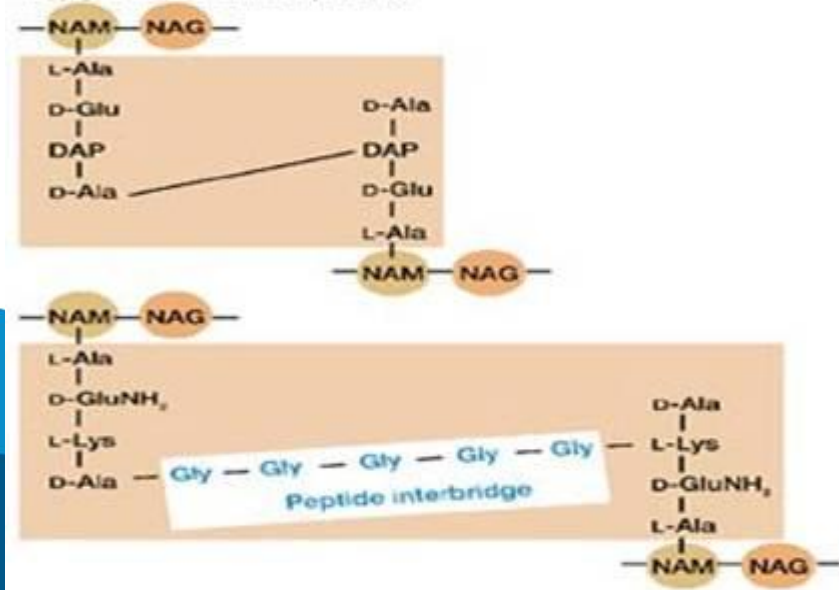
## Vách (cell wall): có ở mọi VK trừ *Mycoplasma*

- **Cấu trúc:**
  - là một bộ khung vững chắc
  - Cấu tạo bởi đại phân tử peptidoglycan nối với nhau thành mạng lưới phức tạp
  - Peptidoglycan là loại polyme xếp, khá bền vững, cấu tạo bởi 3 thành phần:
    - NAG: N-Acetyl glucozamin
    - NAM: N-Acetyl muramic
    - Tetrapeptid chứa cả D- và L- acid amin



**Peptidoglycan cross-linking**

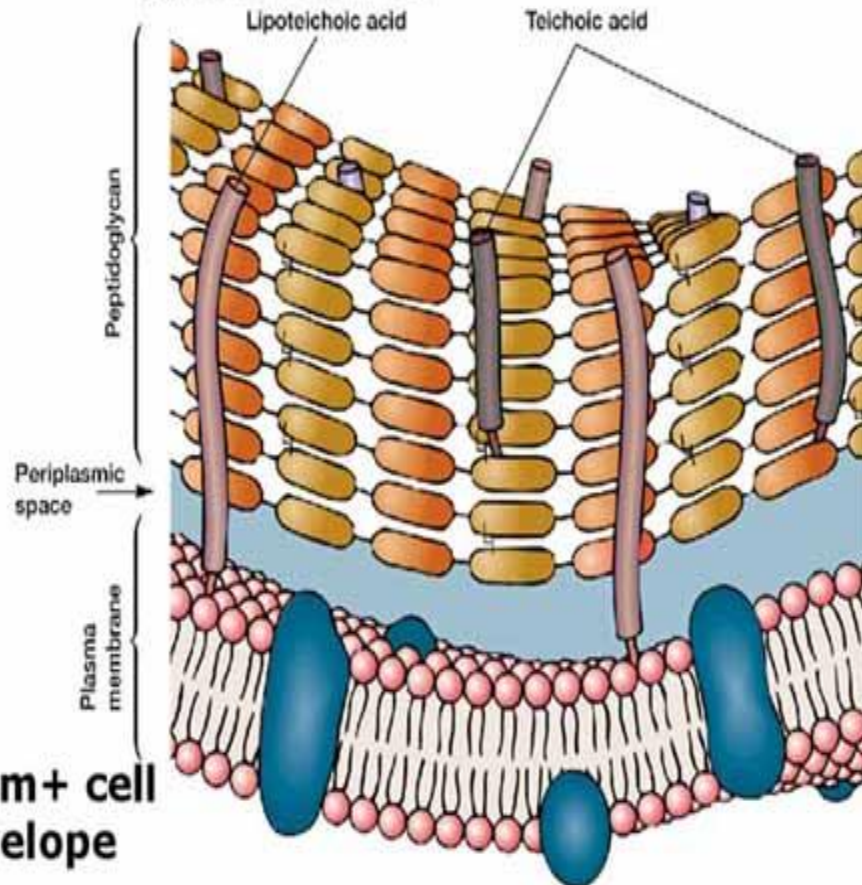
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.



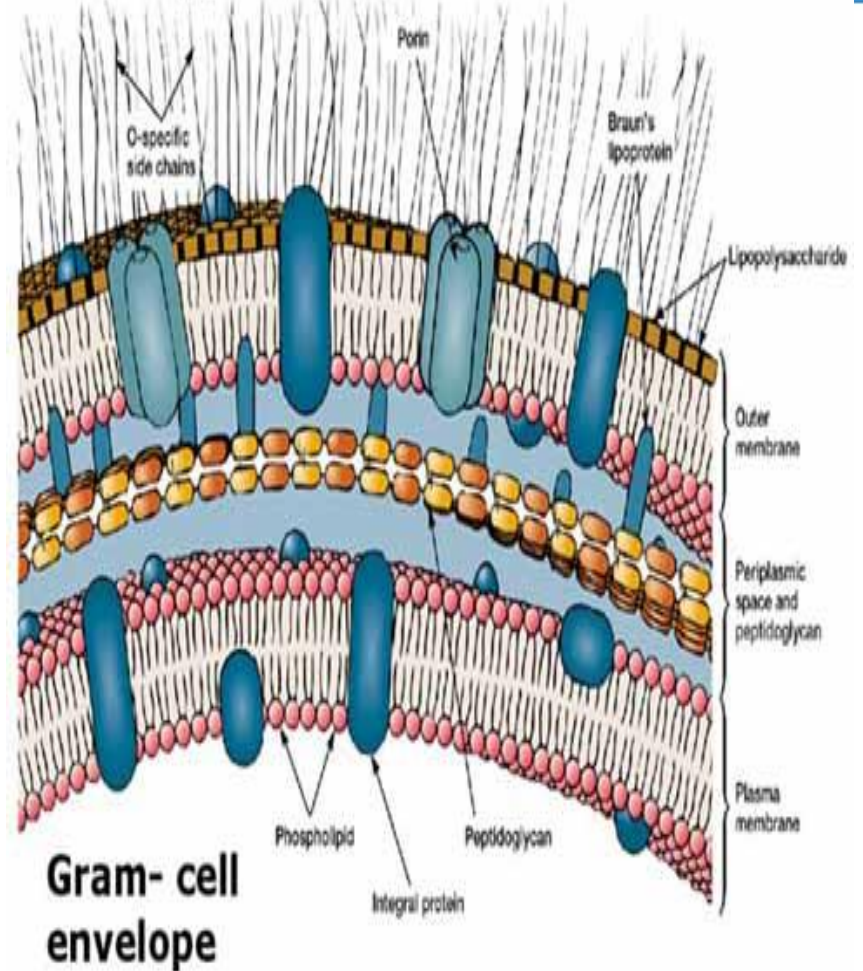


# Vách vi khuẩn Gram dương và của vi khuẩn Gram âm

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.



Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.







**Thành phần hoá học của 2 nhóm này khác nhau chủ yếu như sau :**

Thành phần	Tỷ lệ % đối với khối lượng khô của thành tế bào	
	VK Gr (+)	VK Gr (-)
Peptidoglycan	30-95	5-20
Acid teichoic	cao	0
Lipid	Hầu như không có	20
Protein	Không có hoặc có ít	Cao



Hans Christian Gram (1853-1938)

## Gram dương



Có định tiêu bản



Nhuộm  
Tím kết tinh



Thêm lugol

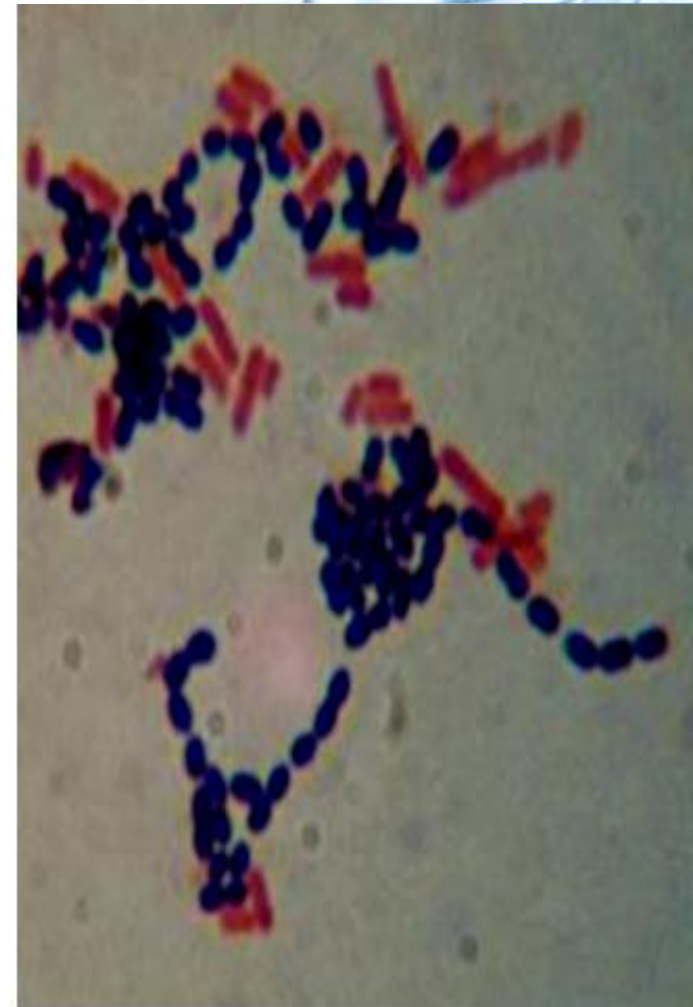
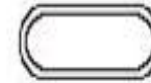


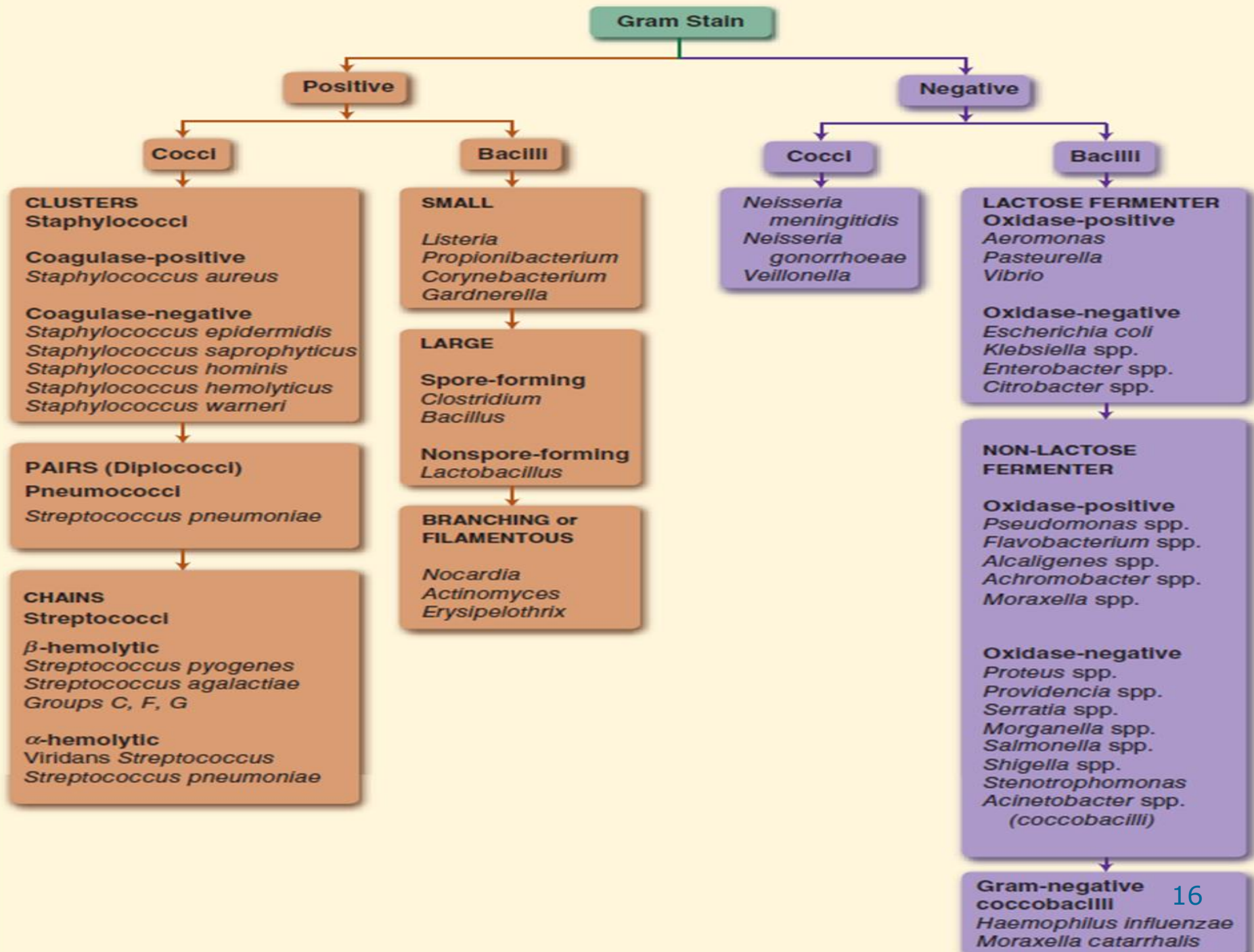
Tẩy màu



Nhuộm  
(safranin hoặc fuchsin)

## Gram âm









- **Vi khuẩn thường trú**
- **Nhiễm trùng nội sinh và nhiễm trùng ngoại sinh**



## ***Vi khuẩn thường trú và nhiễm trùng nội sinh***

- Vi khuẩn thường trú
- Nhiễm trùng nội sinh xuất hiện khi có sự thay đổi vi khuẩn thường trú ( ví dụ nhiễm trùng sau dùng kháng sinh) hoặc do sự suy giảm cơ chế đề kháng của cá thể

**Skin:  $10^5$ – $10^7$**

*Staphylococcus epidermidis*  
*Staphylococcus aureus*  
Micrococci  
Diphtheroids:  
*Propionibacterium spp*

**Lower Respiratory Tract:**

Normally sterile

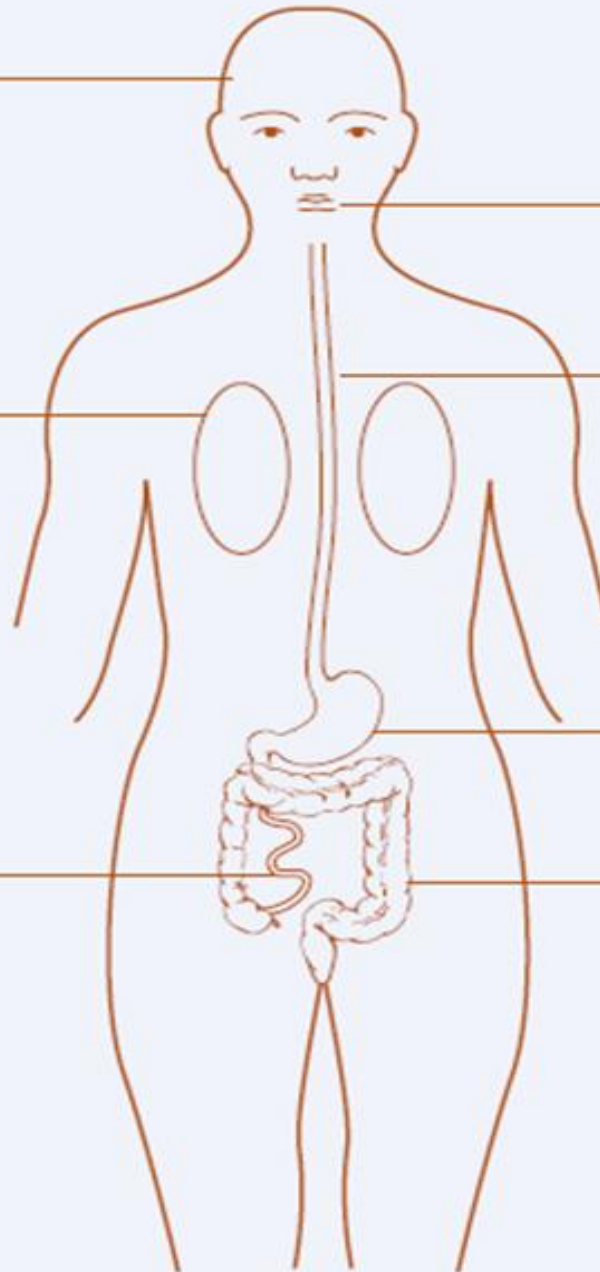
**Small Intestine:**

**Duodenum/jejunum:  $10^3$ – $10^5$**

*Lactobacillus*  
*Streptococcus sp*  
*Enterococcus*  
Enterobacteriaceae  
Diphtheroids  
Few anaerobes

**Ileum:  $10^4$ – $10^6$  Aerobes  
 $10^5$ – $10^7$  Anaerobes**

Enterobacteriaceae  
*Enterococcus sp*  
*Peptostreptococcus*  
Anaerobes including:  
*Bacteroides sp*  
*Clostridium sp*



**Mouth:  $10^9$ – $10^{11}$**

*Viridans streptococci*  
Oral anaerobes

**Upper Respiratory Tract:  $10^5$ – $10^9$**

Oral anaerobes  
*Streptococcus sp*  
*Staphylococcus sp*  
*Neisseria sp*  
Diphtheroids  
*Haemophilus sp*  
*Streptococcus pneumoniae*

**Stomach: Less than  $10^3$**

*Streptococcus sp*  
*Lactobacillus*

**Large Intestine:  $10^4$ – $10^6$  Aerobes  
 $10^5$ – $10^7$  Anaerobes**

Enterobacteriaceae  
*Enterococcus sp*  
*Pseudomonas sp*  
*Streptococcus sp*  
Anaerobes including:  
*Bacteroides sp*  
*Clostridium sp*



## Khoang miệng

*Streptococcus mutans*  
*Bacteroides*  
*Fusobacterium*  
*Streptococci*  
*Actinomyces*

## Da

*Staphylococcus aureus*  
Diphtheroids, *Streptococci*  
*Staphylococcus epidermidis*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
Anaerobes  
*Candida*  
*Torulopsis*  
*Pityrosporum*

## Đường tiêu hóa

*Bacteroides* spp.  
*Fusobacterium* spp.  
*Enterococcus faecalis*  
*Escherichia coli*  
*Lactobacillus* spp.  
*Staphylococcus aureus*

*Clostridium* spp.  
*Bifidobacteria*  
*Klebsiella* spp.  
*Eubacterium* spp.  
*Streptococci*  
*Pseudomonas*  
*Salmonella*  
Coliforms

Viridans streptococci  
*Streptococcus pyogenes*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Neisseria* spp.  
*Staphylococcus epidermidis*  
*Haemophilus influenzae*

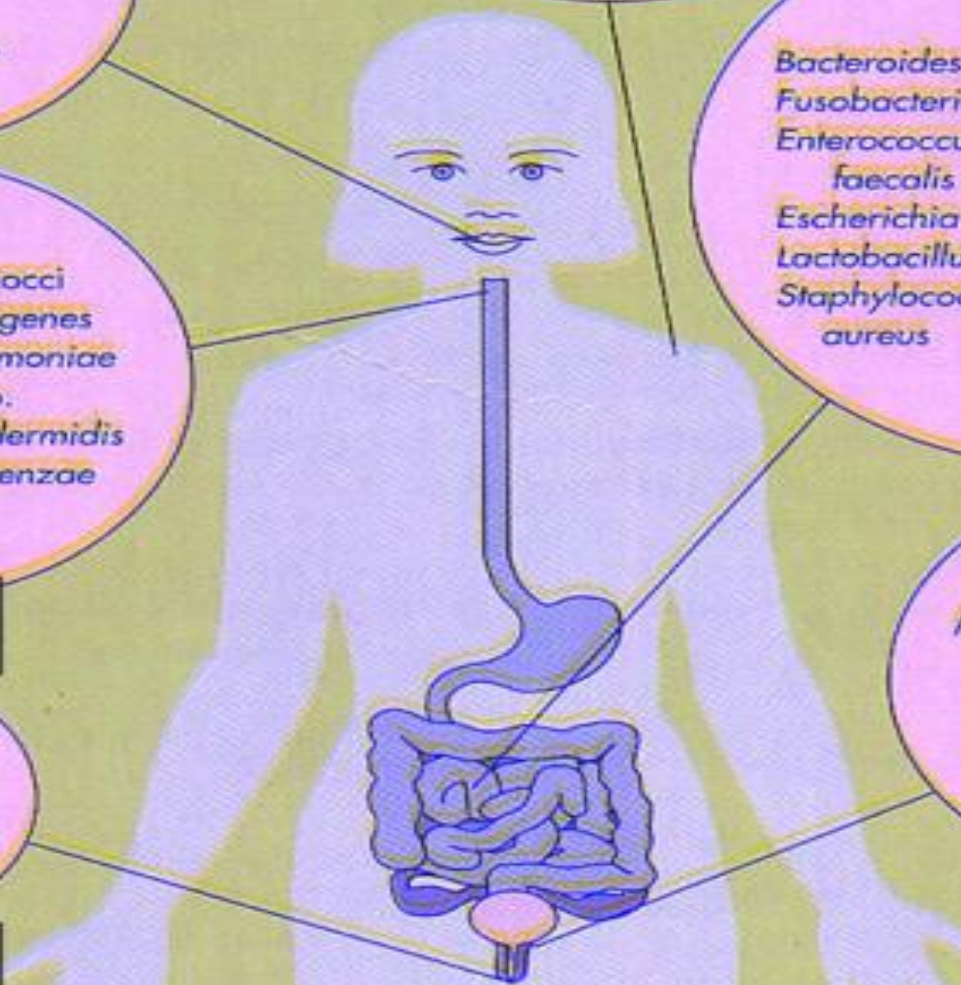
## Họng

*Lactobacilli*  
*Streptococci*  
*Candida*

*Mycobacterium smegmatis*  
Enterobacteriaceae  
*Bacteroides*  
(Skin microorganisms)

## Tiết niệu

## Âm đạo





## ***Nhiễm trùng ngoại sinh***

- ❖ **Nhiễm trùng có nguồn gốc từ bên ngoài gọi là nhiễm trùng ngoại sinh**
- ❖ **Hậu quả của việc lây truyền từ người sang người, tiếp xúc với các vi khuẩn từ môi trường bên ngoài và động vật**

Site/Type of Infection	Suspected Organisms
<b>1. Respiratory</b>	
Pharyngitis	Viral, group A streptococci
Bronchitis, otitis	Viral, <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>
Acute sinusitis	Viral, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>
Chronic sinusitis	Anaerobes, <i>Staphylococcus aureus</i> (as well as suspected organisms associated with acute sinusitis)
Epiglottitis	Viral, <i>Haemophilus influenzae</i>
Pneumonia	
<i>Community-acquired</i>	
Normal host	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , viral, mycoplasma
Aspiration	Normal aerobic and anaerobic mouth flora
Pediatrics	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
COPD	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Legionella</i> , <i>Chlamydia</i> , <i>Mycoplasma</i>
Alcoholic	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Klebsiella</i>
<i>Hospital-acquired</i>	
Aspiration	Mouth anaerobes, aerobic gram-negative rods, <i>Staphylococcus aureus</i>
Neutropenic	Fungi, aerobic gram-negative rods, <i>Staphylococcus aureus</i>
HIV	Fungi, <i>Pneumocystis</i> , <i>Legionella</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Pseudomonas</i>
<b>2. Urinary Tract</b>	
Community-acquired	<i>Escherichia coli</i> , other gram-negative rods, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , enterococci
Hospital-acquired	Resistant aerobic gram-negative rods, enterococci



### 3. Skin and Soft Tissue

Cellulitis	Group A streptococci, <i>Staphylococcus aureus</i>
IV catheter infection	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i>
Surgical wound	<i>Staphylococcus aureus</i> , gram-negative rods
Diabetic ulcer	<i>Staphylococcus aureus</i> , gram-negative aerobic rods, anaerobes
Furuncle	<i>Staphylococcus aureus</i>

### 4. Intra-Abdominal

*Bacteroides fragilis*, *Escherichia coli*, other aerobic gram-negative rods, enterococci

### 5. Gastroenteritis

*Salmonella*, *Shigella*, *Helicobacter*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile*, amoeba, *Giardia*, viral, enterotoxigenic-hemorrhagic *Escherichia coli*

### 6. Endocarditis

Pre-existing valvular disease	<i>Viridans streptococci</i>
IV drug user	<i>Staphylococcus aureus</i> , aerobic gram-negative rods, enterococci, fungi
Prosthetic valve	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>

### 7. Osteomyelitis and Septic Arthritis

*Staphylococcus aureus*, aerobic gram-negative rods

### 8. Meningitis

<2 months	<i>Escherichia coli</i> , group B streptococci, <i>Listeria</i>
2 months–12 years	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Adults	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i>
Hospital-acquired	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , aerobic gram-negative rods
Postneurosurgery	<i>Staphylococcus aureus</i> , aerobic gram-negative rods



## **Nồng độ ức chế tối thiểu**

### ❖ *Minimum Inhibitory Concentration MIC*

- ❖ Nồng độ ức chế tối thiểu là nồng độ thuốc kháng sinh nhỏ nhất có thể ức chế sự phát triển có thể nhìn thấy được của vi khuẩn sau 24 giờ
- ❖ **Điểm cắt** là nồng độ kháng sinh đạt được trong huyết thanh sau 1 liều kháng sinh chuẩn
- ❖ Tương quan giữa MIC và điểm cắt



## **Nồng độ diệt khuẩn tối thiểu**

- ❖ *Minimum Bactericidal Concentration MBC*
- ❖ Là nồng độ thuốc kháng sinh thấp nhất để diệt 99.9% vi khuẩn
- ❖ Tương quan giữa MBC và MIC : phân loại kháng sinh kìm khuẩn và diệt khuẩn

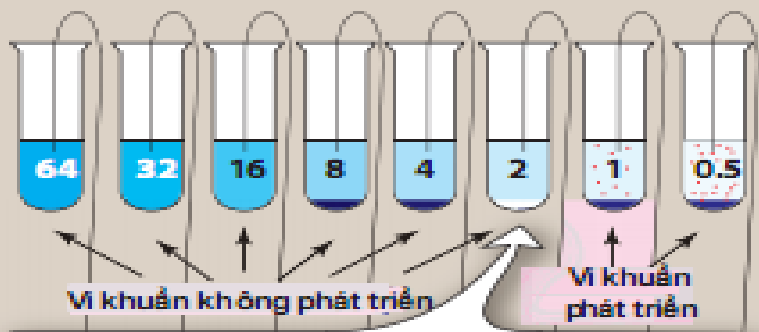


- $MBC/MIC > 4$ : kìm khuẩn
- $MBC/MIC = 1$ : diệt khuẩn.
- **KS kìm khuẩn** → nhiễm khuẩn nhẹ và trung bình/đủ sức đề kháng. (**macrolid, tetracyclin, phenicol, lincosamid**)
- **KS diệt khuẩn** → nhiễm khuẩn nặng, trên những BN yếu, suy giảm miễn dịch. (betalactam, aminoglycosid, fluoroquinolon, 5-nitro-imidazol, co-trimoxazol. )

**1** Các ống chứa vi khuẩn và được thêm kháng sinh với nồng độ khác nhau



**2** Định lượng vi khuẩn sau khi được ủ 24h

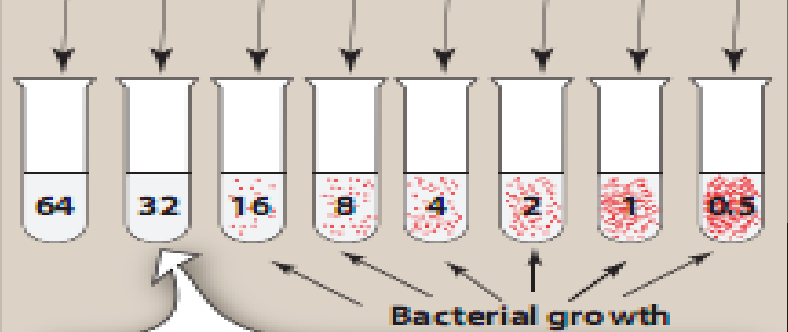


**2** Định lượng vi khuẩn sau khi được ủ 24h



MIC là nồng độ thấp nhất của kháng sinh ức chế sự phát triển của vi khuẩn (trong ví dụ này MIC = 2)

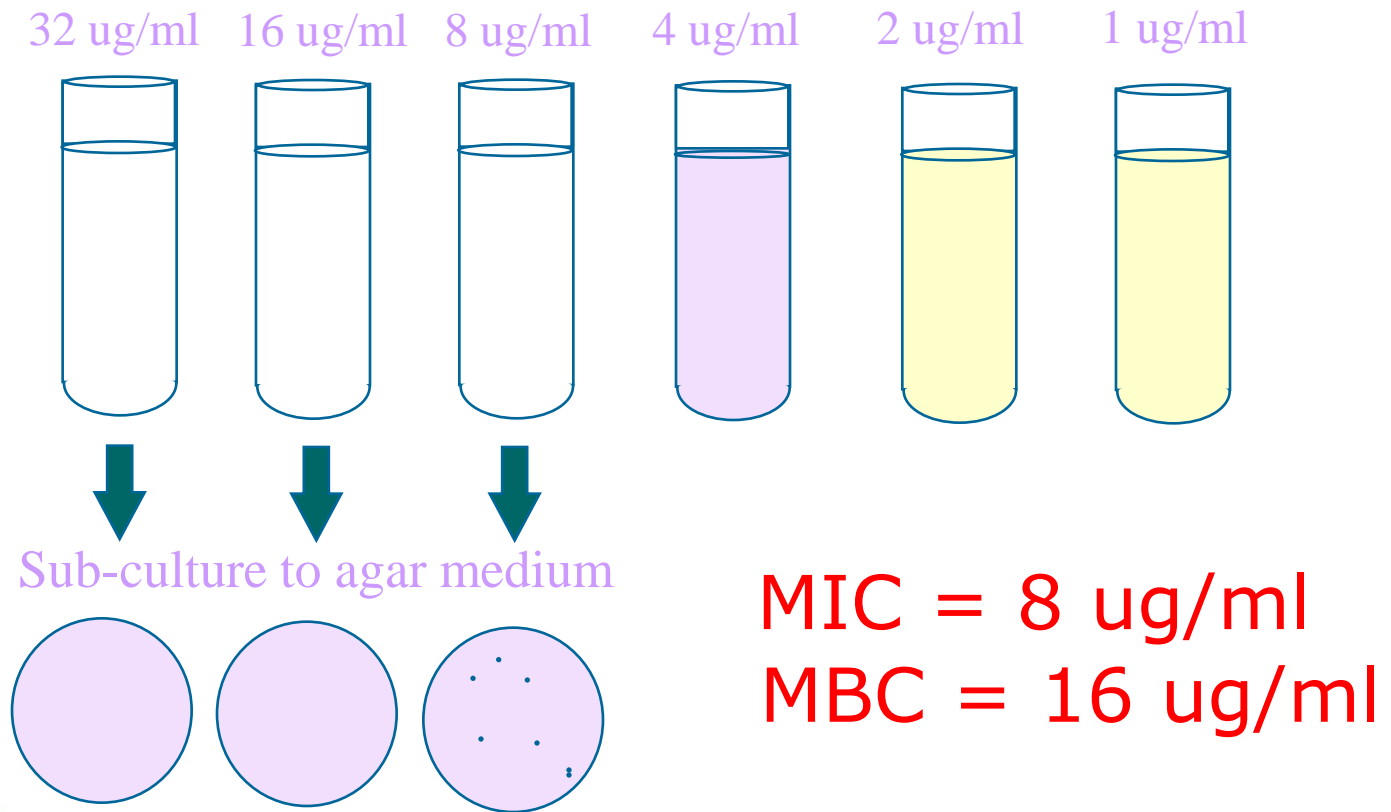
**3** Định lượng vi khuẩn sau 24h cấy chuyển trong môi trường không có kháng sinh



MBC là nồng độ kháng sinh thấp nhất tiêu diệt 99,9% vi khuẩn (trong ví dụ này MBC = 32)



# Minimal Inhibitory Concentration (MIC) vs. Minimal Bactericidal Concentration (MBC)







## *Tác dụng sau kháng sinh*



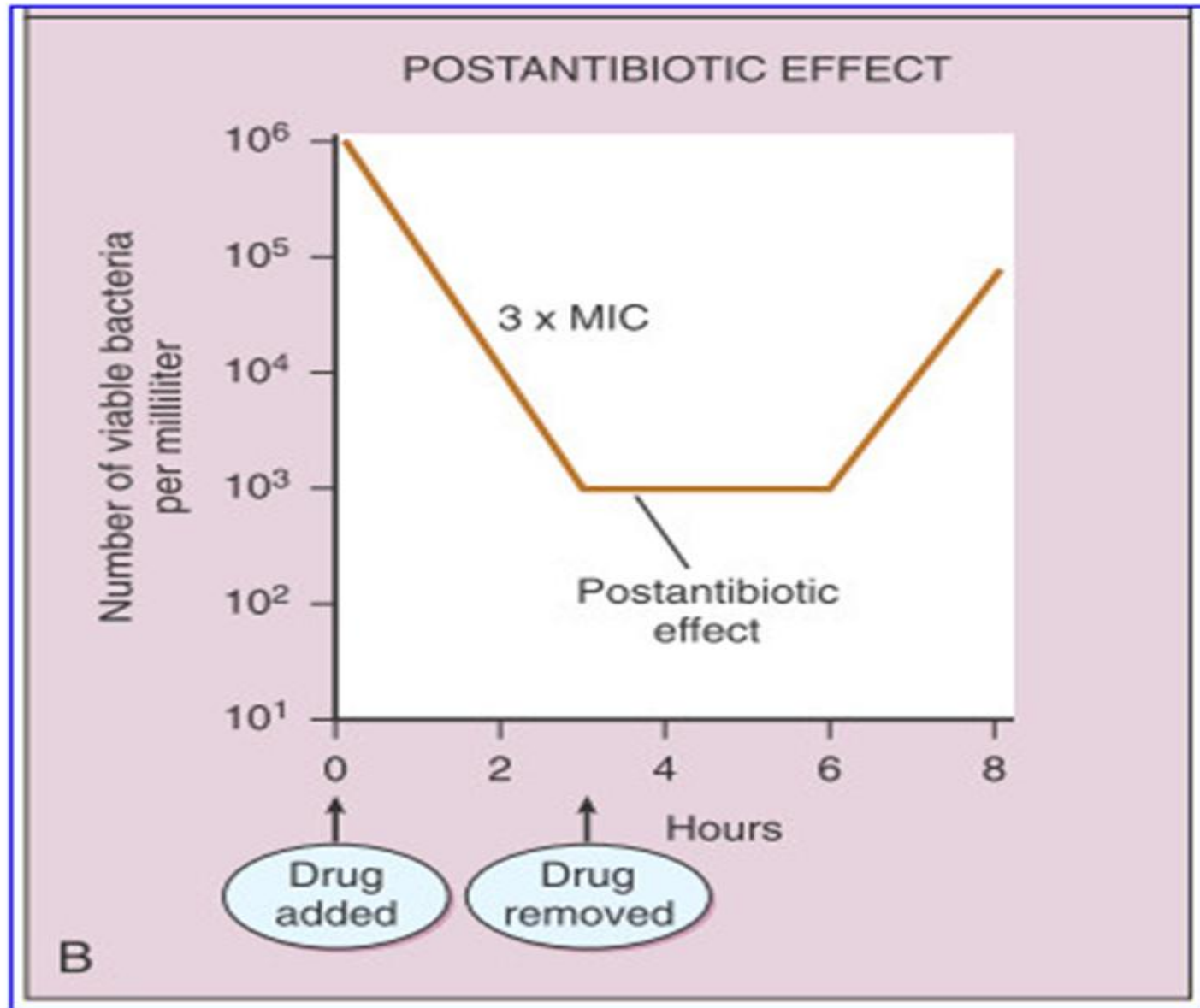
### ❖ *Post Antibiotic Effect PAE:*

Một số loại kháng sinh vẫn còn tác dụng ức chế sự phát triển của vi khuẩn sau khi thuốc đã được thanh thải

❖ PALE (Post-Antibiotic Leucocyt Enhancement Effect).

❖ PAE liên quan đến số lần dùng thuốc trong ngày

❖ So sánh PAE invitro vs invivo?





Không có PAE hoặc PAE ngắn	Có PAE trung bình hoặc kéo dài
<p>Các Penicilin</p> <p>Các Cephalosporin</p> <p>Monobactam (Aztreonam)</p>	<p>Aminosid</p> <p>Imidazol</p> <p>Fluoroquinolon</p> <p>Glycopeptid</p> <p>Macrolid</p> <p>Tetracyclin</p> <p>Carbapenem</p> <p>Lincosamid</p>



# PHÂN LOẠI THUỐC KHÁNG VI TRÙNG

❖ Theo cơ chế tác động

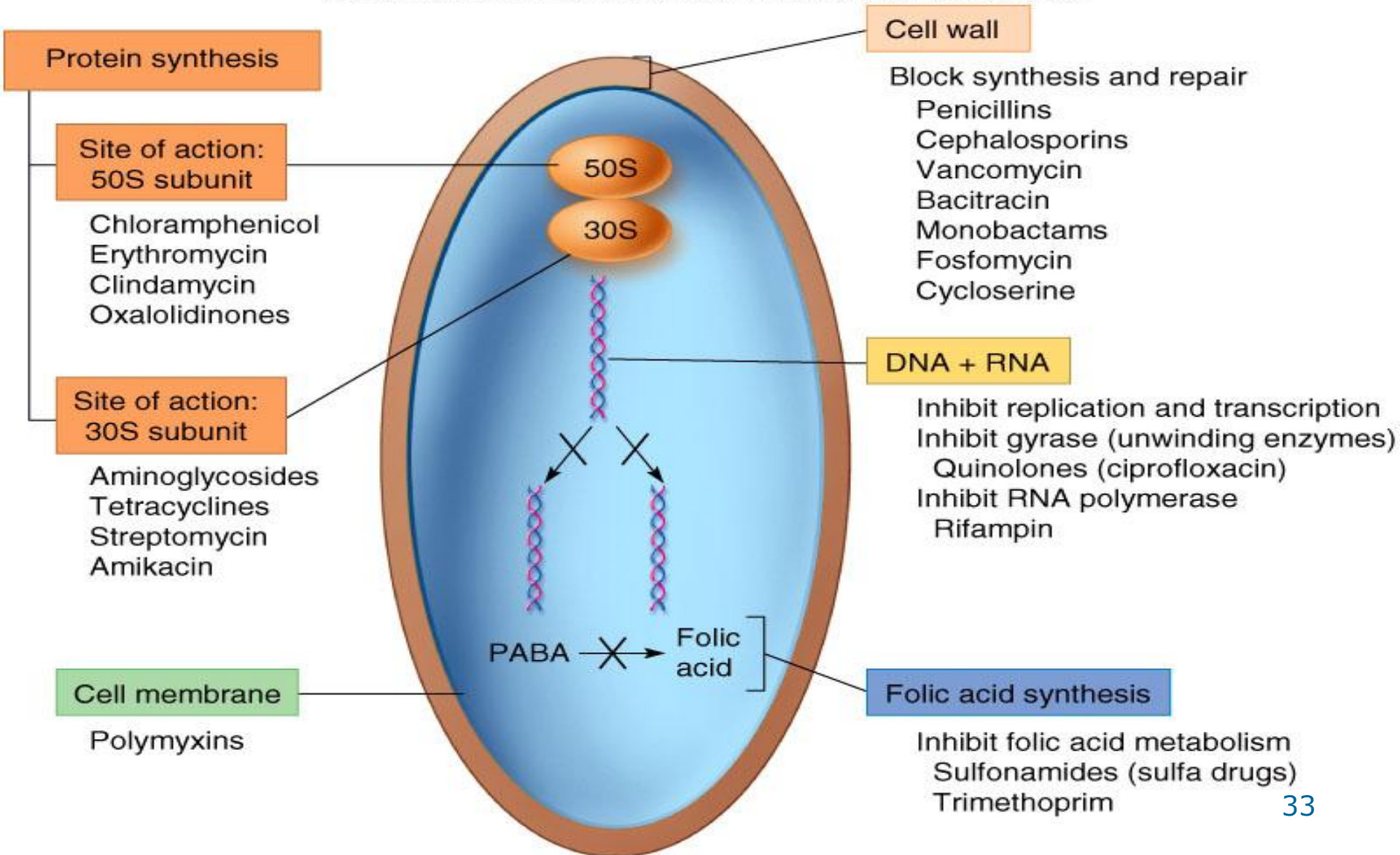
❖ Kháng sinh kìm khuẩn, diệt khuẩn

❖ Phân loại dựa vào dược động học- dược lực học



# Cơ chế tác động của thuốc kháng sinh

Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.







## *Theo cơ chế tác động*

- ❖ **Tác động trên vách tế bào:** họ  $\beta$ - lactam ( penicillin, cephalosporin, carbapenem, monobactam), vancomycin.
- ❖ **Tác động trên màng tế bào:** amphotericin B, colistin, imidazoles, nystatin, polymyxins.
- ❖ **Tác động trên sự tổng hợp acid folic:**  
Sulfonamides, Trimethoprim





## *Theo cơ chế tác động*

### ❖ Tác động trên sự tổng hợp acid nucleic:

Quinolones ( nalidixic acid, ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin)

### ❖ Tác động trên sự tổng hợp protein:

chloramphenicol, macrolides, clindamycin, oxalolidinones, aminoglycosides, tetracycline



# Kháng sinh kìm khuẩn, diệt khuẩn

## EXAMPLES:

Chloramphenicol  
Erythromycin  
Clindamycin  
Sulfonamides  
Trimethoprim  
Tetracyclines

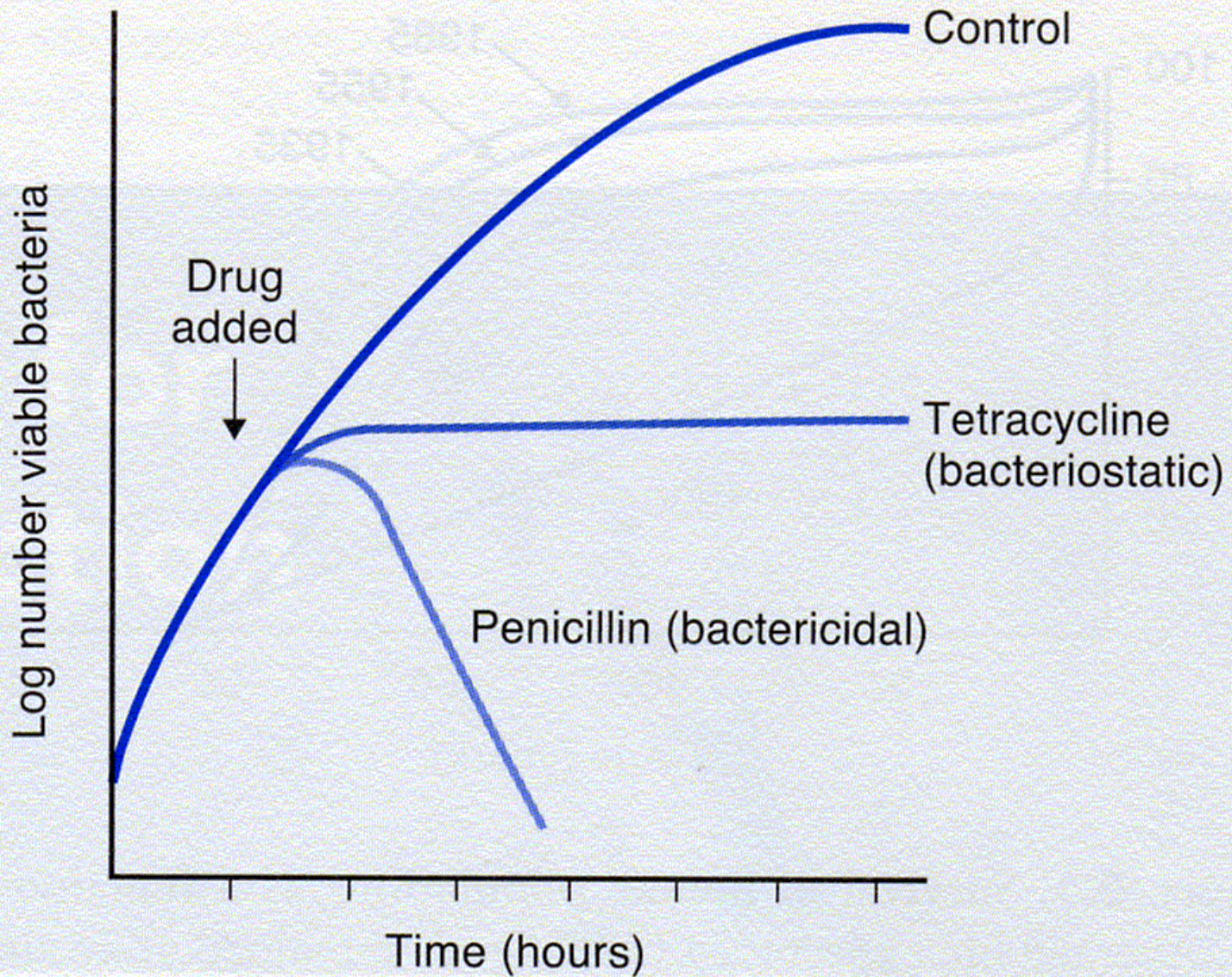


## EXAMPLES:

Aminoglycosides  
Beta-lactams  
Vancomycin  
Quinolones  
Rifampin  
Metronidazole











# PHỔ KHÁNG KHUẨN<sup>2</sup>

**A**

**Một số chủng vi khuẩn quan trọng trong y khoa**

Gram (+) cocci

Gram (+) bacilli

Gram (-) cocci

Gram (-) rods

Anaerobic organisms

Spirochetes

Mycoplasma

Chlamydia

Other

**B**

**Isoniazid: kháng sinh phổ hẹp**

Gram (+) cocci

Gram (+) bacilli

Gram (-) cocci

Gram (-) rods

Anaerobic organisms

Spirochetes

Mycoplasma

Chlamydia

Other

**Mycobacteria**

**C**

**Ampicillin: kháng sinh phổ trung bình**

Gram (+) cocci

**Enterococci**

Gram (+) bacilli

**Listeria monocytogenes**

Gram (-) cocci

Gram (-) rods

**Escherichia coli**

**Haemophilus influenzae**

**Proteus mirabilis**

**Salmonella typhi**

Anaerobic organisms

Spirochetes

Mycoplasma

Chlamydia

Other

**D**

**Tetracycline: kháng sinh phổ rộng**

Gram (+) cocci

Gram (+) bacilli

Gram (-) cocci

Gram (-) rods

Anaerobic organisms

Spirochetes

Mycoplasma

Chlamydia

Other

**Actinomyces, Rickettsiae, Amoebae**





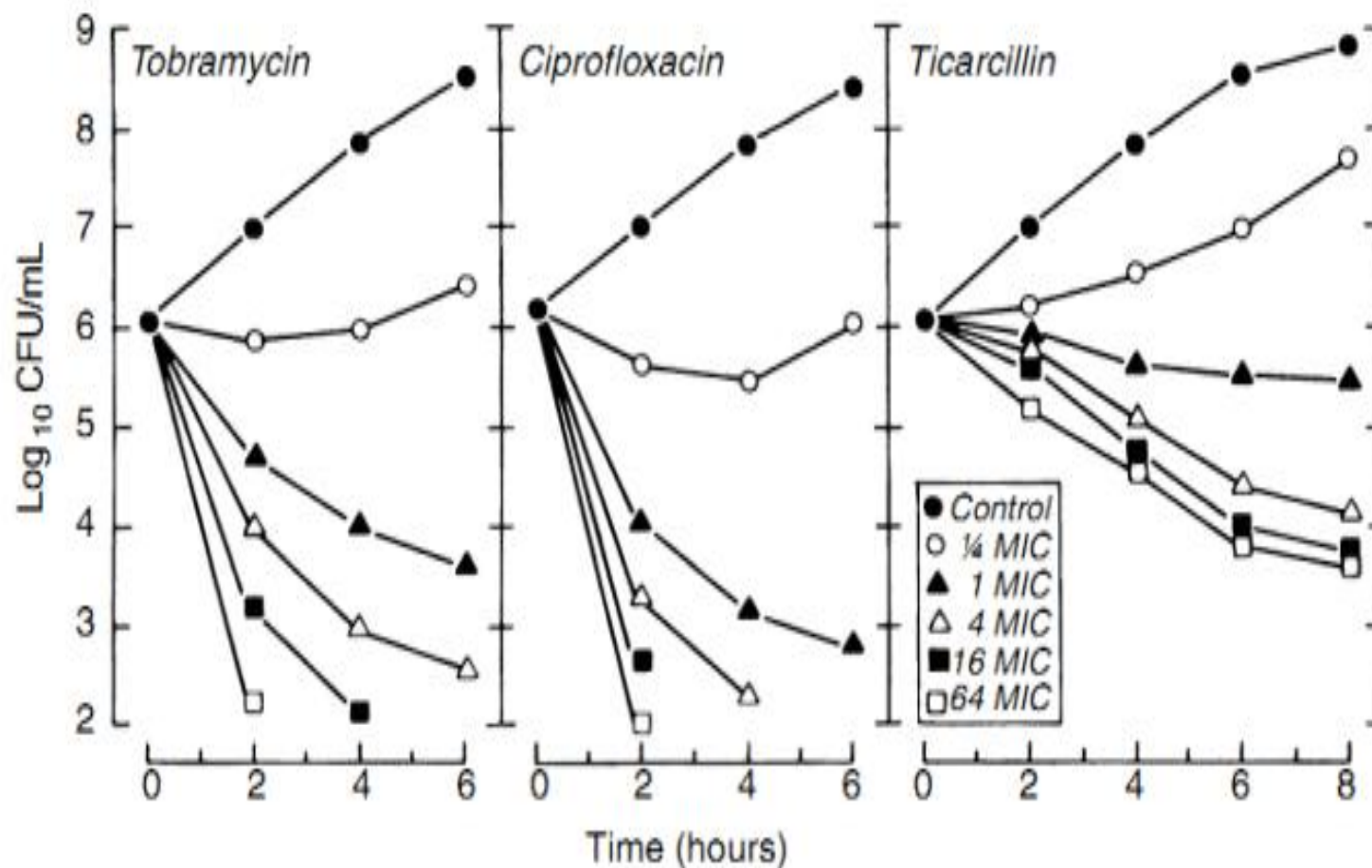
## Phân loại dựa vào dược động học- dược lực học

Dựa vào dược động- dược lực phân kháng vi trùng thành 2 nhóm:

- *Nhóm phụ thuộc thời gian*
- *Nhóm phụ thuộc nồng độ*



- **Concentration-dependent bactericidal activity:**  
Aminoglycosid, fluoroquinolon, daptomycin, ketolid, metronidazol, amphotericin B .
- **Time-dependent bactericidal activity:** beta-lactam, macrolid, clindamycin, glycopeptid, tetracyclin, linezolid .

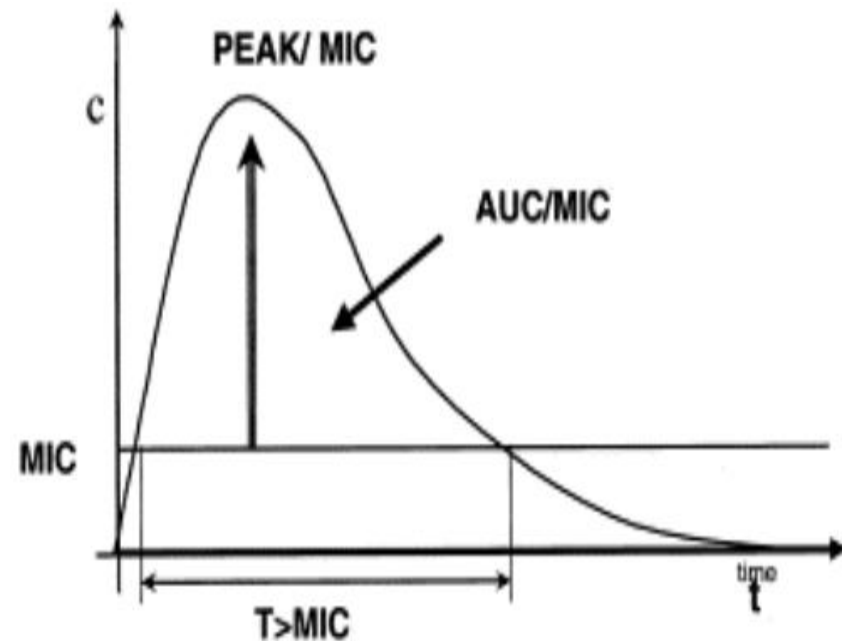


Hình I-1. Liên quan giữa mật độ vi khuẩn (CFU) với thời gian ở các mức MIC khác nhau (Thử trên chủng *P. aeruginosa* ATCC27853 với tobramycin, ciprofloxacin và ticarcillin ở các nồng độ từ 1/4 MIC đến 64 MIC)



# chỉ số PK/PD liên quan đến tác dụng của kháng sinh

- $T > MIC$ : thời gian nồng độ kháng sinh duy trì ở mức cao hơn MIC.
- $C_{peak}/MIC$ : Tỷ lệ giữa nồng độ đỉnh của kháng sinh và MIC.
- $AUC_{0-24}/MIC$ : Tỷ lệ “diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian” trong 24 giờ và MIC







## Phân loại kháng sinh theo chỉ số PK/PD

Phân loại kháng sinh	Nhóm đại diện	Chỉ số PK/PD liên quan đến hiệu quả
Kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc thời gian và có tác dụng hậu kháng sinh ngắn hoặc không có	Beta-lactam	$T > MIC$
Kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ và có tác dụng hậu kháng sinh trung bình tới kéo dài	Aminoglycosid, fluoroquinolon, daptomycin, metronidazol	$C_{peak}/MIC$ và $AUC_{0-24}/MIC$
Kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc thời gian và có tác dụng hậu kháng sinh trung bình	Macrolid, clindamycin, glycopeptid, tetracyclin	$AUC_{0-24}/MIC$



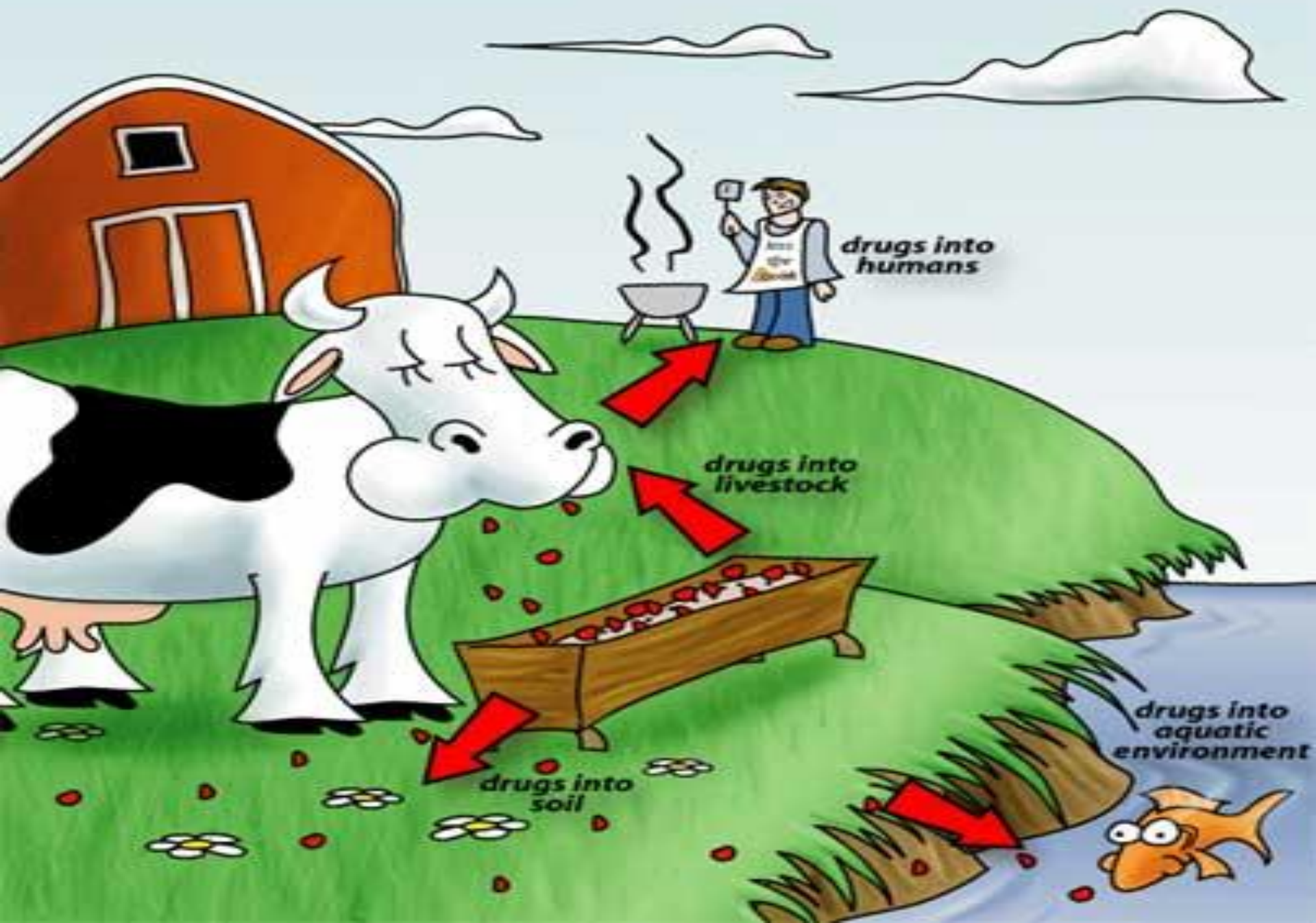
# SỰ ĐỀ KHÁNG CỦA VI KHUẨN

**-Điều trị nhiễm trùng thành công dựa vào:**

**-Liều dùng: phải tạo ra được nồng độ thuốc trong máu đủ để tiêu diệt vi khuẩn**

**-Nồng độ thuốc phải thấp hơn ngưỡng gây độc**

**❖ 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)**







# superbugs

microorganisms with multiply resistance

- **MRSA** - methicillin/oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus*
- **VISA** - vancomycin intermediate resistant *Staphylococci*
- **VRE** - vancomycin-resistant enterococci
- **ESBLs** extended-spectrum beta-lactamases (microorganisms – resistant to cephalosporins and monobactams)
- **PRSP** penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*

1952 – 100 % **Staphylococcus** infections were cured by penicillin

1982 – only 10 % infections

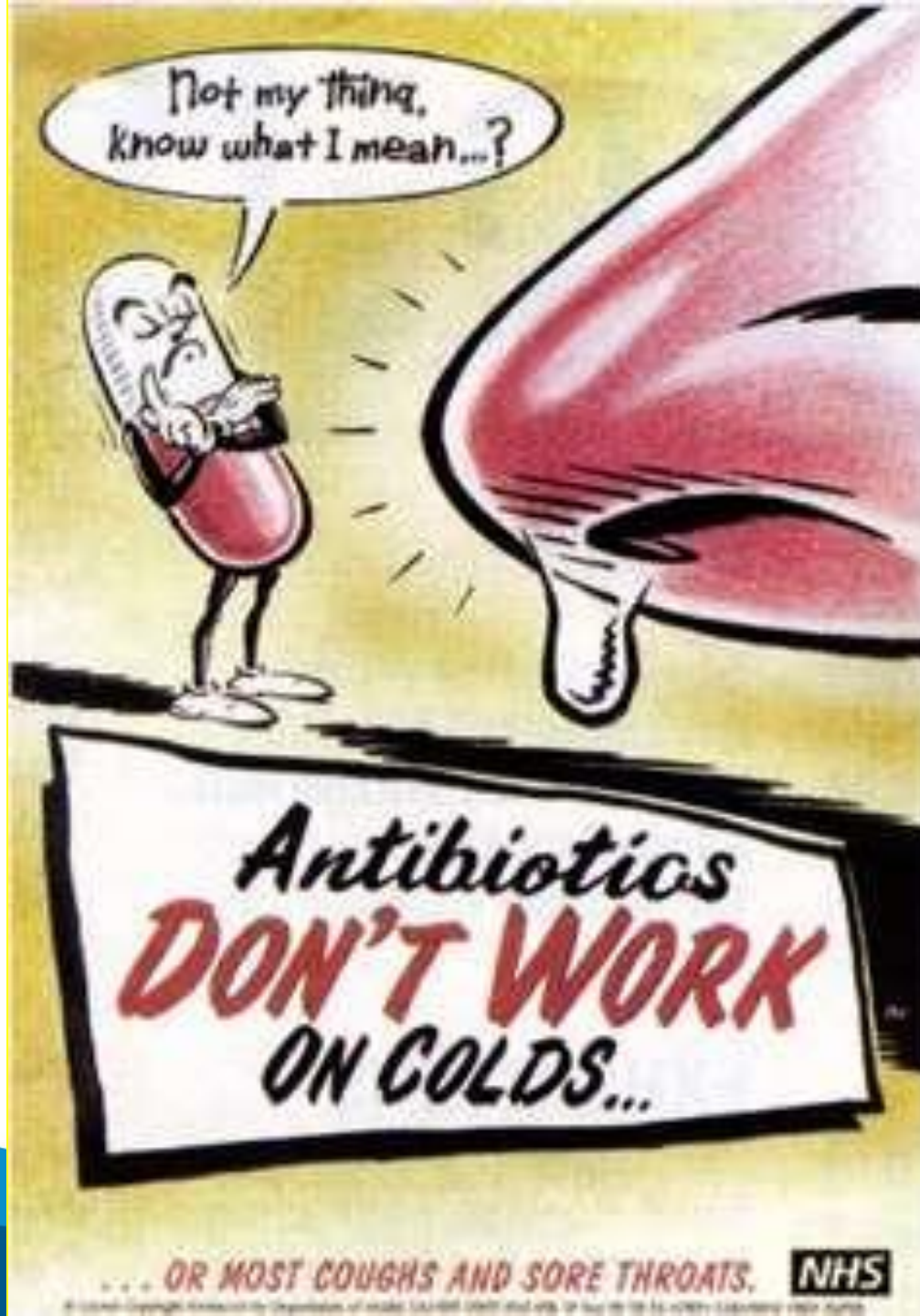
At nowadays ?.....

**MRSA causes 19 000 deaths annually in USA (more than VIL)**



© Original Artist  
Reproduction rights obtainable from  
[www.CartoonStock.com](http://www.CartoonStock.com)







# ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH



- **Đa kháng – MDR (Multi Drug Resistant)** là không nhạy cảm với  $\leq 1$  KS trong  $\geq 3$  nhóm kháng sinh được thử; VD: các chủng vi khuẩn sinh beta-lactamase phổ rộng – ESBL (Extended Spectrum Beta-lactamase).
- **Kháng mở rộng – XDR (Extensively Drug Resistant)** là không nhạy cảm với  $\leq 1$  KS của tất cả các nhóm nhưng còn nhạy cảm với  $\leq 2$  nhóm được thử; ví dụ A. baumannii chỉ còn nhạy cảm với colistin.
- **Toàn kháng – PDR (Pan-Drug Resistant)** là không nhạy cảm với tất cả kháng sinh của tất cả các nhóm được thử.





## **đ□ kh□ng gi□:**

- + **Khi h□th□ng mi□n d□ch c□a c□th□ gi□m** (do dùng corticoid, tia xạ, .. hoặc chức năng của ĐTB bị hạn chế. Cơ thể không đủ khả năng loại trừ được những vi khuẩn đã bị kháng sinh ức chế ra khỏi cơ thể.
- + **Khi VK ngoan c□**: ở trạng thái nghỉ (không nhân lên, không chuyển hoá do thiếu oxy, pH thay đổi, ...
- + **Khi c□v□t c□h**, tuần hoàn ứ trệ, kháng sinh không thấm tới ổ viêm. Sau khi phá bỏ vật cản thì kháng sinh lại phát huy tác dụng





# Đề kháng thực



## \* Đề kháng tự nhiên:

- + Một số vi khuẩn luôn không chịu tác động của của một số kháng sinh. Ví dụ: **Escheriachia coli** không chịu tác dụng của **Erythromycin**, ...
- + Một số vi khuẩn không có vách : **Mycoplasma** không chịu tác dụng của kháng sinh ức chế quá trình tổng hợp vách, như: **PNC**, **Cephlosporin**.

## \* Đề kháng thu được:

Do biến cố di truyền mà vi khuẩn từ chỗ không có gen đề kháng thuốc trở thành có gen đề kháng.



- A. Kháng kháng sinh do thay đổi thông tin di truyền
- B. Thay đổi các protein chức năng trong các chủng vi khuẩn kháng thuốc



## 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)



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

**1. Thay đổi đích tác dụng:** *S. pneumonia* kháng  $\beta$ -Lactam bằng cách thay đổi đích tác dụng (là các penicillin-binding protein)

**2. Giảm tích lũy thuốc:** 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\*

**3. Tiết ra các enzyme bất hoạt kháng sinh:\*\***

$\beta$ -lactamase, Acetyltransferase, Esterase

**4. Tạo ra các isoenzym** : cho nên bỏ qua tác dụng của kháng sinh: như đề kháng sulfamid và trimethoprim





# Một số cơ chế kháng kháng sinh.



## Kháng thuốc do thay đổi đích tác dụng

Aminoglycosides

Chloramphenicol

Clindamycin

Fluoroquinolones

b-Lactams

Macrolides

Rifampin

Sulfonamides

Tetracycline

Trimethoprim

Vancomycin

Thay đổi enzyme đích, DNA gyrase, dẫn đến kết quả fluoroquinolone bị kháng

## Kháng thuốc do làm giảm tích lũy thuốc trong tế bào vi khuẩn

↓ Giảm tính thấm

Fluoroquinolones

b-Lactams

Tetracycline

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.

↑ Tăng thải trừ thuốc

Fluoroquinolones

Macrolides

Tetracycline

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.

## Kháng thuốc do tạo ra enzyme bất hoạt thuốc

Aminoglycosides

Chloramphenicol

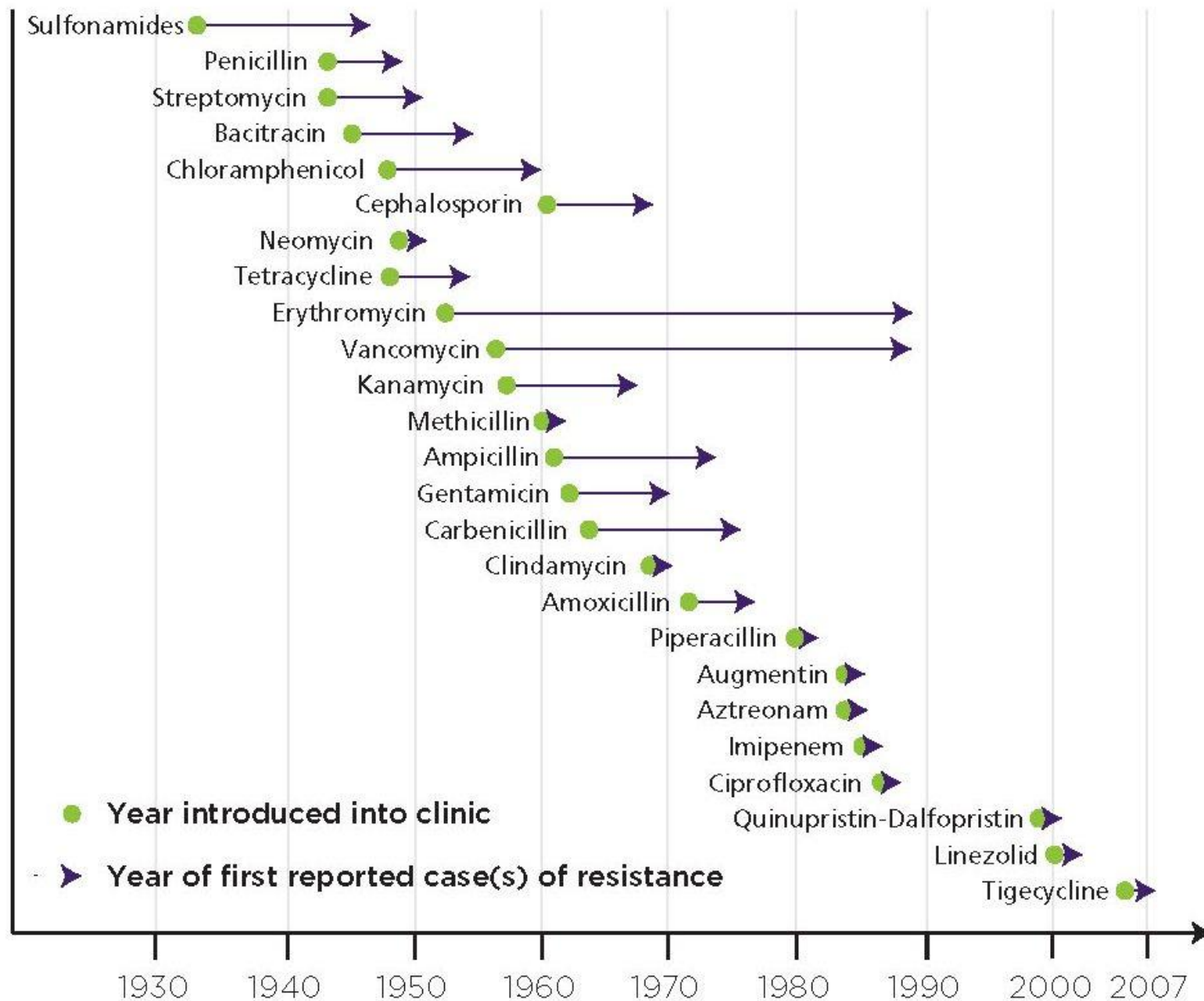
b-Lactams

Macrolides

Tetracycline

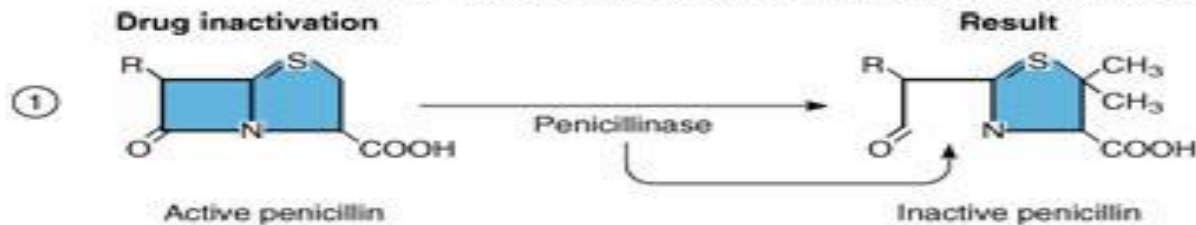
β-Lactamase (penicillinase) phá hủy kháng sinh bằng cách thủy phân vòng lactam. Hiện nay lậu cầu (Neisseria gonorrhoeae) kháng Penicillin rất mạnh do tiết ra enzyme này.

# Antibiotic

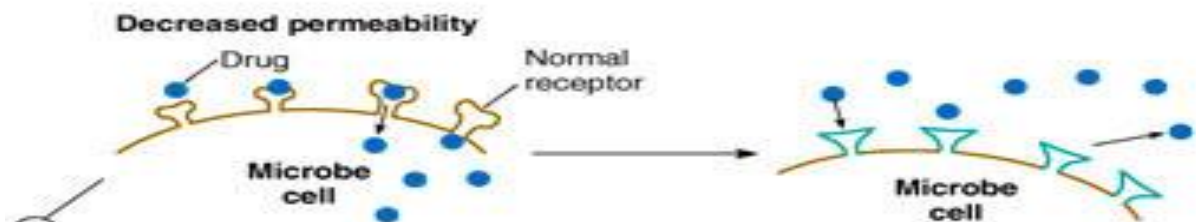


**Note:** Some of the dates are estimates only.

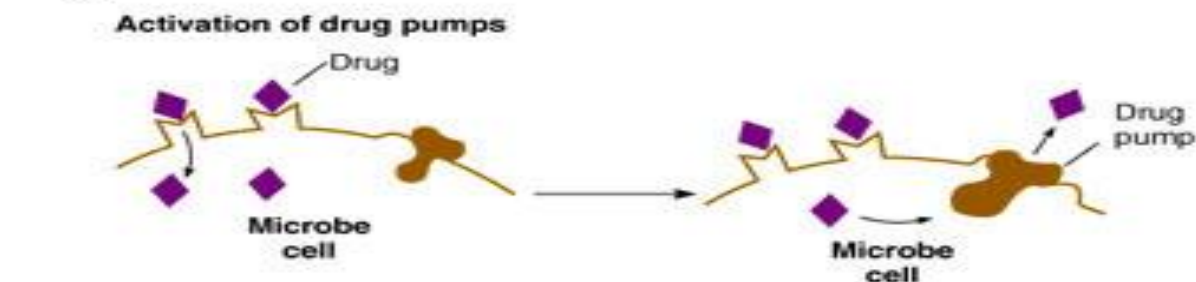
From: Pray L (Antibiotic R&D.  
Cambridge Healthtech Institute, Needham, MA, 2008).



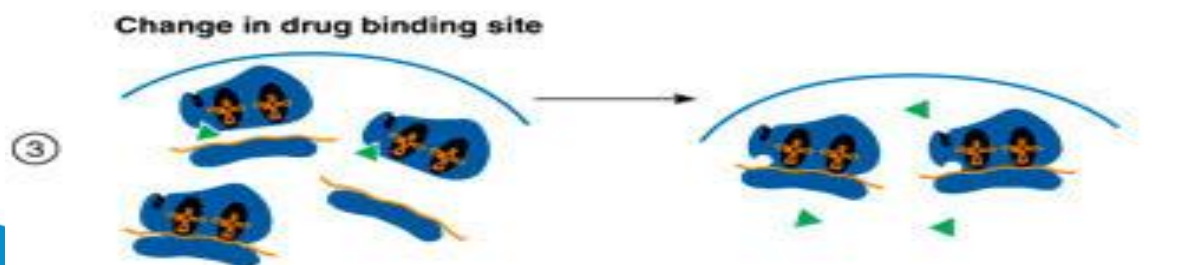
Penicillin bị bất hoạt bởi men penicillinase



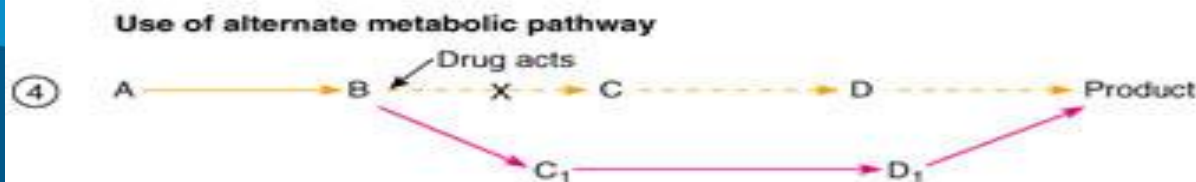
Thay đổi receptor của thuốc



Tạo kênh bơm thuốc ra ngoài



Thay đổi vị trí gắn kết của thuốc



Thay đổi con đường chuyển hóa bình thường



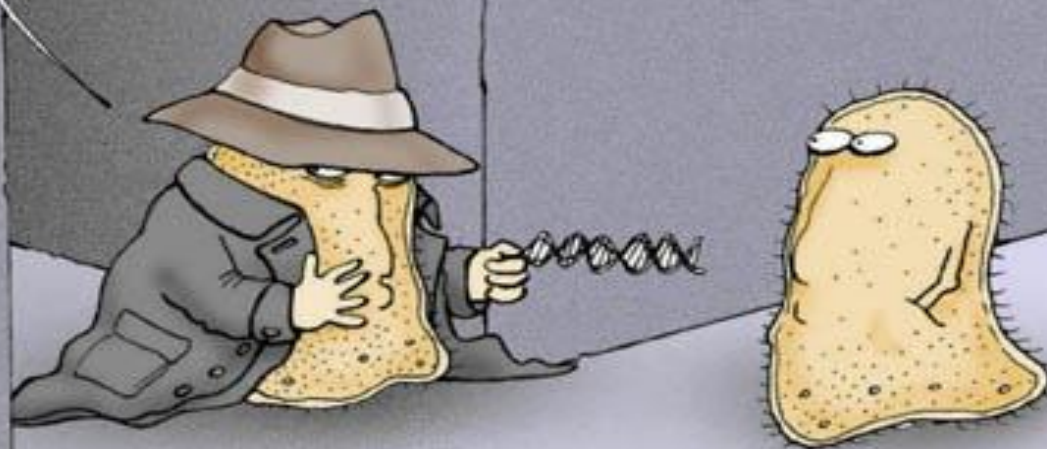
## ***Cơ chế xuất hiện dòng vi khuẩn kháng thuốc***



- ❖ **Đề kháng do đột biến gene, và vi khuẩn di truyền gen kháng thuốc cho đời sau ( theo chiều dọc)**
- ❖ **Đề kháng do plasmid: VK truyền các đặc tính kháng thuốc cho VK khác bằng cách chuyển dạng(transformation),chuyển nạp hay tiếp hợp(conjugation).**



Pssst! Hey kid! Wanna be a Superbug...?  
Stick some of this into your genome...  
Even penicillin won't be able to harm you...!



It was on a short-cut through the hospital kitchens that Albert was first approached by a member of the Antibiotic Resistance.



# **LỰA CHỌN KHÁNG VI TRÙNG**



**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**



# 1. Loại vi khuẩn gây bệnh



- **Lựa chọn kháng sinh** dựa trên các chủng VK hay gây ra một số bệnh cảnh lâm sàng nhất định..
- **Strep.pyogenes** và **Neisseria meningitides** thường nhạy cảm với một số loại kháng sinh nhất định.



# LỰA CHỌN KHÁNG VI TRÙNG

## 2. Về phía bệnh nhân:

1. Hệ miễn dịch: SGMD → diệt khuẩn, liều cao, kéo dài.
2. Suy thận:
3. Suy gan:
4. Giảm tưới máu vùng nhiễm khuẩn
5. Tuổi: TE
6. Phụ nữ mang thai và cho con bú
- 7. Yếu tố nguy cơ của nhiễm vi khuẩn đa kháng.**





# LỰA CHỌN KHÁNG VI TRÙNG

## 3. Vị trí nhiễm khuẩn: HRMN

- 1. Tính thân dầu (Lipid solubility):
- 2. Khối lượng phân tử:
- 3. Khả năng liên kết với protein:



# LỰA CHỌN KHÁNG VI TRÙNG

## 4. Tính an toàn của kháng sinh

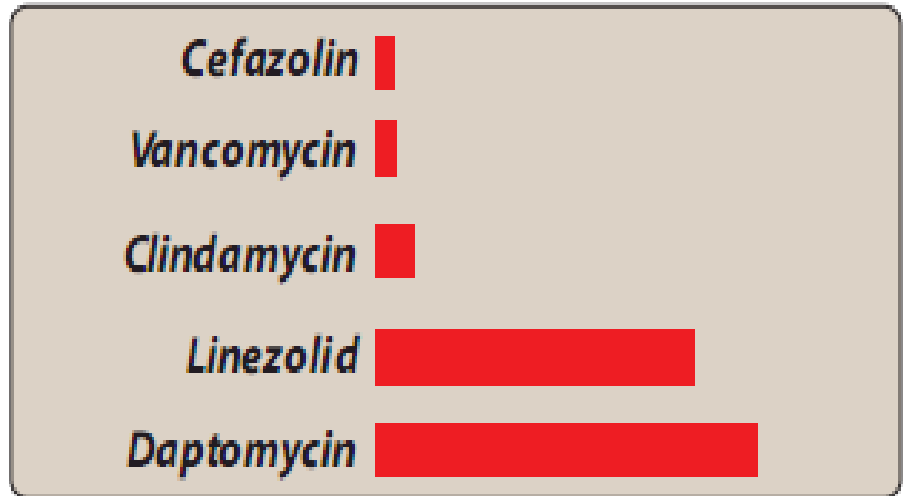
- $\beta$ -Lactam
- Cloramphenicol



# LỰA CHỌN KHÁNG VI TRÙNG

## 5.giá thành

- (MRSA) thường sử dụng một trong các kháng sinh sau đây:  
Vancomycin,  
Clindamycin,  
Daptomycin hoặc  
Linezolid



Hình 5

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



## KS và THAI KỲ

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	<i>β</i> -Lactams <i>β</i> -Lactams with inhibitors Cephalosporins <i>Aztreonam</i> <i>Clindamycin</i> <i>Erythromycin</i> <i>Azithromycin</i> <i>Metronidazole</i> <i>Nitrofurantoin</i> Sulfonamides
C	Độc tính trên động vật đã được xác định, nguy cơ trên người chưa rõ.	<i>Chloramphenicol</i> Fluoroquinolones <i>Clarithromycin</i> <i>Trimethoprim</i> <i>Vancomycin</i> <i>Gentamicin</i> <i>Trimethoprim-sulfamethoxazole</i>
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	





# KẾT HỢP KHÁNG VI TRÙNG

## CHỈ ĐỊNH:

- ❖ Điều trị bệnh nhân nhiễm trùng nặng hoặc suy giảm miễn dịch
- ❖ Nhiễm trùng nhiều dòng vi khuẩn
- ❖ Nhằm tăng tác dụng diệt khuẩn
- ❖ Hạn chế sự xuất hiện dòng vi khuẩn kháng thuốc



# KẾT HỢP KHÁNG VI TRÙNG

## BẤT LỢI

- ❖ Tăng nguy cơ dị ứng với thuốc
- ❖ Tăng chi phí điều trị
- ❖ Hiệu quả có khi không tăng hơn
- ❖ Xảy ra đối kháng giữa 2 thuốc kết hợp



# Các hiệu ứng do phối hợp thuốc

1. Hiệp đồng (synergistic)
2. Không gây hiệu ứng khác biệt
3. Đối kháng.



# Những lưu ý khi phối hợp thuốc kháng vi trùng

- ❖ Thuốc nhóm diệt khuẩn hoạt động tốt hơn khi vi trùng đang nhân lên nhanh
- ❖ Thuốc nhóm kìm khuẩn dễ gây đổi kháng giảm tác dụng của thuốc nhóm diệt khuẩn nếu phối hợp

EXAMPLES:  
Chloramphenicol  
Erythromycin  
Clindamycin  
Sulfonamides  
Trimethoprim  
Tetracyclines



EXAMPLES:  
Aminoglycosides  
Beta-lactams  
Vancomycin  
Quinolones  
Rifampin  
Metronidazole







# Hiệu quả đối kháng:

- Aminoglycoside + Chloramphenicol:  
*Enterobacteriaceae*
- PNC phổ rộng + chloramphenicol:  
*Streptococcus pneumoniae*
- PNC phổ rộng + imipenem: **trực trùng Gram-**



# HIỆP ĐỒNG



- Trimethoprim và sulfamethoxazol
- Cặp phối hợp kinh điển: một beta-lactam với một aminoglycosid
- penicilin với một chất ức chế beta-lactamase\*
- Ampicilin( PBP1) với ticarcilin(PBP2). \*\*



## Chỉ dẫn chung cho phối hợp kháng sinh



- lao, phong, viêm màng trong tim, Brucellosis.
- bệnh nặng không chờ KSĐ được.
- suy giảm sức đề kháng; nhiễm khuẩn do nhiều loại vi khuẩn khác nhau.
- phối hợp cần đủ liều và nên lựa chọn những KS có tính chất DĐH gần nhau hay có tác dụng hiệp đồng.



# **KHÁNG SINH DỰ PHÒNG**

- ❖ **Bệnh nhân có tiền sử bệnh tim hậu thấp.**
- ❖ **Bệnh nhân có dụng cụ nhân tạo như van tim nhân tạo cần làm thủ thuật nha khoa**
- ❖ **Người tiếp xúc gần với bệnh nhân bị lao hoặc viêm màng não.**
- ❖ **Bệnh nhân phẫu thuật.**



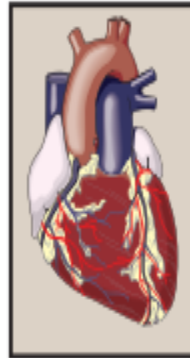


# Lựa chọn kháng sinh dự phòng

- phổ
- SE
- tương tác
- chọn lọc vi khuẩn
- khuếch tán
- chi phí.

**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.



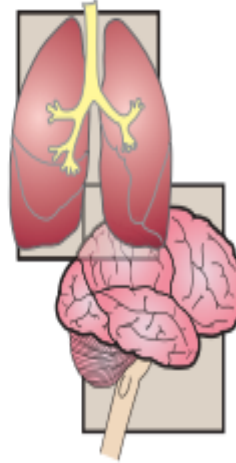
**2**

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.





## Đường dùng



- SKD >50% là tốt.\*
- Đường tiêm chỉ được dùng trong một số trường hợp.\*\*

**Tuy nhiên, cần xem xét chuyển ngay sang đường uống khi có thể.**



# Sinh khả dụng của một số kháng sinh đường uống



Kháng sinh	Sinh khả dụng (%)	Ảnh hưởng của thức ăn đến hấp thu
Ampicilin	40	↓
Amoxicilin	90	±
Lincomycin	30	↓
Clindamycin	90	±
Erythromycin	50	↓
Azithromycin	40	↓
Tetracyclin	50	↓
Doxycyclin	90	±
Pefloxacin	90	±
Ofloxacin	80	±



# THỜI GIAN DÙNG KS

Therapy	Infectious Diseases
3 weeks	Lymphogranuloma venereum (LGV), syphilis (late latent), H. pylori, chronic prostatitis
4 weeks	Chronic otitis media, chronic sinusitis, acute osteomyelitis, chronic pyelonephritis, brain abscess, SBE
4–6 weeks	Acute bacterial endocarditis (S. aureus, Listeria, enterococcal), chronic osteomyelitis <sup>4</sup>
3 months	Lung abscess <sup>1</sup> , melioidosis, bartonella
6 months	Pulmonary TB, extrapulmonary TB, actinomycosis <sup>2</sup> , nocardia <sup>3</sup> , prosthetic-related infections <sup>5</sup>
12 months	Whipple's disease
> 12 months	Lepromatous leprosy, HIV, Q fever (SBE/PVE)

1. Treat until resolved or until chest x-ray is normal/nearly normal and remains unchanged.
2. May require longer treatment; treat until resolved.
3. May require longer treatment in compromised hosts.
4. Adequate surgical debridement is required for cure.
5. Implanted foreign materials associated with infection (prosthetic valves, vascular grafts, joint replacements, hemodialysis shunts) should be removed as soon as possible after diagnosis. If removal is not feasible, then chronic suppressive therapy may be attempted, although clinical failure is the rule.





# Cơ quan bài xuất chính của một số kháng sinh



Kháng sinh	Vị trí bài xuất chính
Cefotaxim	Thận
Cefoperazol	Gan
Lincomycin	Gan
Clindamycin	Gan
Erythromycin	Gan
Azithromycin	Gan
Tetracyclin	Thận
Doxycyclin	Gan
Pefloxacin	Gan
Ofloxacin	Thận



# Nguyên tắc MINDME trong sử dụng kháng sinh



<b>M</b>	Microbiology guides wherever possible	Theo chỉ dẫn vi khuẩn học bất kỳ khi nào có thể
<b>I</b>	Indication should be evidence-based	Chỉ định phải căn cứ trên bằng chứng
<b>N</b>	Narrowest spectrum required	Lựa chọn phổ hẹp nhất cần thiết
<b>D</b>	Dosage appropriate to the site and type of infection	Liều lượng phù hợp với loại nhiễm khuẩn và vị trí nhiễm khuẩn
<b>M</b>	Minimum duration of therapy	Thời gian điều trị tối thiểu cho hiệu quả
<b>E</b>	Ensure monotherapy in most situation	Bảo đảm đơn trị liệu trong hầu hết các trường hợp