

# Antibiotic review

Thursday, September 17, 2020 12:46 PM

Võ Châu Hoàng Long - Y2015B

<https://errolzodjalga.com/medicine/pages/OtherPages/AntibioticReview.ChanuRhee.html>

**Betalactam:** PCN, cephalosporin, Carbapenem, Monobactam -> diệt khuẩn (bactericidal)

- Nhắc đến nhóm này, tác dụng phụ đầu tiên là dị ứng/phản ứng quá mẫn bao gồm phản vệ (< 1/10000), -> nổi ban, ức chế tủy, viêm thận,..., dạ dày ruột, có thể co giật. Skin test có giá trị chẩn đoán dương thấp ~ 50%, nhưng giá trị dự báo âm rất cao ~ 98%. Nếu chơi chắc, thì hỏi tiền căn dị ứng, nếu xảy ra >10 năm và/hoặc không có đặc điểm của IgE => cho full liều (<1% phản vệ), ngược lại thì tăng từ từ.
- Theo nguyên tắc, nếu vi khuẩn còn nhạy và bệnh nhân **không dị ứng** thì **đây là nhóm kháng sinh lựa chọn hàng đầu cho hầu hết các trường hợp vì hiệu lực và khả năng diệt khuẩn cao**.
- Hầu hết beta-lactam đường uống có bioavailability thấp (*amoxicillin có độ khả dụng sinh học cao nhất trong nhóm này*)
- T/MIC => hầu hết dùng nhiều lần 1 ngày, trừ ceftriaxone.
- SPICE-A organism.

## **PENICILLINS:**

- o Penicillin G: G(+), hầu hết kỵ khí vùng miệng, và giang mai.
- o Ampicillin (IV), Amoxicillin (PO): G(+), ngoại trừ **MSSA** và **limited** Gram negative coverage.
  - Dùng trong: NHTT trên, viêm xoang, viêm tai giữa, *nhễm Listeria* (NTSS), UTIs,...
  - Ampicillin is the first line for *H. influenza type b* (Hib) pneumonia.
  - Amoxicillin không hiệu vì lý do gì có một ít khả năng lên không điển hình, nên được khuyến cáo sử dụng ở phụ nữ có thai nhiễm *C. trachomatis*
- o Methicillin/Nafcillin/Oxacillin (IV), Dicloxacillin (PO): MSSA và Streptococcus (Only Gram positive)
  - Không dùng được MRSA và *Staphy coagulase* (-) như *S. epidermis*.
  - Nafcillin ít gây viêm gan và nổi ban hơn oxacillin.
- o **Piperacillin, Ticarcillin** -> Kháng được *Pseudomonas*, và thường ở dạng kết hợp với các beta lactamase inhibitor.
  - Dùng trong Viêm phổi bệnh viện/chăm sóc y tế, nhiễm trùng da nặng (tiểu đường), nhiễm trùng ổ bụng.
- o Amox/Clavulanic, Amp/Sulbactam, Piperacillin/Tazobactam, Ticarcillin/Clavu

## **CEPHALOSPORINS:**

- o Keys:
  - Không có hiệu quả trên *Pseudomonas aeruginosa*, trừ Cefazidime và Cefepime.
  - Không diệt được *Enterococcus* (*faecium, faecalis*), trừ Cefartoline (thế hệ V).
  - Không có hiệu quả cao trên kỵ khí, trừ Cefoxitin, Cefotetan (Thế hệ II), và cefepime có hiệu quả poor (vậy mà đi Nhi ai cũng bảo nó có hiệu quả).
- o Thế hệ 1: Cefazolin IV, Cephalexin PO
  - Gram (+) excellent, minor gram (-) (Proteus, E.coli, Klebsiella).
  - Thường sử dụng để dự phòng trong phẫu thuật?
  - Không sử dụng trên MRSA.
- o Thế hệ 2: Cefuroxime, Cefoxitin, Cefotetan
  - G(+) tương tự nhưng G(-) tốt hơn thế hệ 2, trên H.influenza, Enterobacter, Neisseria. => nhiễm trùng đường hô hấp, gonorrhea, UTIs,...
  - Riêng Cefoxitin và Cefotetan tác dụng tốt trên hiếm khí và gram (-), trừ Pseudo, và yếu trên G(+) => Cephamycins => nhiễm trùng dưới cơ hoành.
- o Thế hệ 3: Cefotaxime, Ceftriaxone, Cefpodoxime
  - G(+) tốt, yếu hơn nhóm 1 một chút, và excellent G(-) coverage. Không có Pseudomonas và KÝ KHÍ.
  - Viêm phổi cộng đồng, Viêm màng não (*Ceftriaxone qua màng não rất tốt*), Viêm phúc mạc NK nguyên phát, nhiễm trùng huyết vs strep nhạy,...
  - Cefazidime: Chỉ tác dụng lên Gram (-), cả Pseudo. KHÔNG TÁC DỤNG LÊN G(+) VÀ KÝ KHÍ. => Cấy Pseudomonas ra thì xài.
- o Thế hệ 4: Cefepime (IV)
  - **MSSA, Strep, G(-) bao gồm cả Pseudo, weak anaerobic coverage.**
  - Điều trị: Sốt có giảm tiểu cầu, **viêm phổi bệnh viện**, viêm màng não nghi ngờ tác nhân G(-).
  - Bệnh não, rối loạn tri giác, co giật.
- o Thế hệ 5: Cefartoline IV
  - Gram (+): **MRSA, VISA, VRSA**, Strep. Gram (-) y chang Ceftriaxone.
  - SSTI (skin and soft tissue) có biến chứng.
  - Là Cepha DUY NHẤT trị được MRSA, viêm phổi cộng đồng.
- **CARBAPENEMS** Imipenem/cilastin, Meropenem, Ertapenem, Doripenem (IV)
  - o G(-), G(+), cả Pseudomonas (trừ Ert), **ESBL, và cả kỵ khí -> phổ kháng khuẩn rộng nhất**.
  - o Nhóm kháng sinh TIN TƯỜNG NHẤT để diệt tụi ESBL.
  - o Tuy nhiên, không diệt được tụi MRSA và hầu hết VRE, và KHÔNG ĐIỂN HÌNH.
  - o Thấm vào mọi nơi tốt, bao gồm dịch não tủy. Cái nào ngấm tốt nhất?

- Last line for Gram (-): Nhiễm trùng nặng do gram (-) kháng: Viêm phổi bệnh viện/chăm sóc y tế, viêm màng não, nhiễm trùng ổ bụng, SSTI có biến chứng.
- **MONOBACTAM** - Aztreonam
  - Chỉ tác dụng **Gram âm hiếu khí**, Không tác dụng lên Gram (+) và kỵ khí. (giống ceftazidime)
    - Viêm phổi bệnh viện, nhiễm trùng ổ bụng, nhiễm trùng huyết, SSTI.
- Comparison of the 3 broadest spectrum beta-lactams: Cefepime, Zosyn, and Carbapenems (non-Ertapenem) have activity against both Gram positive (MSSA, Strep) and Gram negative including Pseudomonas. They do NOT cover: MRSA, VRE, Atypicals, among others.
  - **Cefepime** – main weakness is **weak anaerobe coverage and no nterococcus**
- **Zosyn** (Piperacillin/Tazobactam) – broader due to excellent anaerobe coverage, activity vs Amp-susceptible Enterococcus. No ESBL coverage.
- **Carbapenems** (except Ertapenem) – broadest yet due to anaerobic coverage, Amp-susceptible Enterococcus, and **ESBL**

**Protein-synthesis inhibitors:** gồm có: macrolides, aminoglycosides, tetracycline, clindamycin, và chloramphenicol (5 loại)

- Macrolides: **Vì khuẩn không điển hình, một vài gram (+) và gram (-)**. => 50S
  - Azithromycin: thuốc lựa chọn hàng đầu cho hầu hết của VK không điển hình. Dùng trong viêm phế quản nguy cơ thấp, COPD, viêm phổi cộng đồng, viêm học Strep dị ứng PCN,... Thường dùng kết hợp với Ceftri khi VP Cộng đồng nhập viện.
  - Azithromycin: coi chừng QT dài.
- Clindamycin => 50S
  - Phổ cực tốt lên **CÀU KHUẨN Gram (+) và KỶ KHÍ**, cả MRSA nhưng ko có enterococci.
  - Có tác dụng antitoxin trong toxic shock syndrome của GAS, S.aureus nhưng ít hơn.
  - Không qua được hàng rào máu não.
- Chloramphenicol: => 50S
  - Gram (+) (cả MRSA, VRE), Gram (-) trừ P.pseudomonas; KỶ KHÍ.
  - Ít sử dụng do tác dụng phụ (ức chế tủy hồi phục, bất sản tủy (aplastic anemia), hội chứng đứa trẻ xám: tụt huyết áp, sốc, tím).
  - Chủ yếu ở bệnh nhân VMN có dị ứng beta-lactam NẶNG: Vancomycin + Chloramphenicol +/- Bactrim.
- Aminoglycosides: Gentamycin, amikacin, streptomycin, Tobramycin. => 30S
  - Phổ Gram (-) tốt, bao cả pseudomonas. Không (hạn chế) tác dụng lên G(+) và kỵ khí.
  - Vô nước tiểu và thăm CSF KHÔNG tốt.
  - Dùng chung với beta lactam có tác dụng hiệp đồng.
- Tetracycline: Doxycycline, tetracycline => 30S
  - Gram (+) cả MRSA và một vài Staph, phủ kém Strep, G(-), và không điển hình.
  - Tác dụng tốt trên các tác nhân không thường gặp: Rickettsia, Lyme disease, Tularemia, Vibrio, Brucella, Q fever, Anthrax
  - Tác dụng phụ: Nhạy cảm ánh sáng, triệu chứng tiêu hóa, xin màu răng, ức chế phát triển xương ở trẻ em, độc gan.

**Fluroquinolone: Cipro, Levo, Moxi => DNA gyrase.**

- **Gram (+), Gram (-), kỵ khí, không điển hình.**
- **Tác dụng phụ:** QT dài (nhất là Levo), triệu chứng dạ dày ruột, phá hủy sụn đầu xương, tăng nguy cơ C.difficile.
- Theo thứ tự trên: Gram (+) tăng dần, Gram (-) giảm dần. Cipro thì không phủ pneumococcus, còn Moxi thì không phủ P.aeruginosa.

**Sulfonamides = Bactrim/streptra (TMP/SMX) => Folate synthesis inhibit**

- Phổ rộng: Gram (+) (cả CA-MRSA), một vài Pneumococci), hầu hết gram (-) TRỪ Pseudomonas.
- Tác dụng phụ: Quá mẫn, nổi ban, triệu chứng dạ dày ruột, ức chế tủy xương phụ thuộc liều, tăng creatinine.
- Sử dụng: nhiễm trùng da và mô mềm vì có phủ MRSA (tốt thứ nhì về kháng sinh uống, do bioavai 100%, sau Linezolid), nhưng phủ Strep yếu.

### **SUPER GRAM (+) ANTIBIOTICS**

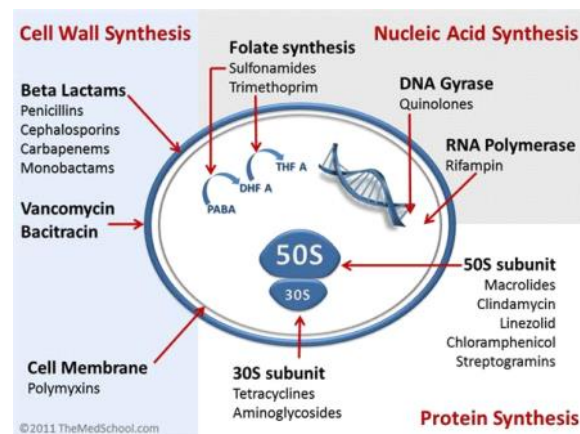
Phủ: MRSA, Strep, Staphy coagulase-negative, Enterococcus (cả VTE): Vancomycin, Linezolid, Clindamycin, Teicoplanin, Daptomycin, Synercid (Quinupristin/Dalfopristin), Tigecycline, Ceftaroline.

### **SUPER GRAM (-) ANTIBIOTICS THAT COVERS PSEUDOMONAS**

- Nếu khi ngờ Gram (-), đặc biệt NT bệnh viện, có yếu tố nguy cơ, xem xét kết hợp 1 **beta-lactam + fluoroquinolone hoặc aminoglycosides.**
- **Piperacillin/Tazobactam 4.5 g x 4.**
- Carbapenems
- Ceftazidime, Cefepime
- Ciprofloxacin, Levofloxacin.
- Aminoglycosides:
- Polymyxins - Colistin, Polymyxin B.

### **ANTIBIOTICS WITH ANAEROBE COVERAGE**

- Các bệnh lý do kỵ khí bao gồm: CNS abscess, Khoang miệng (bệnh nha chu, abscess quanh amidan, nhiễm trùng sâu vùng cổ), Viêm phổi hít / Abscess phổi / tràn mủ màng phổi, Nhiễm trùng ổ bụng (thủng, viêm phúc mạc, abscess trong ổ bụng), Nhiễm trùng vùng sinh dục (viêm nội mạc tử cung, abscess buồng trứng, nhiễm trùng vùng chậu), Một vài nhiễm trùng da - mô mềm (Fournier, loét bàn chân đái tháo đường, vết cắn của con vật)
- Metronidazole (ưu tiên dưới cơ hoành): vô dịch não tủy tốt.
- Clindamycin (trên cơ hoành, không dùng dưới cơ hoành)
- Carbapenem
- Cephalosporin thế hệ 2: Cefoxitin, cefotetan. (tránh dùng ở ổ bụng)
- Moxifloxacin (dùng trong nhiễm trùng ổ bụng).
- **Tigecycline - Excellent anaerobic activity.**



# Nhóm glycopeptides (vancomycin)

Monday, September 23, 2019

3:42 PM

- Viridans streptococcus là một nhóm các tụ cầu tán huyết alpha, những vi khuẩn này mọc thành các cụm màu xanh trên thạch nên được gọi là viridans (theo tiếng Hy Lạp là green). Gồm nhiều họ vi khuẩn: S. mutans, S. salivarius,...

## 1. **Cấu trúc và Cơ chế tác dụng:**

- Các glycopeptides là các peptides có trọng lượng phân tử lớn, vòng kền, được gắn với các phân tử đường (nên gọi là glyco-). Các thuốc chính là vancomycin và telavancin (mới, có gắn thêm nhóm lipid nên được gọi là lipoglycopeptides), *teicoplanin* (trên LS thấy sử dụng vancomycin và teicoplanin, chưa thấy sử dụng telavancin).
- Tác dụng lên thành tế bào: gắn với tiền chất tổng hợp peptidoglycans nên ức chế quá trình tổng hợp vách tế bào. Thụ thể là D-alanine-D-alanine.
- Kích thước vòng kền nên không qua được kênh porin của màng tế bào gram âm => **chỉ tác dụng lên gram dương.**
- Vancomycin phân phối ở hầu hết các mô và dịch cơ thể, trừ *dịch não tủy*.
- Half-life: 4-6 h (ở người có chức năng thận bình thường).

## 2. **Phổ tác dụng: Phổ hẹp**

- Các tác dụng **diệt khuẩn** mạnh.
- Chỉ tác dụng lên Gram **DƯƠNG** hiếu khí và kỵ khí bao gồm: Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermis, S. pyogenes, Viridans Streptococci, **S. pneumonia**, một vài Enterococci; Clostridium spp (C. difficile, C. botilium, C. tetani, C. peringens), và các vi khuẩn Gram dương kỵ khí khác.
- Không tác dụng lên vi khuẩn Gram âm.
- Ít tác dụng lên *Listeria monocytogenes* nên không được khuyến cáo.
- **Vancomycin và Teicoplanin: MRSA**

## 3. **Tác dụng phụ và tương tác thuốc:**

- Vancomycin có thể gây độc tai, đặc biệt lưu ý khi sử dụng chung với kháng sinh nhóm aminoglycoside.
- **Hội chứng Redman:** Đỏ da vùng đầu, mặt cổ, thân trên, có thể lan tới chi nhưng ít hơn, có thể kèm ngứa, hạ huyết áp. Theo các tác giả thì đây không phải là phản ứng dị ứng mà do truyền với tốc độ nhanh, điều trị bằng cách giảm tốc độ truyền thuốc. Gặp ở vancomycin, và cả teicoplanin nhưng tỉ lệ thấp hơn.
  - o Là **phản ứng anaphylactoid** (giống dị ứng nhưng không qua IgE)
  - o Do tiết **histamine từ basophil và mast cell** (vancomycin thúc đẩy thoái hóa mast cell và basophil), có liên quan đến nồng độ Vancomycin truyền quá nhanh (**>1gram/ 1 giờ**) => **không truyền quá 10mg/phút**
  - o Là phản ứng phụ thường gặp nhất của Vancomycin tĩnh mạch, ở 40-50% bệnh nhân. Đa số nhẹ, nhưng có nặng như phù mạch, yếu, co giật cơ.
  - o Xử trí: dừng truyền ngay và dùng antihistamine H1 hoặc H2, kết hợp cả 2 nếu nặng.
- Ít gặp: Giảm bạch cầu.
- Độc thận:
  - o Vancomycin gây độc thận, nguy cơ tăng lên khi liều > 4 g/ngày.
  - o Nếu bệnh nhân đang sử dụng vancomycin mà cần sử dụng thêm kháng sinh kháng gram âm, bệnh nhân đang sử dụng cephalosporin thì có thể xem xét đổi sang metronidazole vì cephalosporin làm tăng tỉ lệ AKI, tuy nhiên đánh đổi ở giảm hoạt tính kháng S. faecalis và MSSA.

## 4. **Kháng thuốc:**

- Kháng thuốc chủ yếu gặp trên các *enterococci*, đột biến gene mã hóa vùng gắn của vancomycin khiến

vancomycin gần không được (gene *vanA* và *vanB*). Các gene này có thể truyền được giữa các enterococci nên hiện tại đang có nguy cơ kháng thuốc gia tăng. Enterococcus faecium và faecalis đều có thể truyền gene này, ngay cả *S.aureus* cũng vậy (ở Michigan Mỹ).

- **Cần nhớ đây là Vancomycin (và hình như teicoplanin và telavancin cũng vậy) vẫn còn hiệu quả cao, đường như không bị kháng hiện nay.**

## 5. **Đường sử dụng và Liều điều trị:**

### **A. Vancomycin:**

- Tên thuốc:
- Đường sử dụng: Đường tĩnh mạch, đường uống (rất ít). (Uptodate)
  - o Tốc độ truyền: 0.5 g trong > 30 phút, 1 g trong > 1 giờ.
  - o Cụ thể: **Vancomycin 500 mg, 2 lọ x 2** (pha 100 ml NaCl 0,9% / D5%, truyền > 1 giờ => tốc độ < 30 giọt/phút)
- Liều:
  - o Mục tiêu liều trong máu: (nguồn Uptodate)
    - Đối với BN nhiễm khuẩn nặng (nhiễm trùng huyết, viêm phổi bệnh viện, viêm nội tâm mạc nhiễm trùng,...): 15-20 mcg/mL.
    - Nhiễm khuẩn không nặng: 10 - 15 mcg/mL.
  - o Liều sử dụng: (Emedicine) Sử dụng từ 7-10 ngày
    - Loading dose: không dưới 15mg/kg.
    - Liều duy trì: Hầu hết đều: 2g/ngày chia 4 lần hoặc chia 2 lần => chia cho dễ nhớ: 1 g x 2 (TTM)
    - Giảm liều ở bệnh nhân suy thận

Vancomycin Initial Dosage Regimens for Patients With Impaired Renal Function (Golightly 2013)

eGFR (mL/minute per 1.73 m <sup>2</sup> )	Actual Body Weight			
	<60 kg	60 to 80 kg	81 to 100 kg	>100 kg
>90	750 mg every 8 hours	1,000 mg every 8 hours	1,250 mg every 8 hours	1,500 mg every 8 hours
50 to 90	750 mg every 12 hours	1,000 mg every 12 hours	1,250 mg every 12 hours	1,000 mg every 8 hours
15 to 49	750 mg every 24 hours	1,000 mg every 24 hours	1,250 mg every 24 hours	1,500 mg every 24 hours
<15 <sup>a</sup>	750 mg	1,000 mg	1,250 mg	1,500 mg

<sup>a</sup>Check a random vancomycin level in 24 hours after the dose. If random level is ≤20 mcg/mL, repeat the dose. If random level is >20 mcg/mL, do not redose; repeat random level in 12 hours.

General indications for measuring vancomycin trough levels include **risk of nephrotoxicity and inadequate therapeutic response**. **Monitor at regular intervals.** Specifically, trough levels should be measured in the following patients at risk for nephrotoxicity:

- Patients also receiving other potentially nephrotoxic drugs - Angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors), angiotensin receptor blockers (ARBs), NSAIDs, aminoglycoside antibiotics, sulfonamides, chemotherapy agents
- Patients with reduced or changing renal function
- Patients receiving higher than usual doses

- Patients receiving higher than usual doses
- Patients on prolonged therapy (>3-5 days)

**B. Teicoplanin:**

- Đường tĩnh mạch, đường uống.
- Liều: *Thời gian sử dụng?*
  - Đường tĩnh mạch:
    - Sơ sinh, < 2 tháng: loading dose 16 mg/kg , sau đó 8 mg/kg mỗi ngày.
    - Trẻ em > 2 tháng: Loading dose 10 mg/kg mỗi 12h, 3 liều => 6 - 10 mg/kg một liều mỗi ngày.
    - Người lớn: Loading dose: 400 - 800 mg mỗi 12 giờ, 3 - 5 liều, sau đó 6 - 8 mg/kg một liều mỗi ngày (cho dễ nhớ chắc là vẫn 400 - 800 mg/ngày).
    - Điều chỉnh liều suy thận:

**Renal impairment:** Usual dose to be given for first 3 days, thereafter adjust dose according to CrCl.

CrCl (ml/min)	Dosage Recommendation
40-60	1/2 initial dose given daily or initial dose every 2 days.
<40	1/3 initial dose given daily or initial dose every 3 days.

# Cephalosporins

Wednesday, August 5, 2020 9:47 PM

## 1/ Cấu trúc:

- Là một beta-lactam chính hiệu.
- Có một nhân gồm (1) và (2) ở hình bên, trong đó số 2 là vòng 6 còn ở penicillin là vòng 5. Hai nhóm R1 và R2 modify được.
- Ưu điểm: (1) Dè kháng tốt hơn với sự ly giải của các beta-lactamase, (2) R1 và R2 có thể modified cho ra kháng sinh mới.

## 2/ Phổ tác dụng:

- Gram (+) giảm ít, Gram (-) mạnh dần từ thế hệ (1) -> (4); trừ thế hệ (5) là ceftaroline thì cực mạnh lên Gram (+).
- Kị khí nhìn chung yếu nhất, trừ thẳng Cefepime được nhắc tới, nhưng đánh kị khí không tốt (không khuyến cáo dùng vì mục đích này). **Mạnh về kị khí nhất trong nhóm này là Cefotetan và Cefoxitin nhưng chúng là Cephamycins**, tác dụng cũng trung bình, và đánh đối tác dụng lên Gram (+) (yếu).
- Thế hệ thứ 3:
  - o Modification: Nhóm R1 đổi (amiothiazolyl) => tăng kháng với beta-lactamases, tăng tính xuyên thấu qua màng ngoài tế bào, tăng ái tính với PBPs (nên tác dụng lên tụ cầu và phế cầu tốt),
  - o Cefazidime: R1 lại được biến đổi dữ nữa => tác dụng tốt lên Gram (-) cả *P.aeruginosa*, nhưng lại đánh đối tác dụng lên Gram (+) yếu.
  - o **Bị thủy phân bởi AmpC beta-lactamases.**
  - o **Cefoperazone:** Cefoperazone is a semisynthetic broad-spectrum cephalosporin proposed to be effective against *Pseudomonas* infections. It is a third-generation antibiotic agent and it is used in the treatment of various bacterial infections caused by susceptible organisms in the body, including respiratory tract infections, peritonitis, skin infections, endometritis, and bacterial septicemia
- Thế hệ 4:
  - o R1 vẫn là amiothiazolul. **Còn R2 đã được biến đổi.**
  - o Xuyên thấu nhanh hơn, gần vào PBPs tốt hơn, kháng beta-lactamases tốt hơn (cả AmpC beta-lactamases). Gram (-) tăng mạnh mẽ, giết cả *P.aeruginosa*, trong khi Gram (+) vẫn không đổi.
  - o **Cefepime**
- Thế hệ 5:
  - o **Tiếp tục R2 bị chỉnh sửa**, giờ thêm một vòng nữa cho bự ra => phổ Gram (-) trở về giống C3, nhưng Gram (+) lại lên một tầm cao mới.
  - o Gần tốt với các PBPs của MRSA, *Staphylococcus coagulase negative*, penicillin-resistant *S.pneumonia* strain.
  - o Ngoài ra, tác dụng tốt lên **Kị khí Gram (+), đó là con *Clostridium spp.***
  - o Dùng ở dạng prodrug => nhanh chóng chuyển thành dạng active khi vào tuần hoàn.

## 3/ Cơ chế kháng thuốc:

- PBPs: Đột biến chính ở dòng *S.pneumonia*, do đó, thấy được C1 và C2 không có tác dụng trên dòng này, nhưng từ C3 đến C5 có sự thay đổi ở R1 và R2 mà tác dụng tốt lên nó.
- Beta-lactamases: Cơ chế chính của các Gram (-).
- Bơm efflux: Cơ chế chính của các Gram (-), chứ Gram (+) nó đâu có.

## 4/ Tác dụng phụ và tương tác thuốc:

- Tác dụng phụ ít.
- 5-10% dị ứng penicillin sẽ dị ứng cephalosporin => khuyến cáo nếu đã dị ứng như có mề dầy/phản vệ thì không sử dụng cephalosporin.
- Other rare adverse effects include reversible neutropenia, thrombocytosis, hemolysis, diarrhea, and elevated liver function tests.
- Thằng Ceftriaxone chuyển hóa nhiều qua gan và thải qua mật nên chú ý.

## 5/ Liều và đường dùng:

- Ceftriaxone thải 40% qua gan, 60% qua thận.
- Cefoperazone chỉ qua gan.
- Cefazidime 1 g/1A 2A x 2-3 TMC. (2g x 2-3).

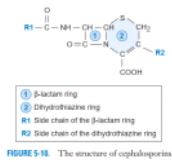


FIGURE 5-18. The structure of cephalosporins.

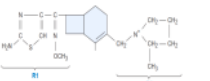


FIGURE 5-14. Structure of cefepime. The 1,3-thiazolidine ring (highlighted) may block generation cephalosporins is at R1, whereas a polar penicillanic group is at R2.



FIGURE 5-15. Structure of ceftriaxone. The 1,3-thiazolidine ring in the R1 side chain confers activity against methicillin-resistant Staphylococcus aureus strains.

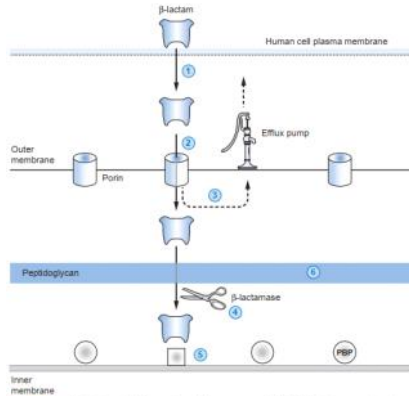


FIGURE 5-4. Six Ps by which the action of beta-lactams may be blocked: (1) penetration, (2) porins, (3) pumps, (4) penicillinases (beta-lactamases), (5) penicillin-binding proteins (PBPs), and (6) peptidoglycan.

Sáu cơ chế (6P) mà beta-lactam không tác dụng được:

- Penetration: Beta-lactam không đi vào nội bào được => nên không tác dụng trên VK nội bào (không điển hình).
- Porins: => cơ chế đột biến của Gram (-).
  - o Target của beta-lactams là gắn vào PBP (penicillin-binding protein). Ở Gram (+) thì PBP trình diện ra ngoài => gắn được ngay. Còn ở Gram (-), PBP được bao phủ bởi màng ngoài vì khuẩn nên muốn gắn được thì beta-lactam phải có các kênh porins đi vào, và kích thước của beta-lactam phải vừa đủ nhỏ.
- Pumps: Là một cơ chế kháng thuốc, các Efflux pumps bơm beta-lactams ra khỏi tế bào trước khi chúng gắn vào PBPs.
- Penicillinases hay beta-lactamase: Đây là 1 trong cơ chế kháng thuốc, thủy phân vòng beta-lactams nên làm mất hoạt chất.
  - o Có các generation beta-lactamase khác nhau.
  - o Có những beta-lactamase chỉ tác dụng lên 1 vài beta-lactam, nhưng có ESBL thì lại thủy phân tới C4 và các aezetronam.
- PBPs: Đây là đích tác động, do đó, đột biến nó chính là 1 trong những cơ chế kháng thuốc, đột biến xong thì gần không được, thì đột biến ở đây phải từ gene, chẳng qua là đột biến đích tác động (trong cơ chế chung thôi).
- Peptidoglycan: Không có vách này thì beta-lactam vô hại, một số loại vi khuẩn không có vách này như *Mycoplasma* vs *Chlamydia*.



Penicillin

Wednesday, August 5, 2020 9:48 PM

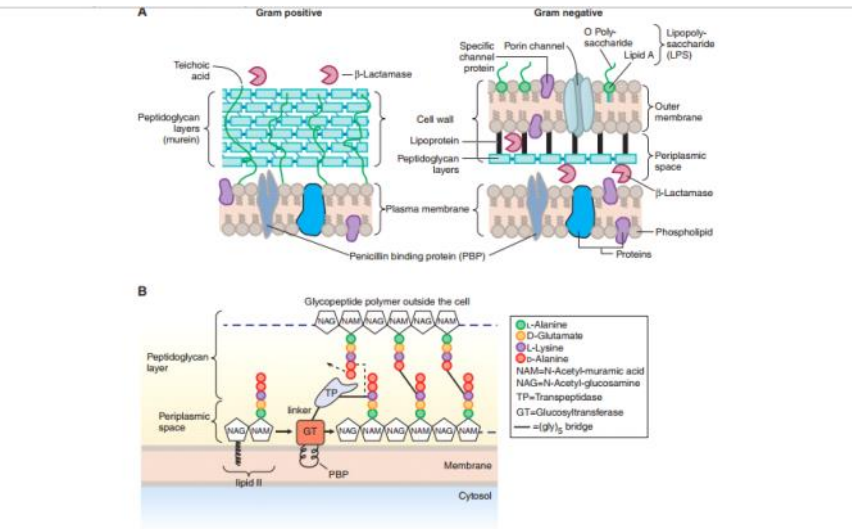


Figure 57-2 A. Structure and composition of gram-positive and gram-negative cell walls. B. PBP activity and inhibition. PBPs have two enzymatic activities that are crucial to synthesis of the peptidoglycan layers of bacterial cell walls: a TP that cross-links amino acid side chains and a GT that links subunits of the glycopeptide polymer (see Figure 57-1). The TP and GT domains are separated by a linker region. The glucosyltransferase is thought to be partially embedded in the membrane. (Part A reprinted with permission from Tortora G, et al. *Microbiology: An Introduction*, 3rd ed. Pearson, London, 1989, Figure 4-11, p. 83. © Pearson Education, Inc., New York, New York.)

# Broad-spectrum antibiotics

Thursday, September 17, 2020 12:53 AM

<https://www.infectiousdiseaseadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/hospital-infection-control/broad-spectrum-antibiotics/>

EKSCAPE

Multidrug-resistant organisms (MDROs)

Vancomycin-resistant enterococci

Kháng Gram dương: Vancomycin (ưu tiên), bao gồm của MRSA. Linezolid: kháng vancomycin thì dùng linezolid (hoặc nhiễm trùng huyết tái phát,

Kháng gram âm:

- Carbapenem là lựa chọn cuối cùng để kháng gram âm. (lastline)
- Tigecycline có hoạt tính trên Acinetobacter kháng carbapenem và enterobacteriaceae, nhưng không kháng dc Pseudomonas.



# Aminoglycosides

Thursday, November 7, 2019 3:54 PM

## 1/ Cơ chế tác dụng:

- Nhóm aminoglycosides là một trong những nhóm kháng sinh được sử dụng lâu nhất hiện nay, kháng thuốc ít so với thời gian đã ra đời.
- Nhóm kháng sinh có kích thước lớn, tuy chỉ bằng 1/3 của vancomycin.
- Các kháng sinh thuộc nhóm aminoglycosides có streptomycin, amikacin, gentamicin, tobramycin (IV), neomycin (oral); **đều tích điện dương**.
- Vì các phân tử tích điện dương nên nó kết dính vào vách tế bào vi khuẩn dễ, kích hoạt các kênh vận chuyển nên xâm nhập vào tế bào dễ hơn. Đồng thời, kích thước của aminoglycosides vẫn đủ nhỏ để có thể xâm nhập vào vách tế bào của các vi khuẩn Gram âm.
- Gắn vào tiểu đơn vị 30S ribosome ngăn cản quá trình dịch mã.**
- Muốn vào được trong tế bào thì aminoglycosides phải vượt qua được màng tế bào nhờ các bơm chủ động, do đó cần oxygen và các bơm proton chủ động => không tác dụng trên các vi khuẩn kỵ khí (anaerobic) và trong môi trường acid (như ổ abscess).

## 2/ Phổ tác dụng:

- Được dùng để kháng các vi khuẩn **Gram (-) hiếu khí**: *Hemophilus influenza*, *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*.
- Aminoglycosides thường được sử dụng chung với các nhóm kháng sinh khác vì các thử nghiệm lâm sàng hiệu quả không cao ở động vật?
- Aminoglycosides **đi vào tế bào tốt hơn khi dùng chung với các kháng sinh tác động lên vách vi khuẩn**, nên có thể dùng để điều trị nhiễm trùng Gram dương hiếu khí như enterococcus với liều thấp hơn với tác dụng hiệp đồng.
- Tác dụng kháng lao (*Mycobacterium tuberculosis*).
- Streptomycin hiện tại ít được sử dụng vì kháng thuốc nhiều. Gentamicin là kháng sinh được sử dụng nhiều nhất.
- Phổ của gentamicin và tobramycin tương tự nhau, tuy nhiên tobramycin có tác dụng kháng enterococcus yếu hơn.
- Amikacin có nhánh bên đặc biệt nên các vi khuẩn đã kháng tobramycin và gentamicin vẫn có thể nhạy amikacin. Tuy nhiên amikacin cũng kém nhạy trên enterococci.
- Trên P.aeruginosa** – On average, **Amikacin > Tobramycin > Gentamicin** - **generally do not use as monotherapy for serious Pseudomonas infections** except for UTIs (tend to have worse outcomes), only as 2nd agent added to primary beta lactam therapy.

## 3/ Kháng thuốc:

- Có 3 cơ chế kháng thuốc:
  - Giảm nồng độ thuốc trong tế bào bởi bơm ngược thuốc ra lại.
  - Các enzyme của vi khuẩn làm biến đổi cấu trúc của kháng sinh nên làm giảm hoạt tính.
  - Đột biến ở ribosome (vị trí gắn của kháng sinh).

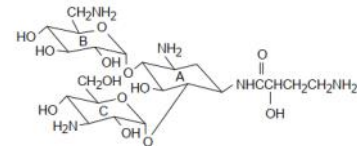
## 4/ Tác dụng phụ và tương tác thuốc:

- Aminoglycosides hầu như không vào tế bào người đáng kể trừ **tế bào ống thận**, => gây nên tình trạng tích trữ thuốc gây độc thận.
- Aminoglycosides có hai tác dụng phụ chủ yếu là độc thận (nephrotoxicity) và độc tai (ototoxicity).
  - Độc thận: tăng creatinine máu, suy giảm chức năng thận, gặp ở khoảng 5-10% bệnh nhân không có nguy cơ, có thể tăng đến 50% ở những bệnh nhân có nguy cơ tổn thương thận. Do gắn vào **anion phospholipid** ở màng tế bào ống lọc gần.
    - Thường xuất hiện 4-5 ngày sau khi sử dụng.
    - Đảo ngược sau khi ngưng thuốc.
    - Neomycin > tobramycin ~ gentamicin > amikacin > streptomycin.
  - Độc tai: Tổn thương tiền đình, ống ốc tại, cơ chế chưa rõ.
    - Độc ốc tai: có thể vĩnh viễn.
    - Độc tiền đình: Streptomycin hay gây ra tác dụng phụ này.
      - Trên vivo: gentamicin > tobramycin > amikacin > neomycin.

## 5/ Liều dùng và đường sử dụng:

- Đa số là đường tĩnh mạch (IV), trừ neomycin and gentamicin.
- Sử dụng nhiều nhất trên lâm sàng (kết hợp với kháng sinh khác): điều trị kinh nghiệm nhiễm trùng **NẶNG** như nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng BỆNH VIỆN đường dẫn khí, nhiễm trùng tiểu biến chứng.
- Gentamicin: 5mg/kg - 1 lần/ngày tùy trường hợp ở Nhi
 

When given intravenously, the prescribed dose should be administered slowly over **no less than 3 minutes directly into a vein** or into the rubber tubing of a giving set. Rapid, direct intravenous administration may give rise, initially, to **potentially neurotoxic concentrations** and it is essential that the prescribed dose is administered over the recommended period of time. Alternatively the prescribed dose should be dissolved in up to **100 ml of normal saline or 5% glucose in water**, but not solutions containing bicarbonate (see Incompatibilities P6B, 7h), and the solution **infused over no longer than 20 minutes**.



**FIGURE 6-2.** The structure of the aminoglycoside amikacin. Features of aminoglycosides include amino sugars (B, C) bound by glycosidic linkages to a relatively conserved six-membered ring (A) that itself contains amino group substituents.



Table 6-4 Antimicrobial Activity of Aminoglycosides	
Gram-positive bacteria	Used synergistically against some: Staphylococci Streptococci Enterococci <i>Listeria monocytogenes</i>
Gram-negative bacteria	<i>Haemophilus influenzae</i> Enterobacteriaceae <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Mycobacteria	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium avium</i> complex

From <<https://www.medicines.org.uk/emc/product/6531/smpc#ref>>

From <<https://www.medicines.org.uk/emc/product/6531/smpc#ref>>

- Amikacin:
- Tobramycin:

# Flouroquinolones

Tuesday, September 24, 2019

4:07 PM

## 1/ Cấu trúc và cơ chế tác dụng:

- Các quinolones được phát hiện tình cờ giống như penicillin, cấu trúc của nó gồm một vòng đôi **gắn với các nhánh R1, R2, R3**. Và khi **gắn với F**, hoạt tính kháng khuẩn của nó tăng lên, nên hiện tại được gọi là flouroquinolones để phân biệt với acid nalidixic (quinolones đơn thuần).
- Các flouroquinolones thường sử dụng bao gồm:
  - o Đường tĩnh mạch (3): *ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin*.
  - o Đường uống (5): *ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin* và *gemifloxacin*.
- Cơ chế tác dụng: Gắn vào các enzyme tháo xoắn **DNA topoisomerase** vi khuẩn: *DNA gyrase* và *topoisomerase IV*; ngăn ngừa sự nhân đôi DNA.
- **Các flouroquinolones hô hấp** bao gồm: levofloxacin và moxifloxacin vì tác dụng của chúng lên phế cầu và các vi khuẩn gram (+) mạnh hơn so với ciprofloxacin.

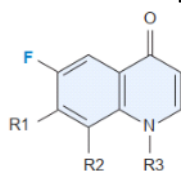


FIGURE 7-5. The core structure of the quinolones.

## 2/ Phổ tác dụng:

- **Đây là kháng sinh phổ rộng:** Tác dụng chủ yếu lên vi khuẩn Gram âm hiếu khí, có thể gram dương hiếu khí, vi khuẩn kỵ khí, không điển hình và một vài mycobacteria.
- Gram âm hiếu khí bao gồm: *Hemophilus influenza*, *Neisseria spp.*, nhiều loại *Enterobacteriaceae*, đặc biệt là một vài loại *Pseudomonas aeruginosa*.
- Gram dương hiếu khí có: *S. aureus*, *S. pneumonia*, *Viridans streptococci*, *S. pyogenes*.
- Sự thay đổi các **nhóm R1, R2** dẫn đến các hoạt tính khác nhau của các flouroquinolones.
- Nhìn chung, khả năng tác dụng như sau:
  - o Gram âm hiếu khí: Cipro > Levo > Moxi. (Moxi yếu hơn Cipro 2-4 lần)
  - o Gram dương: Moxi > Levo > Cipro (Đối với *Staphylococci spp.*, Moxi mạnh hơn Cipro 16 lần, kể cả chủng nhạy hay kháng methicillin, riêng đối với MRSA thì mạnh gấp 32 lần Cipro).
  - o Ofloxacin tương tự Levo nhưng Levo mạnh hơn 2 lần.
  - o *Pseudomonas aeruginosa*: **Chỉ có Cipro với Levo, Cipro > Levo.**
  - o *S. pneumonia*: Cipro tác dụng kém nhất, Levo và Moxi có hiệu quả tốt.
  - o **Kỵ khí: Moxi là tốt nhất.**
- Ciprofloxacin có nhánh *piperazine* (tương tự piperacillin) nên tác dụng gram âm tốt.
- Levofloxacin thay đổi cấu trúc để tác dụng gram dương tốt hơn, nhưng giảm nhẹ tác dụng gram âm.
- **Moxifloxacin thay đổi nhóm R2**, tăng mạnh khả năng tác dụng gram dương và *S. pneumonia*, **KỊ KHÍ**, và không điển hình nhưng đánh đổi bằng việc giảm khả năng chống vi khuẩn gram âm và *Pseudomonas aeruginosa*.
- Nếu bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ nghi ngờ nhiễm G(-) hay *Pseudomonas aeruginosa* thì không sử dụng Moxi, ưu tiên dùng Cipro trước nhất.
- Trong VP bệnh viêm/chăm sóc y tế/thông khí nhân tạo thì dùng Cipro để phủ Pseudo, còn VP cộng đồng ít được sử dụng vì nó không phủ Strep pneumo (chứ không phải ít thẩm phổi)

## 3/ Tác dụng phụ và tương tác thuốc:

- Nhìn chung dung nạp thuốc khá tốt, vì hệ topoisomerase enzyme của vi khuẩn khác biệt với của người.
- Tác dụng phụ thường gặp nhất là đường tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, khó chịu bụng, biến ăn, có thể là tiêu chảy.

- Đau đầu, chóng mặt, **tăng áp lực nội sọ**
- Tiêu chảy do *Clostridium difficile*.
- Nổi ban.
- Tim: **QT kéo dài**, nên cẩn thận khi dùng chung với các thuốc gây QT kéo dài khác vì nguy cơ xoắn đỉnh.
- Viêm gân gót Achilles.
- Nghiên cứu trên động vật còn nhỏ cho thấy flouroquinolones gây bất thường sụn, tuy nhiên chưa có nghiên cứu ở người nên cần hạn chế sử dụng cho trẻ em, hoặc sử dụng trong thời gian ngắn? -> cân nhắc lợi hại.
- *Làm chậm trễ chẩn đoán lao trên bệnh nhân.*

#### 4/ Kháng thuốc:

- Có 2 cơ chế kháng thuốc chính là đột biến vị trí gắn trên các DNA gyrase và topoisomerase IV; và đột biến bơm bơm flouroquinolones ra ngoài.
- Khi đột biến bơm, vì bơm đó có thể sử dụng cho các kháng sinh khác nên sẽ đi kèm kháng các kháng sinh khác.
- Ciprofloxacin ức chế hệ hepatic cytochrome P450 isoenzyme 1A2

#### 5/ Liều sử dụng:

##### A. Ciprofloxacin: Thời gian điều trị tùy bệnh.

- Tên biệt dược: Ciprobay:
- IV: 400 mg x 2-3 /ngày (TTM) XX giọt/phút
- Oral: 250 - 750 mg x 2/ngày - tùy thuộc vào mức độ nặng nhẹ của nhiễm trùng.
- Chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận: eGRF < 30 => tăng khoảng cách giữa các liều: Mỗi 18 - 24 giờ (tối đa 500 mg uống hoặc 400 mg IV). (400 mg x 1 lần/ngày)
- Không cần chỉnh liều trên bệnh nhân rối loạn chức năng gan.
- Chuyển hóa một phần tại gan, thải qua nước tiểu (chiếm đa số, ở dạng không chuyển hóa - 70%), và phân (ở dạng chuyển hóa - 30%).

##### B. Levofloxacin:

- Tên biệt dược: Tavanic 250mg/50 ml, 500mg/100 ml, 750mg/250ml.
- Oral, IV: 750 mg 1 lần/ngày.
- Chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận, không cần chỉnh liều trên bệnh nhân rối loạn chức năng gan.
- Lưu ý khi sử dụng Levofloxacin:
  - o Chai 250 - 500 mg truyền trên 60 phút.
  - o Chai 750 mg truyền trên 90 phút.
  - o Tránh dùng chung với các dung dịch có chứa ion Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>
  - o Lý do: Nguy cơ hạ huyết áp nếu truyền quá nhanh. Lý do?

CrCl (mL/minute)	If usual recommended dose is 250 mg every 24 hours	If usual recommended dose is 500 mg every 24 hours	If usual recommended dose is 750 mg every 24 hours <sup>a</sup>
≥50	No dosage adjustment necessary	No dosage adjustment necessary	No dosage adjustment necessary <sup>b</sup>
20 to <50	No dosage adjustment necessary	500 mg initial dose, then 250 mg every 24 hours	750 mg every 48 hours
<20	250 mg every 48 hours (except for uncomplicated UTI, where no dosage adjustment is required)	500 mg initial dose, then 250 mg every 48 hours	750 mg initial dose, then 500 mg every 48 hours

##### C. Moxifloxacin:

- Tên biệt dược: Avelox 250 ml 400mg/1 chai, hoặc 1 viên

- Oral, IV: 400 mg 1 lần/ngày. Sử dụng trong 5 - 7 -10 -14 -21 ngày tùy bệnh.
- Không cần chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận, rối loạn chức năng gan.
- Truyền tĩnh mạch **trên 60 phút**, không sử dụng liều bolus hay truyền nhanh.

Tham khảo:

1/ [https://www.medscape.com/viewarticle/406946\\_3](https://www.medscape.com/viewarticle/406946_3)

2/ Uptodate.

3/ ABC Antibiotic Basics.

4/ Mims.com

# Linezolid

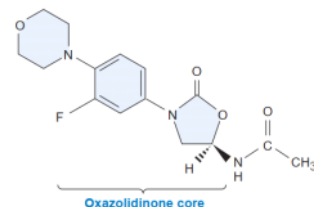
Tuesday, October 15, 2019 4:23 PM

## 1/ Cơ chế tác dụng:

- Gắn vào tiểu đơn vị ribosome **50S** ngăn cản quá trình dịch mã.
- Là một oxalolinediones được tổng hợp hoàn toàn từ phòng thí nghiệm.

## 2/ Phổ tác dụng:

- Kháng sinh **diệt khuẩn phổ hẹp**.
- **Tác động lên Gram dương:** bao gồm cả *S. pneumoniae*, MRSA, enterococci kháng vancomycin. Tất cả Gram dương nhớ.
- **Trong phòng thí nghiệm có tác dụng lên gram âm, kỵ khí, không điển hình nhưng không được sử dụng trên lâm sàng.** (vì sao nhỉ)



## 3/ Tác dụng phụ và tương tác thuốc:

- Dạ dày ruột: buồn nôn, nôn, tiêu chảy.
- Giảm tiểu cầu, thiếu máu, giảm bạch cầu nhưng **đảo ngược được**.
- Chú ý không sử dụng chung với MAO inhibitors.
- Thận trọng khi dùng chung với thuốc ức chế thụ thể serotonin vì có thể gây **hội chứng serotonin** (sốt, khó chịu, thay đổi tri giác, run).
- Nhiễm toan acid lactic: có thể xảy ra lúc mới vừa sử dụng hoặc sau đó nhiều ngày, có thể có vẻ như do linezolid ức chế hoạt động của ty thể, do đó cần chú ý khi sử dụng chung với các thuốc ức chế hoạt động của ty thể như amidotone, amlodipine,

## 4/ Kháng thuốc:

- Đột biến gene quy định 50S.
- Một vài que khuẩn gram dương ưa khí như *Escheriae coli* đề kháng **tự nhiên** với linezolid vì nó có bơm bơm linezolid ra ngoài tế bào.

## 5/ Liều và đường sử dụng:

- Có cả đường tĩnh mạch và đường uống, cho nồng độ thuốc cao tương tự nhau sau khi dùng 1-2h, giảm nhiều khi dùng chung với bữa ăn nhiều **dầu mỡ**.
- Tên: Zyvox, Idomagi. **Không cần chỉnh liều suy thận**
- Theo dõi công thức máu **mỗi tuần**.
- Liều: **600 mg x 2 /ngày**, trong 10-28 ngày:
  - o Enterococci kháng vancomycin => 14-28 ngày.
  - o Viêm phổi, MRSA,... 10-14 ngày.

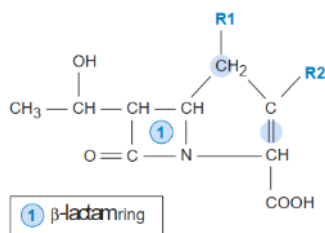
Tham khảo:

1/ ABC Antibiotics Basics for Clinicians.

2/ <http://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/209>

Monday, September 30, 2019 4:00 PM

- Carbapenem là một trong các  $\beta$ -lactam (chung họ với penicillins, cephalosporins, monobactam), nên cơ chế tác dụng của nó là lên vách tế bào, mà cụ thể là gắn vào các PBP (peptidoglycan-binding protein), ngăn cản quá trình tổng hợp vách tế bào. Tác dụng của carbapenem lên gram (-) nhờ chúng có kích thước nhỏ nên dễ dàng đi qua các porins trên màng tế bào gram âm.
- Bao gồm 4 loại: imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem.
- Cấu trúc của imipenem khác với các carbapenem khác ở chỗ imipenem thiếu nhóm R1 do đó bị thủy phân bởi enzyme dehydropeptidase ở thận (do các carbapenems được thải qua thận); vì vậy, khi sử dụng imipenem phải dùng chung với cilastatin, còn các carbapenem còn lại không cần. Cilastatin là một chất ức chế enzyme dehydropeptidase ở thận.
- Ertapenem có ưu điểm so với các carbapenem khác là chỉ dùng 1 lần mỗi ngày.



- Tác dụng lên **hầu hết các Gram (+) hiếu khí, Gram (-) hiếu khí, hầu hết các vi khuẩn kỵ khí.**
- Tuy nhiên, cần lưu ý rằng các carbapenem chỉ tác dụng lên *S.pneumoniae* nhạy methicillin, còn đối với MRSA đều kháng các carbapenems. Tương tự, *Enterococcus faecalis* còn nhạy cảm với penicillin thì cũng nhạy với các carbapenem (từ ertapenem) còn **tất cả *Enterococcus faecium*** kháng tất cả các carbapenems.
- Phổ tác dụng của Imipenem, Meropenem và Doripenem nhìn chung là tương tự nhau, trong khi đó hiệu lực của ertapenem thấp hơn các loại carbapenem đó trên tất cả các loại vi khuẩn.
- Cần lưu ý rằng Imipenem và Meropenem có tác dụng tốt lên *Pseudomonas aeruginosa* và *Acinetobacter*.

Thuốc	<i>Pseudomonas</i>	Gram (+)	Gram (-) hiếu khí	<i>Acinetobacter</i>	Mất hoạt tính bởi dihydropeptidase
Imipenem	++	++	+	++	+
Meropenem	++	+	++	++	-
Ertapenem	+	+		+	-

- Thường gặp nhất là tiêu hóa: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy.
- Sốt, phát ban.
- Có thể gây co giật: Nghiên cứu trước đây thì meropenem ít hơn imipenem (1.5% so với 0.5%): thường gặp ở ngày thứ 7 - 8 sau dùng imipenem.
- Suy thận => lưu ý trên bệnh nhân eGFR thấp.

- Hiệu lực mạnh mẽ của carbapenem nhờ có 3 đặc tính:
  - o Phân tử nhỏ và có khả năng thâm nhập nhiều là bơm porin khác nhau.
  - o Gắn kết với nhiều loại PBP khác nhau.
  - o **Cấu trúc vòng bền với  $\beta$ -lactamase** trừ các  $\beta$ -lactamase **cực mạnh**. KPC-beta-lactamases, New Delhi metallo-beta-lactamase [NDM], beta-lactamase từ *Acinetobacter*.
- Do đó, cơ chế kháng thuốc cũng dựa trên đột biến tạo nên các yếu tố chống lại ba yếu tố ở trên. Trong đó, *Enterococcus faecium* và MRSA sản xuất các PBP thay đổi không gắn được với carbapenems nên gây kháng thuốc.

- Tất cả các carbapenems đều sử dụng qua **đường tĩnh mạch**. Và được thải qua thận.

- Dùng chung với cilastatin. Tên thuốc: Tienam 500 mg/lọ
- Liều (theo mims):
  - o Người lớn  $\geq 70$  kg: 1-2 gram/ngày chia 3-4 lần  $\Rightarrow$  500 mg x 4 lần/ngày. Liều tối đa 4g/ngày. Truyền IV: 20-30 phút nếu liều  $\leq 500$  mg, truyền 40-60 phút nếu liều  $> 500$  mg.
  - o Người  $< 70$  kg và eGFR  $\leq 70$  thì chỉnh liều.



- Thời gian bán hủy: 1 giờ.

**B. Meropenem:**

- Tên thuốc: Meronem 500mg/lọ, 1g/lọ.
- Administration: tiêm tĩnh mạch chậm trong **5 phút** hay truyền tĩnh mạch từ **15-30 phút**.
- Liều sử dụng: Tùy chỉ định nhiễm trùng, nhưng nhìn chung:
  - o Nhiễm trùng nhẹ (da, cấu trúc da,...) thì 500mg x 3 lần/ngày.
  - o Nhiễm trùng nặng (viêm phổi, niệu khoa,...): 1g x3 lần/ngày.
  - o Viêm màng não, bệnh xơ hóa nang: 2g x3 lần/ngày.
  - o Sepsis: 1-2g x 3 lần/ngày.
- Giảm liều trên bệnh nhân suy thận:
  - o eGFR = 26 - 50: kéo dài thời gian ra 12 giờ/một liều.
  - o eGFR = 10 - 25: 1/2 liều cần dùng mỗi 12 giờ.
  - o eGFR < 10: 1/2 liều cần dùng mỗi 24 giờ.

**C. Ertapenem:**

- Tiêm bắp (bệnh nhân không dị ứng với lidocain và các chất gây tê khác), hoặc IV infusion > 30 phút.
- Liều: **1g x 1 lần /ngày**
- Thuốc: Invanz 1g/lọ.
- Chỉnh liều trên bệnh nhân suy thận: ≤ 30 : 500mg x 1 lần/ngày.

**D. Doripenem:** Hình như ở Việt Nam không có.

**Reference:**

1. <https://www.mims.com/vietnam/drug/info/tienam/>
2. <https://www.uptodate.com/contents/imipenem-cilastatin-and-relebactam-drug-information>

# Clindamycin

Sunday, October 25, 2020 2:40 PM

- 1/ Cơ chế tác dụng:
- 2/ Phổ kháng vi khuẩn:
- 3/ Cơ chế kháng thuốc:
- 4/ Tác dụng phụ và tương tác thuốc.
- 5/ Cách sử dụng:

# Chloramphenicol

Sunday, October 25, 2020 2:43 PM

## 1/ Cơ chế tác dụng:

- Gắn lên 50S ức chế tổng hợp protein của vi khuẩn.
- Tuy nhiên, còn ức chế tổng hợp protein trong tủy xương của người, gây ra *aplastic anemia* (thiếu máu bất sản/suy tủy), nặng và thậm chí tử vong, với tỉ lệ 1:24000 nên ít được sử dụng. Để dành sử dụng cho những tình huống nguy kịch tính mạng mà các thuốc khác không sử dụng được (goodman)
- Qua hàng rào máu não tốt, cả lúc viêm và không viêm, với tỉ lệ khoảng 70%.

## 2/ Phổ kháng vi khuẩn:

- **Phổ rộng:** Gram (-), Gram (+), Không điển hình,
- **Là kháng sinh kèm khuẩn.**
- Sử dụng ở những trường hợp không có lựa chọn khác: như viêm màng não, thương hàn kháng,

## 3/ Cơ chế kháng thuốc:

- Đột biến vị trí gắn trên ribosome 50S, di truyền qua plasmid.

## 4/ Tác dụng phụ và tương tác thuốc.

- Dị ứng: Skin rash. Phù mạch hiếm.
- Huyết học: Giảm 1 trong 3 dòng tế bào máu hoặc cả 3 dòng, gây thiếu máu bất sản.
  - o Nồng độ xảy ra:  $\geq 25$  mcg/dL trong máu, sử dụng kéo dài.
  - o Do ức chế protein trong ty thể, có thể đảo ngược.
- Nôn ói, tiêu chảy có thể gặp khi dùng đường uống.
- Hội chứng đứa bé xám (*gray baby syndrome*): gặp ở trẻ sơ sinh, đặc biệt là thiếu tháng.
  - o Xuất hiện sau khi dùng chloramphenicol 2-9 ngày.
  - o Diễn tiến, khi bắt đầu xuất hiện biến chứng:
    - Trong vòng 24h đầu, nôn, bỏ bú, thở nhanh và không đều, chướng bụng, phân xanh lỏng, tím từng đợt.
    - Trong 24h tiếp theo, bé chuyển sang màu xám, giảm trương lực cơ.
    - Tỉ lệ tử vong: 40% trong 2 ngày, nếu hồi phục thì không để lại di chứng.
  - o Nguyên nhân: (1) thiếu men glucuronyl transferase không chuyển hóa được chloramphenicol, (2) thận không thải thuốc chưa liên hợp đủ => nồng độ từ 75 mcg/dL trở lên là gây ra triệu chứng.

## 5/ Cách sử dụng:

# Kháng sinh theo Nelson Antibiotics 2019

Wednesday, September 30, 2020

1:38 AM

## I. Kháng sinh cho trẻ sơ sinh:

Ghi chú:

- Trẻ sơ sinh không nên sử dụng Ceftriaxone IV trong khi đang sử dụng sản phẩm có chứa Calcium IV (nuôi ăn qua đường tĩnh mạch) dù chung 1 đường truyền hay 2 đường truyền khác nhau vì phản ứng kết tủa giữa hai cái đó, lắng đọng ở thận và phổi, gây phản ứng chết người. Tuy nhiên, lại không có bằng chứng giữa Ceftri IV với Calcium uống. => cefotaxime ưu thế hơn (chưa kể là ceftri gắn albumin nhiều, cạnh tranh bilirubin).
- Kết mạc mắt:
  - o Nếu Chlamydia => azithromycin (u), erythromycin
  - o Gonococcal => phối hợp cefotaxim IV (25-50 mg/kg, max 125) 1 lần + azithromycin 5 days.
  - o S. aureus: MSSA: oxacillin/nafcilin IV for 7 days. MRSA: vancomycin IV or clindamycin IV, PO.
  - o P.aeruginosa: Aminoglycoside - nhỏ mắt nếu nhẹ. Toàn thân nếu nặng trở lên.
- Viêm tai giữa:
- Viêm màng não:
  - o Kinh nghiệm: Ampicillin IV +/- Gentamycin IV hoặc Cefotaxime IV
    - Nếu không loại trừ dc VMN trên LS thì Cefotaxime ưu tiên hơn.
    - Nếu vùng có VMN do E.coli cao thì ưu tiên dùng Gentamycin.
    - Ở vùng có ESBL-E.Coli > 10 % => dùng meropenem.
  - o Lậu cầu:
    - Phối hợp C3 + azithromycin => do C3 bị kháng nhiều lắm rồi.
  - o Listeria monocytogenes:
    - Phối hợp ampicillin và Gentamycin do tác dụng hiệp đồng.
    - Kháng với cefotaxime nhiều rồi.

# Sử dụng kháng sinh theo tác nhân - ABC

Monday, September 21, 2020 12:53 AM

1/ Vi khuẩn không điển hình: Chlamydia, Chlamydophila, Mycoplasma, Brucella, Legionella pneumophila, Rickettsia.

- **Macrolide**: azithromycin, erythromycin. => C.pneumoniae
- **Quinolone**: Ofloxacin, Levofloxacin => C.trachomatis.
  - o Moxifloxacin, gemifloxacin => C.pneumoniae.
- **Tetracycline**: doxycycline, tetracycline.
- Amoxicillin điều trị C.trachomatis ở phụ nữ có thai.

2/ MRSA

- Carbapenem, cefepime, piperacillin đều bị kháng.
- Sử dụng:
  - (1) Vancomycin/Teicoplanin
  - (2) Clindamycin
  - (3) Linezolid
  - (4) C5: Ceftaroline.

**Table 13-3** Antimicrobial Agents for Treatment of Infections Caused by *Legionella* Spp.

Antibiotic Class	Antibiotic
<b>First-line agents</b>	
Macrolides	Azithromycin
Quinolones	Levofloxacin, moxifloxacin
<b>Second-line agents</b>	
Macrolide-like agents	Erythromycin, clarithromycin, telithromycin
Quinolones	Ciprofloxacin, gemifloxacin
Tetracyclines	Doxycycline

**Table 13-4** Antimicrobial Agents for Treatment of Infections Caused by *Rickettsia*

Antibiotic Class	Antibiotic
<b>First-line agent</b>	
Tetracyclines	Doxycycline, tetracycline
<b>Alternatives</b>	
Chloramphenicol	
Quinolones	Ciprofloxacin

**Table 13-4** Antimicrobial Agents for Treatment of Infections Caused by *Brucella* Spp.

Antibiotic Class	Antibiotic
<b>First-line regimens</b>	
Tetracyclines + rifamycins	Doxycycline + rifampin
Tetracyclines + aminoglycosides	Doxycycline + gentamicin, Doxycycline + streptomycin
<b>Alternative agents</b>	
Sulfa drugs	Trimethoprim-sulfamethoxazole
Quinolones	Ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin

# Hydrophilic and lipophilic antibiotics

Monday, September 21, 2020 12:31 AM

References: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5606477/#:~:text=Hydrophilic%20antibiotics%20will%20have%20a,be%20metabolised%20by%20the%20liver.>

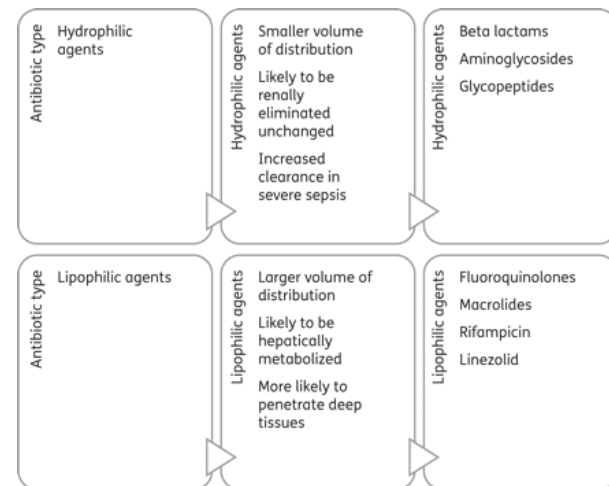
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19237886/>

## *Lipophilic antibiotics:*

- Thể tích phân bố lớn hơn, gắn với protein nhiều hơn, và thường được chuyển hóa ở gan hơn.
- Có khả năng thẩm sâu vào mô hơn.
- Bao gồm: *fluroquinolone, macrolides, rifampicin, linezolid.*

## *Hydrophilic antibiotics:*

- Thể tích phân bố nhỏ hơn, ít gắn protein hơn, thường thải qua thận ở dạng không chuyển hóa.
- Tăng thải trừ ở severe sepsis.
- Bao gồm: *Betalactam, aminoglycosides, glycopeptides.*



# Beta-lactamase inhibitors

Monday, September 30, 2019 4:49 PM

Kể từ khi các kháng sinh nhóm  $\beta$ -lactam được đưa vào sử dụng, đã giúp cho con người kháng lại nhiều loại vi khuẩn và cứu nhiều mạng sống. Các  $\beta$ -lactam như penicillins, cephalosporins,... Tuy nhiên, trong sự phát triển của vi khuẩn, chúng đã sản sinh ra nhiều cơ chế để kháng lại tác dụng của các kháng sinh, trong đó có sự sản xuất các enzym  $\beta$ -lactamase làm thủy phân các vòng  $\beta$ -lactam.

- Để vượt qua được sự đề kháng đó, các chất ức chế enzym  $\beta$ -lactamase đã được đưa vào sử dụng trong lâm sàng, bao gồm 3 chất:
  - o Acid clavulanic
  - o Sulbactam
  - o Tazobactam.
  - o Avibactam
- Các chất ức chế enzym  $\beta$ -lactamase hầu như có hoạt tính kháng vi khuẩn rất thấp. Và hiện nay, đã có những loại vi khuẩn sản sinh ra các loại  $\beta$ -lactamase không bị ức chế bởi các chất ở trên.
- Để chống lại sự kháng thuốc do  $\beta$ -lactamase, có hai cách là:
  - o Tạo ra các loại kháng sinh mới có cấu trúc phân tử vẫn có ái lực, thậm chí ái lực cao với các  $\beta$ -lactamase, tuy nhiên lại không thuận lợi về mặt không gian để có thể bị phân hủy, trong trường hợp này, một vài kháng sinh tiêu biểu như cephalosporin phổ rộng, các loại carbapenem.
  - o Sử dụng chung với các  $\beta$ -lactamase inhibitors.
- Avibactam là một non  $\beta$  lactam  $\beta$  lactamase inhibitor, có phổ tác dụng hẹp, trên ESBL-type, chromosomal AmpC, và KPC-type  $\beta$  lactamase.
- Hoạt tính ức chế các  $\beta$ -lactamase được xác định chỉ số cần bao nhiêu phân tử  $\beta$ -lactamase inhibitors thủy phân để có thể ức chế được một phân tử  $\beta$ -lactamase. Do đó, khi nghiên cứu, thì clavulanate là chất có khả năng ức chế mạnh nhất, và nó cũng là chất đầu tiên được sử dụng. Nếu nhìn chung thì dường như hoạt tính của clavulanate là mạnh nhất, gấp 60-80 lần hoạt tính của tazobactam và sulbactam.
- Phân loại các beta-lactamase, hiện tại có hai phân loại:
  - o The Ambler molecular classification scheme: Dựa vào cấu trúc của protein, Gồm 4 nhóm A, B, C, D trong đó A - C - D dường như tương tự nhau (serine lactamase), còn B là metallo beta-lactamase.
  - o The Bush-Jacoby-Medieros functional classification system: Chủ yếu dựa vào chức năng của các beta-lactamase.
- Vì sao không kết hợp cefoperazone với clavulanate?
- Tazobactam có sử dụng đặc biệt trong điều trị Pseudomonas không?

## References:

1/ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2806661/>.

2/



Macrolides

Tuesday, October 22, 2019 12:36 PM

1/ Cơ chế tác dụng:

- Tác dụng lên hầu hết các loại vi khuẩn: 1 ít G(+), 1 ít G -, 1 ít không điển hình (bao gồm VK nội bào), 1 ít mycobacteria và 1 ít xoắn khuẩn => không hiệu quả thật sự cao ở 1 vi khuẩn nào cả. Không tác dụng lên vi khuẩn yếm khí.
- Là một kháng sinh ưa mỡ nên có thể đi xuyên qua màng tế bào người, nhờ đó vô trong nội bào có tác dụng lên vi khuẩn không điển hình.
- Bao gồm: Erythromycin, Clarithromycin, Azithromycin và telithromycin (ketolides). Trong đó chỉ có ery và azi là có thể sử dụng đường tĩnh mạch.
- Gắn lên 50S ribosome, ngăn phóng thích protein đã được sản xuất.
- Tethithromycin: Nhóm mới, gắn chặt với 50S đồng thời có nhánh bên gắn chặt với vùng khác.
- Ngoài ra còn có fidaxomicin (goodman).
- Erythromycin bị bất hoạt bởi acid dạ dày => phải dùng viên bao phim tan ở tá tràng.
  - o Có thể giảm hấp thụ bởi thức ăn.
- Clarithromycin:
  - o Không bị ảnh hưởng hấp thu bởi thức ăn. Dạng phóng thích kéo dài nên dùng chung với bữa ăn vì tăng bioavailability.
  - o Đạt nồng độ cao trong các mô, cả trong tai giữa (hình như cả mô não).
- Azithromycin:
  - o Phân bố toàn cơ thể, trừ não và CSF.
  - o Có cả trong macrophage.

2/ Phổ tác động:

- **Phổ rộng: Gram (+), gram (-) và không điển hình.**
- Không tác dụng lên trực khuẩn gram âm yếm khí. Tuy nhiên, một vài loại Nesseria, Hemophilus, Bordertella có thể. (nhưng không nên sử dụng).
- Một vài loại Staphylococci, Streptococci, nhưng không nên sử dụng ở những VK: kháng methicillin hay penicillin.
- Điều trị H.influenza: Erythromycin < clarithromycin < **azithromycin** => chỉ nên dùng azi để điều trị H.influenza.
- Azi và ery có khả năng giống nhau trên Staphylococci và Streptococci, còn Clari thì mạnh hơn 1 tí.
- Nồng độ của erythromycin trong Gram (+) cao gấp 100 lần trong Gram (-) khi sử dụng.
- **Azithromycin được tích trữ lượng lớn trong mô => phóng thích vào tuần hoàn chậm.** Do đó, dùng Azi trong 5 ngày thì lượng thuốc trong cơ thể có hiệu quả duy trì nồng độ trong máu **trong 10 ngày.**
- Telithromycin:
  - o Sử dụng tốt ở VK gram dương, ngay cả Pneumococci hay MRSA, kháng penicillin.
  - o Không sử dụng được ở VK yếm khí.
- Fidaxomicin: không được hấp thụ vào tuần hoàn, chỉ sử dụng để điều trị Viêm đại tràng do Nesseria difficile (Viêm đại tràng giả mạc).

3/ Tác dụng phụ và tương tác thuốc:

- Tương tác với digoxin (erythromycin) làm tăng nguy cơ ngộ độc.
- Ery: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy.
- QT dài.
- Ức chế hệ cytochrome p450 (trừ azi).

4/ Kháng thuốc:

- Có 3 cơ chế: Không qua được màng và bơm, thay đổi ribosome.
- Peumococci kháng vì có gene mef (bơm thuốc ra khỏi màng), hay gene erm (methyl hóa 50S của ribosome -> không gắn được).

5/ Liều sử dụng và đường sử dụng:

- Erythromycin:
- Clarithromycin: Chỉ có dạng uống.
  - o Nhiễm trùng nhẹ-trung bình: 250 mg mỗi ngày.
  - o Nhiễm trùng nặng: 500 mg x2 daily.
  - o Dạng phóng thích kéo dài 500mg: x2 daily.
  - o Có viên phối hợp: 500 mg Clari, 30 mg lansoprazol, 1 g amoxicillin: 2 viên mỗi ngày, trong 14 ngày để điều trị Hp.
- Azithromycin: Zithromax, Zmax. Có hai đường dùng: oral và parental.
  - o Dạng uống nên sử dụng **1h trước ăn hoặc 2 giờ sau khi ăn**:
  - o Ngày 1: 500mg (u), followed by 250 mg daily for 4 days.
  - o Other regimen: 500 mg daily for **3 days**.
  - o VP mắc phải (ngoài regimen 5 ngày) (IV): 500 mg daily for at least 2 days. Follow with 500 mg daily to complete 7-10 course of therapy.
  - o **T1/2: ~70 giờ.**
  - o Tải: Phân (50%), nước tiểu (5-12%). Chuyển hóa ở gan.
  - o Vào dịch não tủy khó.

Tính chất kháng viêm của các kháng sinh nhóm Macrolides.

- Tính chất kháng viêm của các thuốc nhóm Macrolides dường như chỉ giới hạn ở nhóm vòng có 14 phân tử, và 15 phân tử. Trong đó dường như roxithromycin mạnh nhất, hơn azithromycin và clarithromycin, erythromycin yếu nhất (có lẽ khác biệt ở việc xuyên thấu vào mô).
- Có nhiều cơ chế để giải thích vì sao macrolide có tác dụng kháng viêm (hình bên).
- Ức chế endothelin-1 có lẽ là lý do tại sao erythromycin có khả năng giảm đáp ứng đường thở với kháng nguyên dị ứng ở bệnh nhân hen.

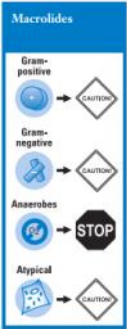


Table 6-6 Antimicrobial Activity of Macrolides	
Gram-positive bacteria	Some <i>Streptococcus pyogenes</i> Some viridans streptococci Some <i>Streptococcus pneumoniae</i> Some <i>Staphylococcus aureus</i>
Gram-negative bacteria	<i>Neisseria</i> spp. Some <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Bordetella pertussis</i>
Atypical bacteria	<i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella pneumophila</i> Some <i>Rickettsia</i> spp.
Mycobacteria	<i>Mycobacterium avium</i> complex <i>Mycobacterium leprae</i>
Spirochetes	<i>Treponema pallidum</i> <i>Borrelia burgdorferi</i>

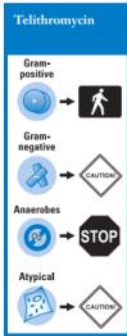


Table 6-7 Antimicrobial Activity of Telithromycin	
Gram-positive bacteria	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> Some <i>Staphylococcus aureus</i>
Gram-negative bacteria	Some <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Bordetella pertussis</i>
Atypical bacteria	<i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Legionella pneumophila</i>

Table 1 Macrolides	
Ring structure	Name
14-membered	Erythromycin, clarithromycin, roxithromycin, dirithromycin
15-membered	Azithromycin
16-membered	Josamycin, spiramycin

Mechanism
Reduced endothelin-1 Inhibition of neutrophil oxidant burst Inhibition of neutrophil chemotaxis Reduced production of IL-6, IL-8 and IL-1β Reduced soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1) Reduced production of TNF-α Suppression of granulocyte-macrophage

azithromycin và clarithromycin, erythromycin yếu nhất (có lẽ khác biệt ở việc xuyên thấu vào mô).

- Có nhiều cơ chế để giải thích vì sao macrolide có tác dụng kháng viêm (hình bên).
- Ức chế endothelin-1 có lẽ là lý do tại sao erythromycin có khả năng giảm đáp ứng đường thở với kháng nguyên dị ứng ở bệnh nhân hen.
- Các bệnh lý/tình trạng có thể có lợi khi sử dụng macrolides là: hen, acute panbronchiolitis,...(xem hình dưới) mà không phải dựa vào tác dụng kháng khuẩn. (kháng viêm)

Asthma  
Diffuse panbronchiolitis  
Bronchiectasis  
Cystic fibrosis  
Atheroma  
Cancer  
Arthritis

Inhibition of neutrophil chemotaxis  
Reduced production of IL-6, IL-8 and IL-1 $\beta$   
Reduced soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1)  
Reduced production of TNF- $\alpha$   
Suppression of granulocyte-macrophage colony stimulating factor  
Reduced defensin production

# Basic principles of antibiotics

Wednesday, March 4, 2020 9:30 AM

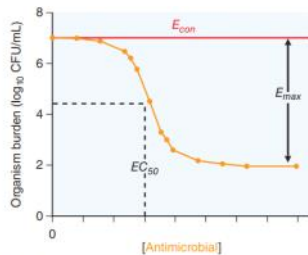


Figure 52-1 Inhibitory sigmoid  $E_{max}$  curve.

As described in the next figure, there are three parameters for antibiotics:

- $E_{max}$ : the maximal effect.
- $EC_{50}$ : the concentration at which antibiotics has 50% effective effect.
- $H$ , the slope of curve or Hill factor ( $E_{con}$ : control bacterial population without treatment)

There are some factors impacting the potency and effectiveness of antibiotics:

1/ Penetration: The antibiotics has to penetrate the tissue where infections occurs to treat it.

- Each antibiotics have various site of penetration. Ví dụ như levofloxacin có ở trong nước tiểu gấp 67 lần trong huyết tương => thất bại trong điều trị nhiễm trùng tiểu rất hiếm. Do đó, nồng độ kháng sinh trong mô càng cao thì khả năng điều trị thành công càng cao.
- Có thể dựa theo tỉ lệ  $C_{pmax}/MIC$ :  $C_{pmax}$  là nồng độ huyết tương đỉnh, MIC: minimum inhibitory concentration. Đối với Levofloxacin thì  $C_{pmax}/MIC \geq 12$  mới có hiệu quả.
- Dựa vào 3 yếu tố: Tính chất vật lý của mô, tính chất hóa học của kháng sinh, và sự tồn tại của các phương tiện vận chuyển.

**Basis for the Selection of Dose and Dosing Schedule:**

Có ba khái niệm cần nắm về việc sử dụng kháng sinh trong điều trị nhiễm trùng:

1/ Hiểu được sự nhạy cảm của vi khuẩn (susceptibility) và các thông tin tiếp xúc thuốc với MIC.

- Sự đáp ứng của vi khuẩn với thuốc dựa vào tỉ lệ  $AUC/MIC$ .

2/ Sử dụng liều kháng sinh sao cho nồng độ thuốc ở vùng nhiễm trùng đạt nồng độ  $IC_{50}$  đến  $EC_{90}$ .

3/ Sử dụng liều sao cho hiệu quả kháng khuẩn là cao nhất, bằng cách làm tối đa hóa hình dạng của đường cong nồng độ - thời gian (concentration-time curve).

- Có 3 chỉ số xác định cách sử dụng (liều và số liều) kháng sinh cho hiệu quả là: tỉ lệ:  $C_{pmax}/MIC$ ,  $T > MIC$  và  $AUC/MIC$ . Mỗi cách dùng đều tìm cách tối ưu hóa đường cong  $E_{max}$ .
- $T > MIC$ : những thuốc này có **hiệu quả cho dù nồng độ tăng lên bao nhiêu lần so với MIC cũng không đổi**, do đó, nên sử dụng nhiều liều một ngày hoặc thuốc có  $T_{1/2}$  kéo dài. Nghĩa là, thời gian trên MIC càng dài thì hiệu quả càng cao.
- $C_{pmax}/MIC$ : **nồng độ  $C_{pmax}$  càng cao thì tác dụng kháng khuẩn càng mạnh**, do đó không cần phải sử dụng nhiều lần một ngày.
- $AUC/MIC$ : không quan tâm tới  $C_{pmax}$  hay  $T > MIC$ , chỉ cần 24h- $AUC/MIC$  càng lớn thì thời gian tác dụng kháng khuẩn càng lâu. Ví dụ như vancomycin cần 24h- $AUC/MIC$  ít nhất 400 để kháng MRSA.
- PAE: post antibiotic effect

[http://www.rxkinetics.com/antibiotic\\_pk\\_pd.html](http://www.rxkinetics.com/antibiotic_pk_pd.html)

Pattern of Activity	Antibiotics	Goal of Therapy	PK/PD Parameter
<b>Type I</b> Concentration-dependent killing and Prolonged persistent effects	Aminoglycosides Daptomycin Fluoroquinolones Ketolides	Maximize concentrations	Peak/MIC
<b>Type II</b> Time-dependent killing and Minimal persistent effects	Carbapenems Cephalosporins Erythromycin Linezolid Penicillins	Maximize duration of exposure	$T > MIC$
<b>Type III</b> Time-dependent killing and Moderate to prolonged persistent effects	Azithromycin Clindamycin Oxazolidinones Tetracyclines Vancomycin	Maximize amount of drug	24h- $AUC/MIC$

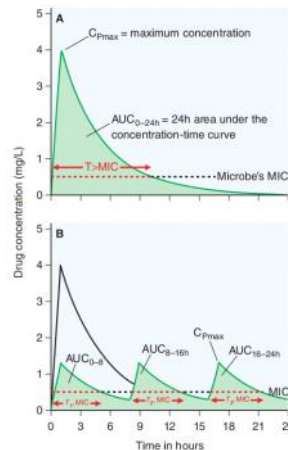


Figure 52-4 Effect of different dose schedules on shape of the concentration-time curve. The same total dose of a drug was administered as a single dose (panel A) and in three equal portions every 8 h (panel B). The total AUC for the fractionated dose in B is determined by adding  $AUC_{0-8h}$ ,  $AUC_{8-16h}$ , and  $AUC_{16-24h}$ , which totals to the same  $AUC_{0-24h}$  in A. The time that the drug concentration exceeds MIC in B is also determined by adding  $T_1 > MIC$ ,  $T_2 > MIC$ , and  $T_3 > MIC$ , which results in a fraction greater than that for A.

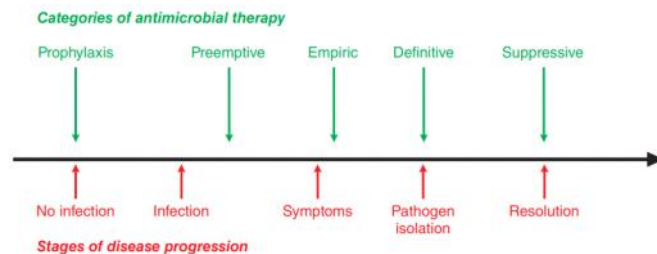
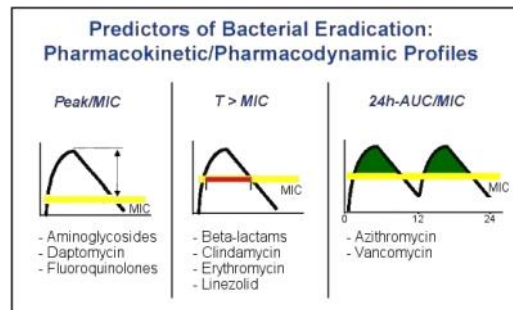
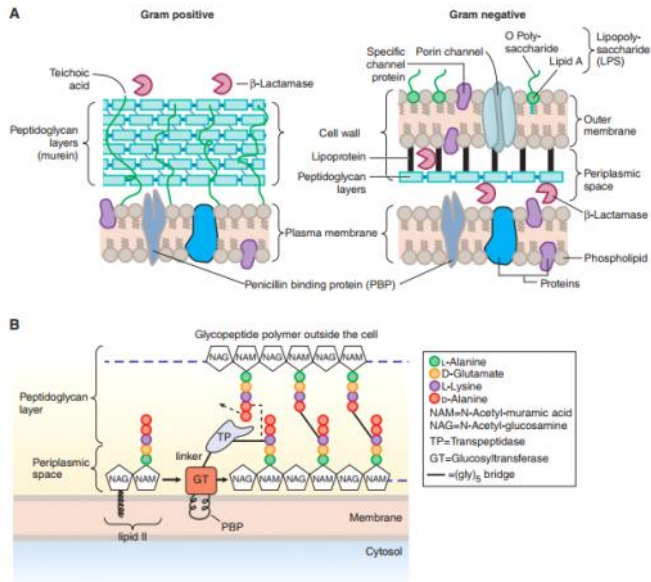


Figure 52-5 Antimicrobial therapy-disease progression timeline.

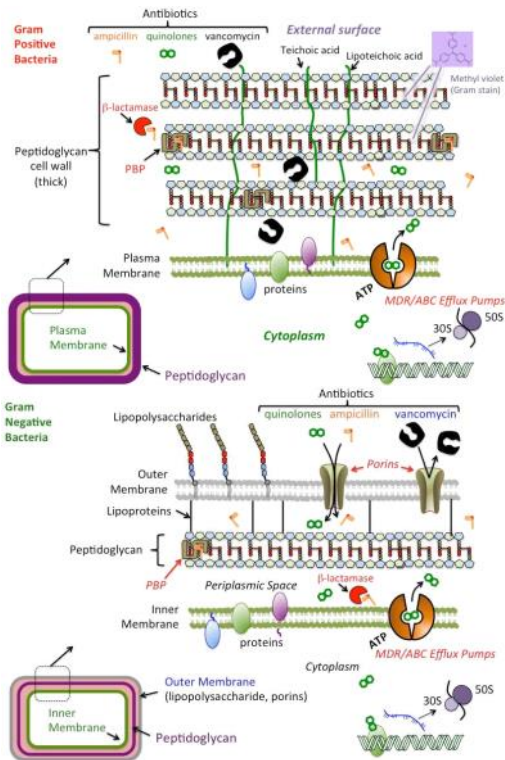


## STRUCTURE OF BACTERIA FOR ANTIBIOTIC PHARMACOLOGY



Có sự khác biệt giữa cấu trúc màng tế bào giữa Gram (-) và Gram (+):

- Ở gram (+) chỉ có 2 lớp: vách tế bào (cell wall) cấu tạo bởi peptidoglycan dày, và màng tế bào.
- Ở Gram (-) có 3 lớp: Lớp ngoài là màng ngoài (outer membrane) với bản chất lipopolysaccharides, màng giữa là vách tế bào cấu tạo bởi peptidoglycan mỏng, và màng tế bào.



#### Pharmaceutical Mnemonics

Pharmaceutical Mnemonics © Created by Sibi Joseph. Attribution NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0)

**Bactericidal antibiotics:**  
remember of "BANG Q R.I.P."

**Beta-lactams**

**Aminoglycosides**

**Nitroimidazoles (metronidazole)**

**Glycopeptides (vancomycin)**

**Quinolones**

**Rifampicin**

**Polymyxins (colistin)**

**Bacteriostatic antibiotics:**  
remember of "Ms. Colt"

**Macrolides**

**Sulfonamides**

**Chloramphenicol**

**Oxazolidinones**

**Lincosamides (clindamycin)**

**Tetracyclines**

# ESBL - Extended-spectrum beta-lactamases

Tuesday, October 1, 2019 5:00 PM

- Đây là một loại beta-lactamases phổ rộng, có thể thủy phân các cephalosporin thế hệ thứ 1, 2, 3, 4 và aztreonam; hay nói cách khác là các ESBL sẽ thủy phân được của cephalosporin phổ rộng trong khi đó các beta-lactamase bình thường chỉ thủy phân được các cephalosporin phổ hẹp (narrow). Thật ra thì không phải tất cả các cephalosporin phổ rộng đều bị thủy phân bởi ESBL, chỉ có những nhóm thuộc loại oxymino-beta-lactam mới bị, còn loại **cephamycins** (cefoxitin, cefotetan, cefmetazole) đều không bị.
- Một điều thú vị nữa là tuy nó là ESBL nhưng tên gọi đó không có liên quan tới việc kháng các beta-lactamase inhibitors, do đó chúng nhìn chung vẫn nhạy với các beta-lactamase inhibitors.
- Được di truyền qua plasmid.
- Được tiết bởi các *Enterobacteriaceae*. Thường gặp nhất là *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, cũng có ở *Acinetobacter*, *Pseudomonas*,...
- Nếu vi khuẩn có tiết ESBL, phải đổi sang các loại carbapenem, tuy nhiên, hiện tại đã có một vài chủng vi khuẩn tiết các beta-lactamase có khả năng thủy phân carbapenem. (ví dụ như *Enterococcus faecium*).
- Làm sao để phát hiện ESBL trên lâm sàng? Cái này chưa tìm hiểu, nhưng trong guideline có nói về cận lâm sàng, nền tảng vẫn là cấy máu và kháng sinh đồ, tuy nhiên sẽ bao gồm 2 bước:
  - Bước 1: tầm soát các vi khuẩn có khả năng sinh ESBL.
  - Bước 2: Khẳng định (confirmation) rằng vi khuẩn đó chính xác là sinh ESBL.
- Nếu bệnh nhân nhiễm vi khuẩn tiết ESBL thì mình sẽ điều trị như thế nào:
  - Có một mối liên hệ chưa rõ nguyên nhân giữa những vi khuẩn tiết ESBL và kháng quinolones.
  - Cephalosporins + beta-lactamase inhibitors: Tuy nhiên, hiện nay, vi khuẩn ngày càng tiết nhiều loại beta-lactamase khác nhau, do đó tỉ lệ kháng sự kết hợp thuốc này đang tăng lên.
  - Carbapenem: là sự lựa chọn hàng đầu trong vi khuẩn tiết ESBL.

## Recommended treatment for infections with ESBL-producing organisms

Infection type	Therapy of choice	Second-line therapy
Urinary tract infection	Quinolone <sup>a</sup>	Amoxicillin/clavulante
Bacteremia	Carbapenem	Quinolone <sup>a</sup>
Hospital-acquired pneumonia	Carbapenem	Quinolone <sup>a</sup>
Intra-abdominal infection	Carbapenem	Quinolone <sup>a</sup> (plus metronidazole)
Meningitis	Meropenem	Intrathecal polymyxin B

<sup>a</sup> If the organism is quinolone susceptible.

## References:

- 1/ <https://cmr.asm.org/content/18/4/657#sec-27>
- 2/ Uptodate – Extended-spectrum beta-lactamases.
- 3/ <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/59449/>