

# ANTIBIOTIC BASICS FOR CLINICIANS

THE ABCs OF CHOOSING  
THE RIGHT ANTIBACTERIAL AGENT

*Second Edition*

Alan R. Hauser



Wolters Kluwer  
Health

Lippincott  
Williams & Wilkins

**ANTIBIOTIC BASIC FOR CLINIC – THE ABCs OF CHOOSING THE RIGHT ANTIBACTERIAL AGENT 2<sup>nd</sup> – Alan R. Hauser (2013)**

**Mục lục**

PHẦN I: CÁC KIẾN THỨC CƠ BẢN VỀ VI KHUẨN.....	3
Chương 1: Màng tế bào .....	3
Chương 2: Sản xuất protein .....	5
Chương 3: Sinh sản.....	8
Chương 4: Xác định độ nhạy cảm của vi khuẩn với kháng sinh.....	12
PHẦN II: CÁC TÁC NHÂN KHÁNG KHUẨN.....	14
Chương 5: Kháng sinh tác dụng lên thành của tế bào .....	14
Chương 6: Kháng sinh bất hoạt sự sản xuất protein.....	48
Chương 7: Kháng sinh tác động tới ADN và sự sao chép.....	73
Chương 8: Tác nhân kháng Mycobacterium .....	83
Chương 9: Tổng hợp ngắn về các kháng sinh .....	86
PHẦN III. ĐIỀU TRỊ ĐẶC HIỆU .....	90
Chương 10- Vi khuẩn gram dương.....	90
Chương 11. Vi khuẩn gram âm .....	106
Chương 12: Vi khuẩn kỵ khí .....	124
Chương 13. Vi khuẩn không điển hình .....	130
Chương 14: Xoắn khuẩn.....	137
PHẦN IV. ĐIỀU TRỊ KINH NGHIỆM .....	143
Chương 15: Mycobacteria .....	143
Chương 16. Viêm Phổi .....	147
Chương 17 Nhiễm trùng đường tiết niệu.....	157
Chương 18. Bệnh viêm vùng chậu .....	161
Chương 19: Viêm màng não.....	164
Chương 20. Viêm mô tế bào.....	169
Chương 21: Viêm tai giữa .....	172
Chương 22: Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn.....	174
Chương 23. Nhiễm khuẩn liên quan đến catheter trong lòng mạch .....	181
Chương 24: Nhiễm trùng ổ bụng.....	184
PHẦN V. CA LÂM SÀNG .....	187
Ca lâm sàng 1.....	187
Ca lâm sàng 2.....	189
Ca lâm sàng 3.....	191
Ca lâm sàng 4.....	192
Ca lâm sàng 5.....	192
Ca lâm sàng 6.....	194
Ca lâm sàng 7.....	195
Ca lâm sàng 8.....	196

Ca lâm sàng 9 .....	196
Ca lâm sàng 10 .....	197
Ca lâm sàng 11 .....	198
Ca lâm sàng 12 .....	198
PHẦN VI. HỎI VÀ TRẢ LỜI .....	201
PHẦN VI. PHỤ LỤC .....	217
Phụ lục 1. Liệu kháng sinh ở người trưởng thành .....	217
Phụ lục 2: Liệu kháng sinh sử dụng ở trẻ em.....	223
Phụ lục 3. Liệu kháng sinh ở người trưởng thành suy giảm chức năng thận .....	229
Phụ lục 4. Kháng sinh trong thai kỳ.....	238
Phụ lục 5- Thuốc gốc và biệt dược các kháng sinh thông dụng .....	243
Phụ lục 6. Điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn nhóm kháng sinh học gây ra....	246
Phụ lục 7. Tài liệu tham khảo y khoa.....	247
Phụ lục 8. Tài liệu tham khảo văn học.....	248
Phụ lục 9. Trả lời câu hỏi của mỗi chương .....	249

## PHẦN I: CÁC KIẾN THỨC CƠ BẢN VỀ VI KHUẨN

### Chương 1: Màng tế bào

Dịch: DS. Nguyễn Quang Việt, Cựu sinh viên dược ĐH Dược HN

Hiệu đính: DS. Võ Thị Hà

Màng tế bào là lớp áo giáp bảo vệ bao quanh vi khuẩn và cho phép chúng tồn tại trong môi trường đa dạng và khắc nghiệt. Màng tế bào ở một số vi khuẩn bao gồm **màng sinh chất hay màng tế bào chất (cytoplasmic membrane)** bao quanh bởi một lưới bền chắc và không linh động gọi là vách tế bào (cell wall) hay thành tế bào (Hình 1-1.); các vi khuẩn này gọi là vi khuẩn **gram dương**. Ngược lại, màng tế bào của vi khuẩn **gram âm** bao gồm màng tế bào chất bao quanh một vách tế bào mỏng được bao quanh lớp màng lipid thứ hai gọi là **màng ngoài (outer membrane)**. Màng ngoài gồm nhiều phân tử **lipopolysaccharid (LPS)**, phân tử này rất độc hại đối với con người. Khoảng trống giữa màng ngoài và màng tế bào chất có thành tế bào gọi là **không gian periplasmic** hoặc **periplasm**. Dù vi khuẩn gram dương hay gram âm thường có thể xác định được theo kỹ thuật nhuộm gram, vi khuẩn gram dương bắt màu xanh hoặc tím còn vi khuẩn gram âm bắt màu hồng. Nhuộm gram thường là bước đầu tiên phòng thí nghiệm vi sinh bệnh viện sử dụng để xác định một loại vi khuẩn chưa được biết từ một mẫu lâm sàng.

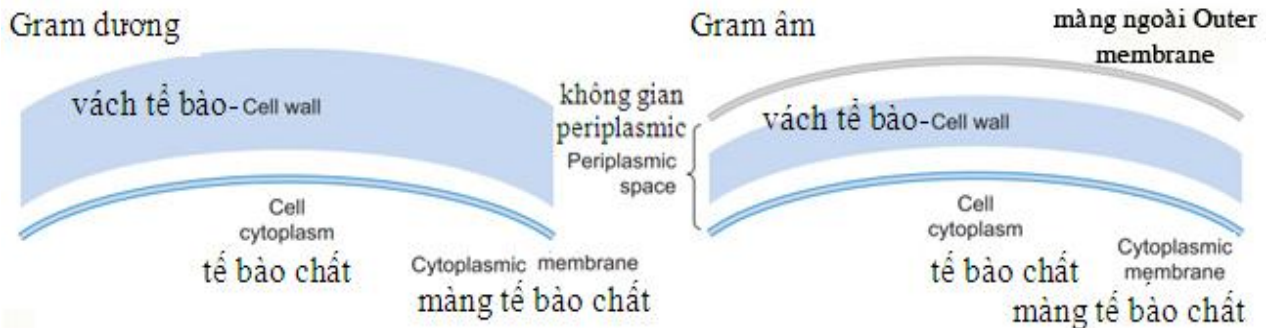
Giống như các tế bào của con người, màng tế bào chất ngăn các ion đi vào hoặc ra khỏi chính các tế bào đó, giữ cho tế bào chất và các thành phần vi khuẩn với định dạng xác định. Vách tế bào là lớp bền chắc giúp cho vi khuẩn có hình dạng đặc trưng và bảo vệ vi khuẩn khỏi tác động cơ học và thẩm thấu. Ở vi khuẩn gram âm, **màng ngoài** đóng vai trò như một hàng rào bảo vệ bổ sung và ngăn ngừa nhiều chất xâm nhập vào vi khuẩn. Tuy nhiên, lớp này cũng chứa các kênh, gọi là các **porin** cho phép một số hợp chất như các phân tử được sử dụng trong quá trình chuyển hóa của vi khuẩn đi qua.

Do các tế bào của con người không có thành tế bào, cấu trúc này là một mục tiêu lý tưởng cho các tác nhân kháng khuẩn. Để đánh giá cách các tác nhân này làm việc, đầu tiên chúng ta phải hiểu được cấu trúc của thành tế bào. Phức hợp phức tạp này do một chất gọi là **peptidoglycan** tạo thành, bản thân chất đó gồm các polyme đường mạch dài. Các polyme lặp lại hai chất đường: TV-Acetylglucosamin và AT-acetyl-muramic acid (Hình 1-2.). Nếu thành tế bào bao gồm chỉ riêng các polyme sẽ là khá yếu. Tuy nhiên, chuỗi bên peptid mở rộng từ các loại đường trong polyme và tạo thành các liên kết chéo, một peptid với một peptid khác. Những liên kết chéo tăng độ bền vững đáng kể thành tế bào, cũng như liên kết ngang của các vòng kim loại tăng độ bền áo giáp sắt được các hiệp sĩ thời trung cổ sử dụng.

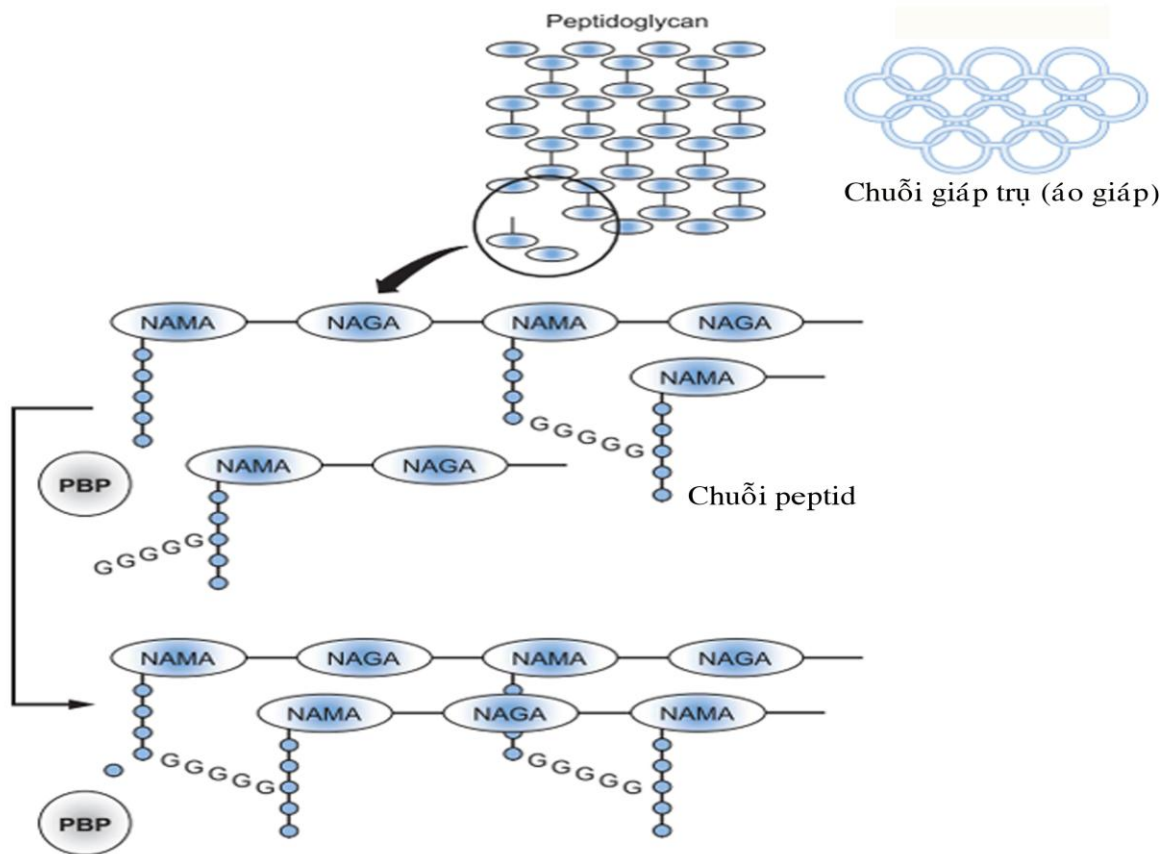
Các liên kết ngang peptidoglycan được điều hòa bởi các enzym của vi khuẩn, gọi là **protein gắn penicilin (Penicillin-Binding Protein-PBP)** làm trung gian. (Lý do dùng thuật ngữ này sẽ được làm rõ trong chương sau). Những enzym này nhận ra hai acid amin cuối của các chuỗi peptid bên, thường là D-alanin-D-alanin và trực tiếp liên kết chéo các acid amin này với một chuỗi peptid thứ hai hoặc gián tiếp qua hình thành một cầu dư glycine giữa hai chuỗi peptid bên.

Sự hình thành vách tế bào có các liên kết chéo bền vững giúp vi khuẩn có hình dạng đặc trưng. Ví dụ, một số vi khuẩn hình que có hình dạng gọi là trực khuẩn (**bacilli**), hình cầu là cầu khuẩn

(cocci), hình thái trung gian giữa trực khuẩn và cầu khuẩn có (*coccobacilli*), cuối cùng, xoắn khuẩn (*spirochete*) có hình dạng xoắn ốc.



**Hình 1-1.** Cấu trúc màng tế bào vi khuẩn



**Hình 1-2.** Cấu trúc peptidoglycan. Tổng hợp peptidoglycan cần liên kết chéo các polyme di-saccharid do protein gắn penicilin (PBP), NAMA (N-Acetylmuramic acid-NAM), NAGA (N-Acetylglucosamin-NAG), GGG các cầu nối glycin.

**CÂU HỎI** (lời giải xem Phụ lục 9)

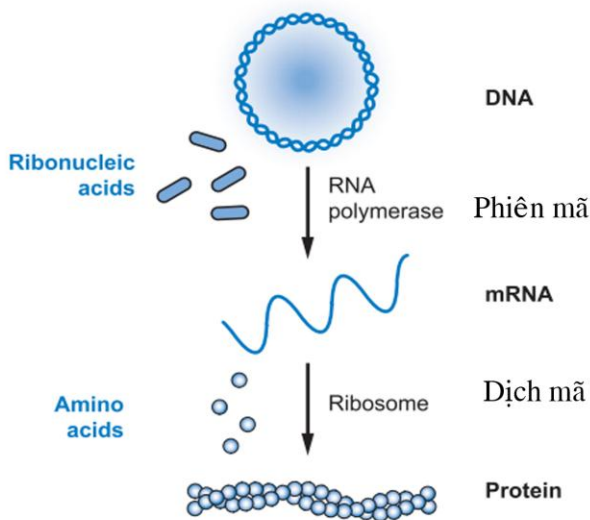
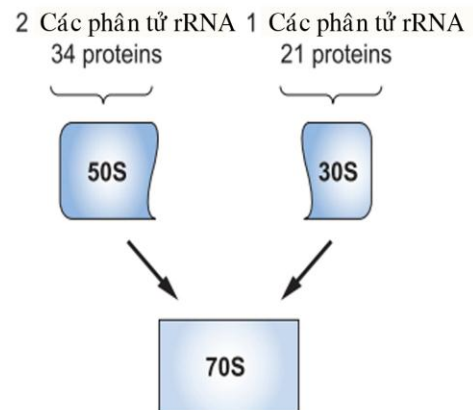
1. Thành tế bào vi khuẩn gồm -----
2. -----là các enzym giúp hình thành liên kết chéo giữa các polyme peptidoglycan.
3. -----là những vi khuẩn hình que.

**Chương 2: Sản xuất protein**

Dịch: DS. Nguyễn Quang Việt, Cựu sinh viên dược ĐH Dược HN

Hiệu đính: DS. Võ Thị Hà

Giống như tất cả các đội quân xâm lược, vi khuẩn gây bệnh cần phải được tiếp tế. Chúng cần các nguồn lực thích hợp để thay thế các phần bị mòn cũ không sử dụng được nữa và tạo ra các vi khuẩn mới. Vi khuẩn yêu cầu những nguồn lực từ các “quốc gia” mà chúng đang xâm chiếm, trong trường hợp này chính là cơ thể con người. Trong đó một lượng lớn các phần cần tổng hợp để thay thế là các protein. Quá trình tổng hợp các protein này đạt được nhờ sử dụng các quá trình chung tương tự như ở các tế bào của con người sử dụng (Hình. 2-1). Đầu tiên, các nguyên liệu, các khối vật liệu tái tạo (building block) như các RNA, các acid amin và phân tử giàu năng lượng có chứa triphosphate nucleoside, phải giành được và có sẵn trong vi khuẩn. Nếu điều kiện này đáp ứng, các gen mẫu ở vi khuẩn phiên mã thành RNA do các enzym đặc biệt của vi khuẩn. Sau đó RNA được dịch mã thành protein. Do một số thành phần mà vi khuẩn cần cho các quá trình này khác đáng kể so với quá trình tương tự ở tế bào con người, quá trình sản xuất protein này ở vi khuẩn bị thuốc kháng sinh ức chế.

**NGUYÊN LIỆU THÔ****Hình 2-1.****Hình 2-2.****Hình 2-1.** Tổng quan quá trình sản xuất protein trong vi khuẩn.**Hình 2-2.** Cấu trúc của ribosome của vi khuẩn.

Quá trình tổng hợp các protein mới đòi hỏi một lượng dồi dào các khối vật liệu tái tạo cũng như năng lượng. Ví dụ, người ta ước tính rằng năng lượng của ba hoặc bốn triphosphat nucleoside (ví dụ, adenosin triphosphat-ATP hay guanosin triphosphat-GTP) là cần thiết để gắn thêm một acid amin đơn vào chuỗi protein đang hình thành. Vi khuẩn tạo ra các vật liệu thô và năng lượng này

nhờ lấy nguồn nhiên liệu là glucose từ môi trường và xử lý chúng thông qua các con đường chuyển hóa để sản sinh năng lượng và tạo ra các hợp chất trung gian.

Những con đường chuyển hóa này khá phức tạp và có sự khác biệt đáng kể giữa các tế bào vi khuẩn và các tế bào của người. Chúng có thể được sử dụng một cách hiệu quả để phân chia vi khuẩn thành hai loại: **hiếu khí** và **kỵ khí**. Vi khuẩn hiếu khí sử dụng oxy từ môi trường trong quá trình chuyển hóa, trong khi vi khuẩn kỵ khí không sử dụng. Trong thực tế, vi khuẩn kỵ khí nghiêm ngặt đều bị oxy giết chết bởi vì chúng thiếu các enzym giải độc một số các sản phẩm phụ có hại của oxy, như hydrogen peroxid và các gốc super-oxid. *Mycobacterium tuberculosis* là một ví dụ về vi khuẩn hiếu khí nghiêm ngặt; vi khuẩn kỵ khí nghiêm ngặt bao gồm *Clostridium difficile* và *Bacteroides fragilis*. Nhiều vi khuẩn có các quá trình chuyển hóa cho phép chúng sử dụng oxy khi có hiện diện của oxy nhưng có thể vận hành như vi khuẩn kỵ khí khi không có oxy. Những vi khuẩn này được gọi là **tùy nghi (facultative)** liên quan đến sử dụng oxy và dĩ nhiên là chúng tồn tại tốt dù cho có hay không có oxy. Ví dụ về các vi khuẩn tùy nghi như vậy có *Escherichia coli* và *Staphylococcus aureus*. Các vi khuẩn khác phát triển tốt nhất khi có một lượng nhỏ khí oxy, ít hơn lượng oxy tìm thấy trong không khí. Những vi khuẩn này được cho là **vi hiếu khí** (micro-aerophilic). *Campylobacter jejuni* là một ví dụ của một loại vi khuẩn vi hiếu khí.

Năng lượng có sẵn để tiêu thụ bởi vi khuẩn được sản sinh và lưu trữ dưới dạng triphosphate nucleoside, và trong một số trường hợp dưới dạng chênh lệch gradient proton giữa trong và ngoài tế bào. Các dạng năng lượng tiềm năng lưu trữ dưới dạng gradient này được gọi là động lực proton. Do proton di chuyển từ gradient cao xuống thấp (từ bên ngoài vi khuẩn vào bên trong vi khuẩn) và xuyên qua màng tế bào chất, dạng năng lượng này được sử dụng để cung cấp năng lượng cho các quá trình quan trọng như vận chuyển tích cực những chất dinh dưỡng vào tế bào và tạo ra các ATP.

## PHIÊN MÃ

**Phiên mã** là quá trình trong đó các thông tin chứa trong DNA của một gen vi khuẩn được sử dụng để tổng hợp một phân tử RNA gọi là **RNA thông tin (mRNA)**. Cũng giống như các tế bào của người, phức hợp enzym **RNA polymerase** được vi khuẩn sử dụng để thực hiện điều này. RNA polymerase gắn vào DNA và sử dụng như khuôn mẫu để liên tục gắn thêm các acid ribonucleic vào một phân tử mRNA tương ứng. Quá trình này là khá hiệu quả; ở điều kiện lý tưởng, RNA polymerase vi khuẩn có thể tạo một mRNA với tốc độ 55 nucleotide mỗi giây.

Mặc dù cả hai phân tử thực hiện các chức năng tương tự, **RNA polymerase** vi khuẩn khá khác biệt với RNA polymerase của TB có nhân điển hình (như tế bào người). (các TB có nhân điển hình không giống như vi khuẩn, là những sinh vật có chứa các hạt nhân và các bào quan có màng riêng trong các tế bào. Ví dụ như tế bào ở các loài động vật, thực vật, nấm và động vật nguyên sinh.) Về mặt cấu trúc, RNA polymerase vi khuẩn bao gồm năm đơn vị nhỏ và có kích thước tổng thể khoảng 90 x 90 x 160 angstrom, trong khi RNA polymerase của nấm men có nhiều tiểu đơn vị hơn và có kích thước 140 x 136 x 110 angstrom. Khác biệt chức năng cũng tồn tại. Ví dụ, trong khi RNA polymerase vi khuẩn chính nó đủ để bắt đầu sao chép, RNA polymerase của TB có nhân điển hình đòi hỏi có tác động của các yếu tố phiên mã bổ sung. Tầm quan trọng của phiên mã đối với sức khỏe của vi khuẩn và sự khác biệt giữa RNA polymerase của vi khuẩn và RNA polymerase của TB có nhân điển hình làm cho phức hợp enzym này là một mục tiêu lý tưởng cho các hợp chất kháng khuẩn.

## DỊCH MÃ

Cả ở TB có nhân điển hình và vi khuẩn, các cấu trúc đại phân tử là **ribosome** đều thực hiện công việc tổng hợp protein từ các thông tin chứa trong mRNA thông qua một quá trình gọi là **dịch mã**. Những phức hợp lớn này gồm cả **ribosome RNA (rRNA)** và các protein. Tuy nhiên ribosome của vi khuẩn có khác biệt đáng kể so với ribosome của TB có nhân điển hình. **Ribosome 70S** của vi khuẩn được tạo ra từ một **tiểu đơn vị 50S** và **30S** (Hình. 2-2). (“S” là viết tắt của đơn vị Svedberg, đơn vị đo tốc độ lắng do bằng một máy siêu li tâm Ultracentrifuge. Đơn vị Svedberg, do đó, phản ánh kích thước của một phức hợp chứ không phải đơn thuần là phép cộng). Những tiểu đơn vị này cũng có cấu trúc phức tạp. Ví dụ các tiểu đơn vị 50S tạo ra từ 2 phân tử rRNA và 34 protein, trong khi các tiểu đơn vị 30S bao gồm 1 phân tử rRNA và 21 protein. Ngược lại, các ribosome của TB có nhân điển hình 80S về kích thước và bao gồm một tiểu đơn vị 60S và một tiểu đơn vị 40S. Mỗi tiểu đơn vị lại gồm nhiều phân tử rRNA và protein.

Các ribosome hoàn chỉnh vận hành cùng với một loại RNA khác gọi là **RNA vận chuyển (tRNA)** để sản xuất protein mới. Ribosome gắn vào và đọc thông tin trên khuôn mẫu mRNA và kết hợp các acid amin phù hợp được các tRNA vận chuyển gắn vào protein đang hình thành dựa trên các thông tin trong mẫu mRNA. Tầm quan trọng của dịch mã được thể hiện ở thực tế một nửa quá trình tổng hợp RNA ở một vi khuẩn phát triển nhanh chóng là tổng hợp rRNA và tRNA. Việc tổng hợp protein trong vi khuẩn đóng vai trò quan trọng để vi khuẩn phát triển và tính chất không giống nhau giữa ribosome của con người và vi khuẩn khiến cho ribosome của vi khuẩn là một mục tiêu hấp dẫn cho các kháng sinh tác động. Thật vậy, nhiều nhóm các tác nhân kháng khuẩn hoạt động theo cơ chế gắn vào và ức chế ribosome của vi khuẩn.

## CÂU HỎI

- Vi khuẩn** ----- là những vi khuẩn lớn lên trong môi trường thiếu oxy.
- là một phức hợp enzym tạo ra mRNA từ một khuôn mẫu DNA.
- Ribosome 70S của vi khuẩn gồm tiểu đơn vị ----- và -----, và các tiểu đơn vị này lại cấu tạo gồm ----- và -----



### Chương 3: Sinh sản

Dịch: DS. Nguyễn Quang Việt, Cựu sinh viên dược ĐH Dược HN

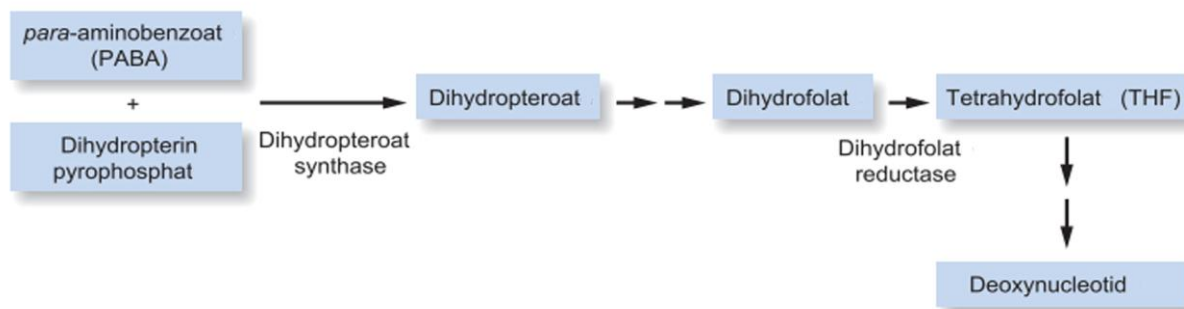
Hiệu đính: DS. Võ Thị Hà

Trong cuộc chiến giữa các vi khuẩn và các đáp ứng miễn dịch của con người, số lượng rất quan trọng. Vi khuẩn liên tục nhân lên để nỗ lực áp đảo khả năng phòng thủ của vật chủ và các yếu tố miễn dịch đang không ngừng cố gắng để tiêu diệt những kẻ xâm lăng. Cân bằng này thường nghiêng về đáp ứng miễn dịch của con người nhờ thuốc kháng sinh.

Một ví dụ minh họa nói lên tầm quan trọng về sự nhân lên của vi khuẩn là lây nhiễm bệnh lý trực khuẩn. Bệnh tiêu chảy lây nhiễm này do trực khuẩn lỵ *Shigella* gây ra và có thể xảy ra chỉ sau khi uống phải khoảng 200 cá thể trực khuẩn. Tuy nhiên trong một thời gian ngắn, 200 vi sinh vật này gây ra tiêu chảy, trong đó hàng tỷ vi khuẩn bị tống ra trong phân mỗi ngày. Rõ ràng vi khuẩn nhân lên nhanh chóng là điều quan trọng đối với bệnh này.

Vi khuẩn nhân lên xảy ra do sự sinh sản nhị phân, là quá trình một vi khuẩn mẹ phân chia thành hai tế bào con giống hệt nhau. Điều này đòi hỏi sự tổng hợp nhiều phân tử sinh học cần thiết để xây dựng các tế bào con. Gần như tất cả các vi khuẩn có một nhiễm sắc thể tròn đơn. Quá trình nhân đôi nhiễm sắc thể (replication) là một phần không thể thiếu trong phân chia tế bào. Tình trạng sao chép xảy ra khi các enzym của vi khuẩn sử dụng các nhiễm sắc thể đã có như một khuôn mẫu để tổng hợp nhiễm sắc thể thứ hai giống hệt nó. Muốn thực hiện điều này phải có sẵn nguồn cung cấp deoxynucleotid để kết hợp với phân tử DNA mới sinh ra. Quá trình này phức tạp hơn người ta nghĩ và các enzym khác cũng phải điều chỉnh sự thích ứng với DNA để cho phép tái tạo tối ưu nhiễm sắc thể. Các quá trình phức tạp này đưa ra một vài cơ hội cho các tác nhân kháng sinh có thể tác động lên để ức chế vi khuẩn phát triển.

#### TỔNG HỢP DEOXYNUCLEOTID



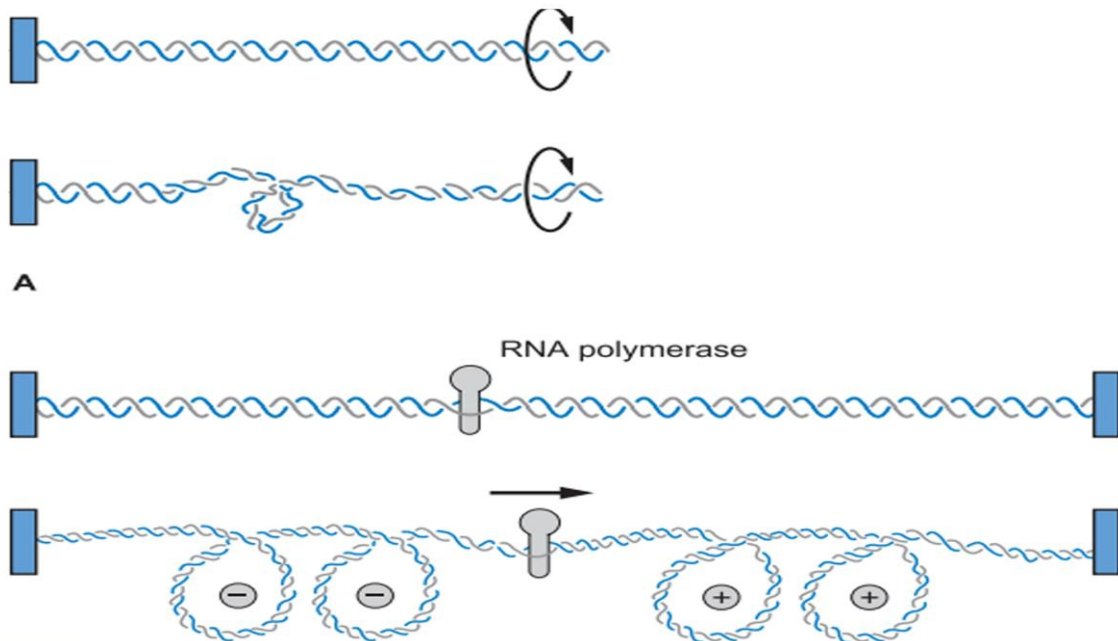
**Hình 3-1.** Tổng hợp tetrahydrofolate ở vi khuẩn .

Nguồn cung cấp dồi dào các phân tử giàu năng lượng như: deoxyadenosin triphosphat (dATP), deoxyguanosin triphosphat (dGTP), deoxycytidin triphosphat (dCTP) và deoxythymidin triphosphat (dTTP) là điều cần thiết để sản xuất các phân tử DNA trong quá trình nhân đôi DNA. Vi khuẩn sử dụng một số đường tổng hợp để sản xuất các khối vật liệu tái tạo DNA. **Tetrahydrofolat (THF)** một đồng yếu tố cần thiết cho một số con đường và được tổng hợp như sau (Hình 3-1.): Enzym dihydro-pteroat synthase sử dụng dihydropterin pyrophosphat và *para*-aminobenzoat (PABA) để tạo thành dihydropteroat, sau đó được chuyển đổi thành dihydrofolat. Dihydrofolat reductase sau đó chuyển đổi dihydrofolat thành THF. THF cần thiết cho sự tổng hợp cuối cùng của một vài nucleotid. Mặc dù con người dễ dàng hấp thụ folat - một tiền chất của THF từ chế độ ăn, tuy nhiên hầu hết các chủng vi khuẩn không thể làm như vậy và phải tổng hợp đồng

yếu tố này. Cho nên con đường tổng hợp này là một mục tiêu hấp dẫn cho các hợp chất kháng khuẩn.

### CÁC ENZYM TỔNG HỢP DNA

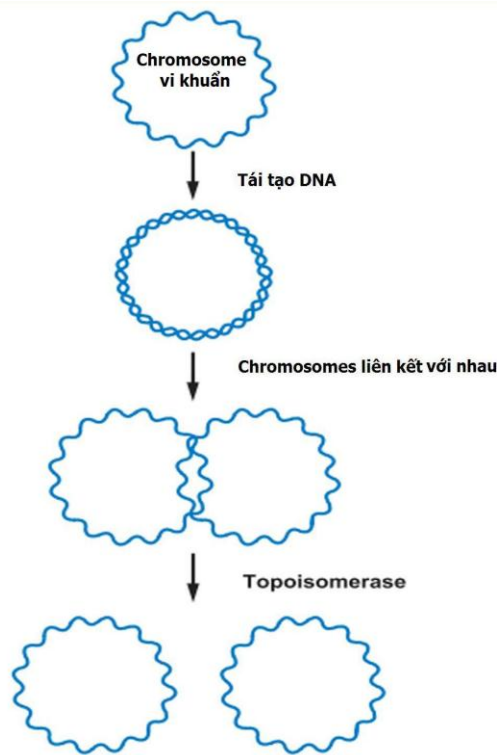
Enzym DNA polymerase chịu trách nhiệm cho quá trình nhân đôi nhiễm sắc thể của vi khuẩn, nhưng quá trình này cũng cần các enzym khác tham gia. Một ví dụ là các topoisomerase kiểm soát các quá trình siêu xoắn hoặc vặn xoắn của phân tử DNA. Để hiểu quá trình siêu xoắn phải đánh giá được những hệ quả việc tạo ra nhiễm sắc thể DNA xoắn ốc. Các cấu trúc xoắn kép của DNA chỉ ra một trạng dẫn xoắn, chứa 10 cặp nucleotide trên mỗi lượt xoắn ốc. Tuy nhiên, bằng cách vặn xoắn một đầu của DNA trong khi giữ đầu kia cố định, có thể tăng hoặc giảm số lượng các cặp nucleotit mỗi lượt xoắn ốc, với 11 hoặc 9 cặp (Hình. 3-2). Điều này dẫn đến kéo căng đối với các phân tử DNA, được điều chỉnh do hình thành các quá trình siêu xoắn. Khi gia tăng số lượng các cặp nucleotit với mỗi lượt xoắn ốc, các quá trình siêu xoắn được cho là thuận. Khi giảm các quá trình siêu xoắn bị cho là nghịch. Một quá trình tương tự xảy ra trong vi khuẩn. Bởi vì các bộ phận của nhiễm sắc thể được “cố định” do liên quan tới các phức hợp protein lớn, các quá trình vặn xoắn xảy ra trong một phần không thể dễ tiêu tan mà tạo thêm và dạng siêu xoắn. Vì vậy các quá trình vặn xoắn từ đâu? RNA polymerase là một phân tử lớn không thể quay tự do trong khi di chuyển dọc theo nhiễm sắc thể vi khuẩn trong quá trình phiên mã. Vì vậy, khi RNA polymerase vượt lên theo cách của nó dọc theo nhiễm sắc thể, tách sợi DNA như nó xảy ra, các quá trình siêu xoắn thuận xảy ra ở phía trước enzym, trong khi các quá trình siêu xoắn nghịch tích tụ phía sau nó. Về lý thuyết, quá trình siêu xoắn quá mức có thể gây khó khăn cho sự tái tạo DNA và phiên mã.



**Hình 3-2.** Quá trình siêu xoắn trong cấu trúc xoắn kép của DNA.

**A.** Vặn xoắn sợi DNA dẫn đến hình thành các sợi xoắn kép. **B.** Trong quá trình phiên mã, chuyển động của RNA polymerase dọc theo nhiễm sắc thể dẫn tới tích lũy các siêu xoắn thuận trước các enzym và các siêu xoắn nghịch đằng sau nó. (Trích dẫn được phép của Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al *Sinh học phân tử của tế bào* New York, NY: Garland Khoa học; 2002:... 314)

Để hình dung siêu xoắn (búi sợi xoắn bị rối) hãy làm như sau, tay trái giữ chặt giấy xoắn một tai nghe điện thoại bàn tại điểm cách ống nghe khoảng 30 cm, tay phải cầm sợi giấy xoắn tại điểm đó và vuốt “căng” sợi giấy xoắn về phía ống nghe. Trong ví dụ này dây xoắn tai nghe giống như sợi xoắn nhiễm sắc thể DNA, tay phải là RNA polymerase di chuyển dọc theo sợi nhiễm sắc thể. Lưu ý cách các búi siêu xoắn tạo thêm trong dây xoắn ở về phía trước bàn tay. Bây giờ, hãy để thả ống nghe trong không khí. Trọng lực ống nghe kéo dẫn làm mất các búi siêu xoắn khỏi sợi giấy xoắn tai nghe, kéo sợi dây xoắn để định hình vận xoắn. Nhưng ống nghe bây giờ không còn cố định, vì vậy có thể quay tự do để làm giảm căng sợi giấy xoắn.



**Hình 3-3.** Tái tạo các nhiễm sắc thể của vi khuẩn. Một hệ quả chu kỳ tự nhiên ở các nhiễm sắc thể của vi khuẩn là các nhiễm sắc thể được tái tạo là liên kết với nhau, đòi hỏi topoisomerase để phân chia thích hợp.

Một hệ quả chu kỳ tự nhiên ở các nhiễm sắc thể của vi khuẩn là sau khi hoàn thành tái tạo, hai nhiễm sắc thể tế bào con sinh sản được sẽ thường xuyên liên kết với nhau (Hình. 3-3). Điều này hiện diện rõ ràng một trở ngại với các vi khuẩn phân chia trong khi vi khuẩn cố gắng để phân biệt một nhiễm sắc thể cho mỗi tế bào con sinh sản được.

Các vi khuẩn vượt qua cả những vấn đề này nhờ tạo ra các topoisomerases, các enzym loại bỏ hoặc thêm các búi sợi xoắn bị rối vào DNA. Chúng thực hiện điều này nhờ gắn vào DNA, cắt một hoặc cả hai sợi DNA, qua cả một dải đơn của DNA hoặc tạo ra hai sợi DNA qua chỗ bị cắt và sau đó loại bỏ DNA. Việc thông qua một hoặc hai sợi DNA qua chỗ bị cắt thực chất loại bỏ hoặc thêm một hoặc hai búi sợi xoắn bị rối vào nhiễm sắc thể. Nhiễm sắc thể cũng có thể bỏ liên kết hai nhiễm sắc thể liên kết với nhau tiếp theo quá trình tái tạo bản sao. Bằng cách này, vi khuẩn có thể điều chỉnh mức độ siêu xoắn trong nhiễm sắc thể của họ và cho phép tách nhiễm sắc thể sau sao chép DNA.

**CÂU HỎI**

1. Tetrahydrofolate cần cho một số con đường liên quan đến quá trình tổng hợp -----  
--.
2. Các nhiễm sắc thể của hầu hết các vi khuẩn là -----.
3. ----- là các enzym điều hòa quá trình búi sợi xoắn DNA bị rối.

## **Chương 4: Xác định độ nhạy cảm của vi khuẩn với kháng sinh**

Dịch|: DS. Nguyễn Quang Việt, Cựu sinh viên dược ĐH Dược HN

Hiệu đính: DS. Võ Thị Hà

Chúng ta đã thảo luận về ba quá trình ở vi khuẩn đều rất cần thiết cho sự sống còn của chúng và khác biệt tương ứng của chúng với các quá trình ở tế bào con người: hình thành vách tế bào, sản xuất protein của vi khuẩn và sự nhân lên của nhiễm sắc thể của vi khuẩn. Mỗi quá trình này cung cấp các mục tiêu khác nhau để thuốc kháng sinh ức chế vi khuẩn. Kháng sinh có chia thành hai nhóm: Kháng sinh diệt được vi khuẩn được gọi là **kháng sinh diệt khuẩn (bactericidal)** và những kháng sinh chỉ đơn thuần ngăn chặn tăng trưởng của vi khuẩn được gọi là các **kháng sinh kìm khuẩn (bacteriostatic)**. Các kháng sinh kìm khuẩn dựa vào hệ thống miễn dịch để loại bỏ các vi khuẩn bằng cách không cho vi khuẩn nhân lên trong cơ thể người bệnh.

**Nồng độ ức chế tối thiểu** (Minimum Inhibitory Concentration-MIC) và **nồng độ diệt khuẩn tối thiểu** (Minimum Bactericidal Concentration-MBC) là đại lượng định lượng tính nhạy cảm của một vi khuẩn phân lập đối với một kháng sinh nhất định. Như tên gọi đã thể hiện, MIC là nồng độ tối thiểu của một thuốc kháng sinh vẫn có thể ngăn chặn sự phát triển của chủng vi khuẩn phân lập. Tương tự như vậy, MBC là nồng độ tối thiểu của một thuốc kháng sinh dẫn tới giết chết vi khuẩn phân lập.

Trong thực tế một số thử nghiệm đã được triển khai để xác định một chủng vi khuẩn nhất định có nhạy cảm hoặc kháng với một kháng sinh cụ thể không. Theo **Phương pháp Kirby-Bauer (kỹ thuật khoan giấy kháng sinh khuếch tán trên thạch)**, khoang giấy tẩm kháng sinh được bỏ vào đĩa thạch đã láng một loại vi khuẩn. Kháng sinh khuếch tán từ các khoang giấy, quá trình xác lập một gradient có nồng độ thấp dần nếu càng xa khoang giấy tẩm kháng sinh. Sự tăng trưởng của vi khuẩn sẽ bị ức chế trên diện tích xung quanh các khoang giấy tẩm kháng sinh. Đo đường kính trên có thể sử dụng để xác định được xem các chủng vi khuẩn nhạy cảm hay đề kháng với một thuốc kháng sinh. **Phương pháp Etests** (Epsilonometer test Epsilon) hoạt động trên nguyên tắc tương tự, ngoại trừ sử dụng các dải dài thay cho các khoang giấy tẩm kháng sinh. Các dải được ngâm tẩm một gradient giảm dần nồng độ kháng sinh dọc theo chiều dài. Khi thả các dải dài vào đĩa thạch đã láng một loại vi khuẩn, vi khuẩn sẽ phát triển cho tới cuối của dải dài nơi nồng độ kháng sinh thấp nhưng không phát triển ở đầu của dải dài có nồng độ kháng sinh cao. Vết có mảng vi khuẩn đầu tiên chạm vào dải dài được sử dụng để tính MIC, có thang đánh số nồng độ ngay trên dải để hỗ trợ xác định MIC. **Phương pháp canh pha loãng Broth** vận hành theo nguyên tắc tương tự, ngoại trừ kháng sinh được pha loãng tốt hơn trong các môi trường chất lỏng hơn trong môi trường thạch. Trong các thử nghiệm này, môi trường với độ pha loãng lớn nhất của kháng sinh mà vi khuẩn không phát triển thì đó chính là MIC. Hiện tại các phòng xét nghiệm vi sinh ở hầu hết các bệnh viện lớn đều sử dụng các máy dựa trên những nguyên tắc này để tự động kiểm tra hàng trăm chủng vi khuẩn phân lập.

### **LỜI KHUYẾN QUAN TRỌNG**

Hệ thống miễn dịch dường như tương đối không có hiệu quả trong việc loại trừ vi khuẩn ở một số loại bệnh nhiễm khuẩn như viêm màng não và viêm màng trong tim. Trong các bệnh nhiễm khuẩn này, nên sử dụng kháng sinh diệt khuẩn (bactericidal) thay vì kháng sinh kìm khuẩn (bacteriostatic).

### **CÂU HỎI**

1. Kháng sinh ----- diệt vi khuẩn thay vì ức chế tăng trưởng của vi khuẩn.

2. Phương pháp đo lường sự nhạy cảm kháng sinh sử dụng khoang giấy tẩm kháng sinh bỏ vào đĩa thạch đã lán một loại vi khuẩn gọi là phương pháp -----

3. Các phương pháp đo lường sự nhạy cảm kháng sinh bằng cách pha loãng kháng sinh trong môi trường lỏng được gọi là phương pháp -----.

## PHẦN II: CÁC TÁC NHÂN KHÁNG KHUẨN

### Chương 5: Kháng sinh tác dụng lên thành của tế bào

Dịch: Nguyễn Thị Tú Oanh – Sinh viên dược HN

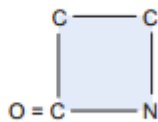
Hiệu đính: DS. Võ Thị Hà

Nếu thành tế bào (cell envelop) là áo giáp của vi khuẩn, thì các kháng sinh nhóm beta-lactam, nhóm glycopeptide, daptomycin và colistin là những cái nỏ có khả năng làm thủng nó. Những chất kháng sinh này tấn công thành tế bào có chức năng bảo vệ, biến chúng trở nên bất lợi đối với vi khuẩn. Trong những phần tiếp theo, chúng tôi sẽ nói về cách thức tiêu diệt vi khuẩn của những kháng sinh này, những loại vi khuẩn mà chúng có tác dụng chống lại và độc tính của những thuốc đó.

#### Các kháng sinh $\beta$ -Lactam

Câu chuyện thú vị của các kháng sinh nhóm beta-lactam này bắt đầu vào năm 1928, khi Alexander Fleming nhận thấy rằng một trong những mẫu nuôi cấy của ông bị nhiễm nấm mốc đã ngăn chặn sự phát triển của vi khuẩn. Bởi vì vết mốc là một loài *Penicillium*, Fleming đã đặt tên những chất kháng khuẩn sinh ra bởi loài mốc này là “penicillin”, chất đầu tiên của một dãy dài các hoạt chất beta-lactam. Sự mô tả đặc điểm chất này đã phát triển nhanh chóng và vào 194, những thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trên bệnh nhân với những thành công nổi bật.

Cấu trúc cốt lõi cần thiết của penicillin là 1 vòng gồm 4 nguyên tố gọi là vòng beta-lactam (Hình. 5-1). Những sự cải tiến của cấu trúc cơ sở này dẫn đến sự phát triển của một vài hợp chất kháng khuẩn có hiệu quả với đặc điểm phổ hoạt động và các tính chất dược động học riêng của mỗi chất. Những chất này bao gồm: nhóm penicillin, nhóm cephalosporin, nhóm carbapenem và nhóm monobactam (Bảng 5-1). Tuy nhiên có điều quan trọng cần nhớ rằng hoạt tính kháng khuẩn của mỗi hợp chất beta-lactam được dựa trên những cơ chế cơ bản giống nhau (Hình. 5-2). Mặc dù hơi quá đơn giản hóa nhưng có thể nói rằng, các kháng sinh beta-lactam có thể được xem như là những chất ức chế các protein liên kết với penicillin (penicillin-binding proteins - PBPs) vốn là những chất tương tự lớp peptidoglycan bao quanh hầu hết vi khuẩn. Đã từng có giả thuyết rằng vòng beta-lactam có cấu trúc bắt chước phần d-alanyl-d-alanine của chuỗi peptide mà chúng thường xuyên liên kết bởi PBPs. PBPs do đó liên kết với vòng lactam và không tham gia vào việc tổng hợp peptidoglycan mới (Hình. 5-3). Sự phá vỡ của lớp peptidoglycan dẫn đến sự ly giải của vi khuẩn.



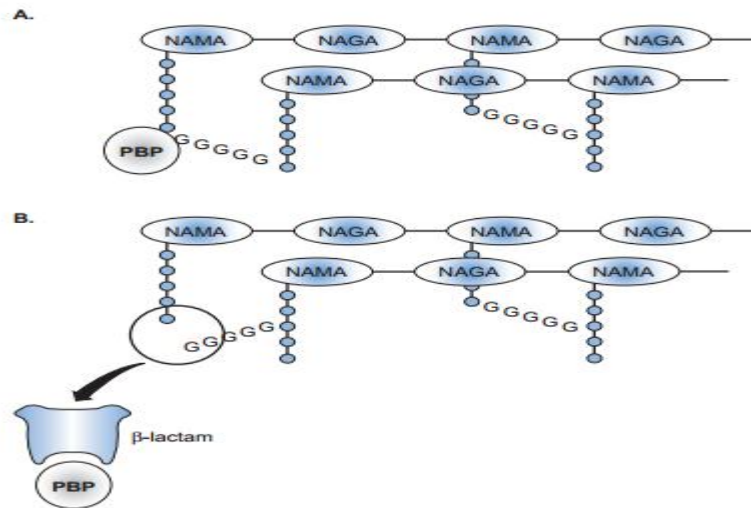
Hình 5-1. Cấu trúc vòng beta-lactam

<b>Bảng 5-1: Kháng sinh nhóm beta-lactam</b>
Nhóm penicillin
Nhóm cephalosporin
Nhóm carbapenem
Nhóm monobactam

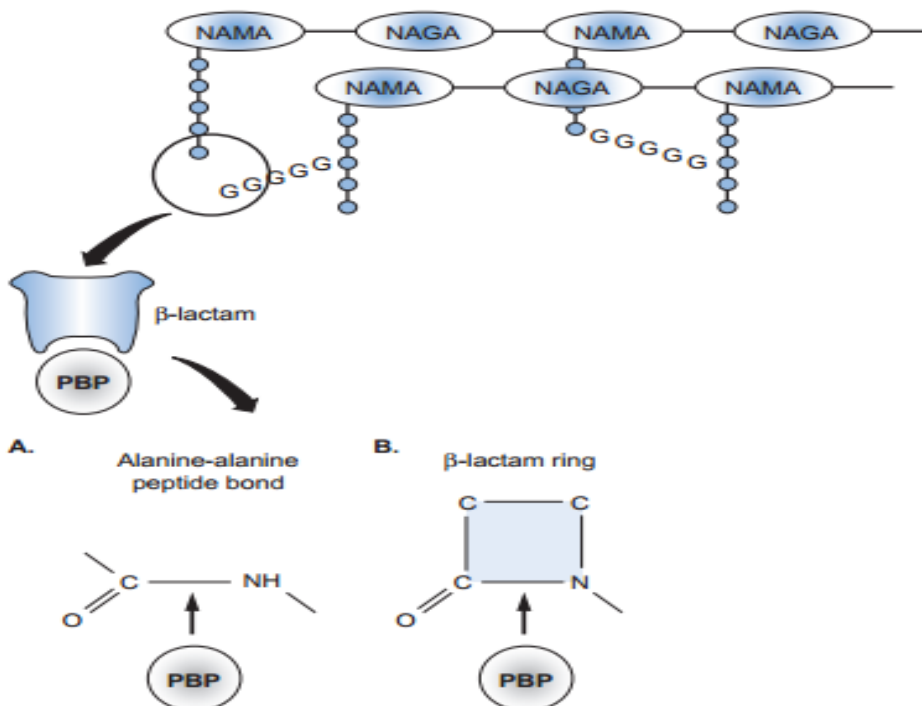
Như là trường hợp với tất cả các kháng sinh, sự đề kháng của vi khuẩn với nhóm beta-lactams có thể được chia thành 2 loại chính: kháng thuốc tự nhiên và kháng thuốc thu được (mắc phải). **Kháng thuốc tự nhiên (intrinsic resistance)** liên quan đến một cơ chế kháng thuốc mà thuộc bản chất cấu trúc hoặc sinh lý của các loài vi khuẩn. Ví dụ các kênh porin ở phía ngoài màng tế bào của tất cả các chủng *Pseudomonas aeruginosa* không cho ampicillin đi qua để vào tế bào chất và vì vậy tất cả các chủng *P.aeruginosa* đề kháng với kháng sinh này. Ngược lại, **đề kháng mắc phải (acquired resistance)** xảy ra khi một vi khuẩn đã từng nhạy cảm với kháng sinh trước đó thu được một đột biến hoặc nguyên liệu di truyền khác lạ mà cho phép nó bây giờ chống lại tác dụng của kháng sinh đó. Ví dụ hầu hết các chủng của *P. aeruginosa* nhạy cảm với carbapenem là imipenem, thuốc có khả năng gắn với các PBP của các vi khuẩn này bằng cách vượt qua kênh protein đặc hiệu được tìm thấy ở phía ngoài màng tế bào. Tuy nhiên, sau phơi nhiễm với imipenem, các đột biến tự phát có thể xảy ra mà kết quả là làm mất sự sản xuất của các kênh protein này. Điều này gây nên kháng thuốc mắc phải với imipenem. Thực tế mà nói, kháng thuốc tự nhiên thường thể hiện rằng tất cả các chủng của cùng một loài vi khuẩn đề kháng với một kháng sinh nhất định, trong khi đó kháng thuốc mắc phải ảnh hưởng chỉ một vài chủng của một loài vi khuẩn.

Kháng thuốc thường do một kháng sinh bị thất bại với ít nhất một trong việc đương đầu với 6 chướng ngại trong quá trình mà kháng sinh nhóm beta-lactam đương đầu với vi khuẩn gây bệnh (Hình. 5-4) Sau chướng ngại (sáu P) này gồm: (1) **Penetration** - Sự xâm nhập: các beta—lactam xâm nhập kém vào gian nội bào của các tế bào cơ thể người, vậy nên vi khuẩn mà cư trú ở gian này không bị phơi nhiễm với thuốc. Một kháng sinh beta-lactam không thể giết một vi khuẩn nếu nó không thể tiếp xúc được vi khuẩn. (2) **Porins** — kênh porin: nếu một kháng sinh beta-lactam tiếp xúc được vi khuẩn, nó phải tiếp cận được các đích tác dụng của nó, trong trường hợp này là các PBP (PBPs). Ở vi khuẩn gram dương, điều này không khó bởi vì PBPs và lớp peptidoglycan tương đối dễ bị tiếp cận, nhưng trong vi khuẩn gram âm, chúng được bao quanh bởi các màng bảo vệ bên ngoài (outer membrane). Các beta-lactam phải qua xuyên qua màng này bằng cách khuếch tán qua các kênh porin, là những kênh protein nằm ở màng ngoài.



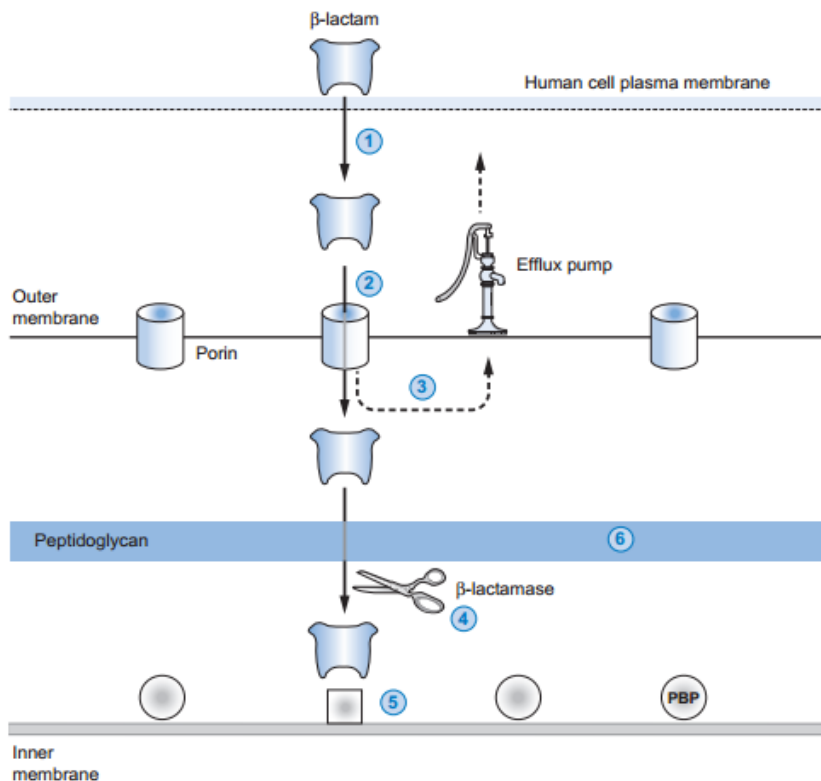


Hình 5-2: Cơ chế hoạt động của các kháng sinh. A- Bình thường, một đơn vị siêu phân tử mới của dissacaride là acid N-acetyl- muramic acid (NAMA) và N-acetyl glucosamine (NAGA) vào một chuỗi peptide được nối với một polymer peptidoglycan đang tồn tại. Điều này có thể xảy ra bởi cơ chế gắn đồng hóa trị của một cầu glycerin (G) từ một chuỗi peptide tới chuỗi khác thông qua hoạt động xúc tác của một PBP. B - Với sự hiện diện của một kháng sinh beta-lactam, quá trình này bị phá vỡ. Kháng sinh beta-lactam liên kết với PBP và ngăn nó liên kết cầu glycerin với chuỗi peptide



Hình 5-3. Cơ chế của sự ức chế protein nối penicillin (PBP) bởi các kháng sinh beta-lactam. A- PBPs nhận ra và xúc tác liên kết peptide giữa 2 đơn vị (subunits) alanine của chuỗi peptide peptidoglycan. B- vòng beta-lactam bắt chước liên kết peptide này. Do đó, PBPs cố gắng để xúc tác vòng lactam, do đó gây nên bất hoạt PBPs.

Nhiều vi khuẩn gram âm có các kênh porin mà nó không cho phép một số beta-lactam nhất định đi qua để tới tế bào chất. (3) **Pump-Bơm**: một số vi khuẩn sản xuất các **bơm đẩy thuốc ngược ra ngoài (efflux pump)**, là những phức hợp protein có khả năng vận chuyển các kháng sinh vừa mới tiến vào tế bào chất quay ngược trở lại ra bên ngoài. Những bơm này ngăn cản các kháng sinh tích lũy trong tế bào chất tới nồng độ đủ cho hoạt động kháng khuẩn. (4) **Penicilinase** (thực ra là các beta-lactamase, nhưng do không bắt đầu với P nên dùng từ penicilinase cho dễ nhớ): nhiều vi khuẩn, kể cả gram âm và gram dương, sinh ra các beta-lactamase, là các enzyme phân hủy các beta-lactam trước khi chúng gắn với các PBP. (5) **PBPs**: một số vi khuẩn sản xuất các PBP mà nó không liên kết với các hoạt chất beta-lactam với ái lực cao. Ở những vi khuẩn này, các beta-lactam đến được đích tác dụng của chúng là các PBP, nhưng không thể bắt hoạt được chúng. (6) **Peptidoglycan không có mặt**: có một số ít vi khuẩn không tạo peptidoglycan và do vậy chúng không bị ảnh hưởng bởi các beta-lactam. Để có hiệu quả, các chất beta-lactam phải đương đầu thành công các chướng ngại vật này xung quanh. Một lưu ý quan trọng là các kháng sinh beta—lactam là nhóm các hợp chất không giống nhau. Một vài thuốc có thể bị chặn ngay tại một số bước nhất định trong khi một số khác có thể vượt qua không chút khó khăn. Một điều lưu ý về các enzym beta-lactamase là: Chúng rất đa dạng—điều đó nghĩa là một số enzym có tính đặc hiệu với một ít kháng sinh beta-lactam trong khi những enzym khác chống lại gần như tất cả các kháng sinh beta—lactam



Hình 5-4. Hoạt động của các lactam có thể bị chặn bởi sáu cơ chế: (1) Sự xâm nhập, (2) các porin, (3) các bơm tống thuốc, (4) penicilinasen (beta-lactamases), (5) penicillin binding protein (PBPs) và (6) peptidoglycan.

**Lịch sử:**

“Tình cờ, Alexander Fleming đã trải qua kỳ nghỉ 2 tuần ngay sau khi ông nuôi cấy trong môi trường thạch đĩa đã bị tạp nhiễm sớm. Bởi vì ông biết sẽ không thể kiểm tra các đĩa thạch trong 2 tuần vì ông bận đi nghỉ, ông ủ chúng ở nhiệt độ phòng thay vì 37 ° C để làm chậm tốc độ tăng trưởng của vi khuẩn. Kỳ nghỉ của ông đã thay đổi lịch sử nhân loại loài người. Mốc *Penicillium* phát triển ở nhiệt độ phòng nhưng không thể phát triển ở 37°C. Nếu có Fleming không có kỳ nghỉ này, ông ấy sẽ không bao giờ quan sát được các tác dụng diệt khuẩn của loại nấm mốc này. Vì vậy, các kỳ nghỉ thực sự làm cho công việc hiệu quả hơn”

Ví dụ, các beta-lactamase tiết bởi tụ cầu vàng tương đối đặc hiệu với một số loại penicilin, trong khi đó các beta-lactamase phổ rộng được tiết bởi một số chủng *Escherichia coli* and *Klebsiella spp.* (spp. Là từ viết tắt của nhiều loài thuộc một chủng vi khuẩn) phá hủy gần như tất cả các penicillin, các cephalosporin và các monobactam. Các chủng hoặc các loài vi khuẩn khác nhau sản xuất ra các loại beta-lactamase khác nhau đưa đến các kiểu kháng kháng sinh đặc biệt. Do đó, sự suy rộng ra về các beta-lactamase và tác động của chúng lên các kháng sinh cụ thể phải được thực hiện thận trọng.

Mặc dù còn nhiều hạn chế, các kháng sinh beta-lactam vẫn là một trong những kháng sinh phổ rộng và hiệu lực mạnh nhất còn lại hiện nay. Chúng chiếm một tỷ lệ lớn trong tổng các kháng sinh được kê đơn mỗi năm.

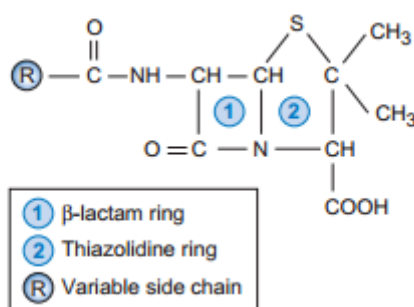
**Các câu hỏi:**

1. Các kháng sinh beta-lactam hoạt động bằng cách ngăn cản hình thành cấu trúc của lớp..... của vi khuẩn
2. Bốn nhóm chính của các kháng sinh beta-lactam là.....
3. Các kháng sinh beta-lactam hoạt động bằng cách liên kết với.....
- 4.....là những enzyme có khả năng phân hủy các kháng sinh beta-lactam, do đó làm bất hoạt tác dụng của kháng sinh.

## Các penicillin

Mỗi một penicillin bao gồm một vòng thiazolidine gắn với một vòng beta-lactam mà bản thân các penicillin được thay đổi bởi một mạch nhánh khác nhau (“R” ở Hình. 5-5). Trong khi vòng thiazolidine beta – lactam cần thiết cho hoạt động kháng khuẩn, mạch nhánh thay đổi để tạo ra nhiều dẫn xuất penicillin khác nhau với các tính chất dược lý và phổ hoạt động kháng khuẩn khác nhau.

Kết quả của sự thay đổi mạch nhánh R, nhóm penicillin chia thành một vài dưới nhóm: các penicillin tự nhiên, các penicillin kháng tụ cầu, các aminopenicillin và các penicillin phổ rộng (Bảng 5-2). Ngoài ra, một số penicillin được dùng phối hợp với các chất ức chế beta-lactamase, giúp mở rộng đáng kể số lượng loài vi khuẩn nhạy cảm với những kháng sinh này. Các thuốc trong mỗi dưới nhóm có những tính chất dược động và phổ tác dụng giống nhau nhưng có thể khá khác nhau so với các chất của dưới nhóm khác.

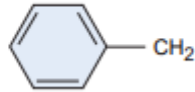


Hình 5-5. Cấu trúc của các penicillin.

<b>Bảng 5-2. Nhóm penicillin</b>		
<b>Loại</b>	<b>Thuốc đường tiêm</b>	<b>Thuốc đường uống</b>
Các penicillin tự nhiên	Penicillin G	Penicillin V
Các penicillin kháng tụ cầu	Nafcillin, oxacillin	Dicloxacillin
Các aminopenicillin	Ampicillin	Amoxicillin, ampicillin
Các aminopenicillin + các chất ức chế beta-lactamase	Ampicillin-sulbactam	Amoxicillin-clavulanate
Các penicillin phổ rộng	Piperacillin, ticarcillin	
Các penicillin phổ rộng + các chất ức chế beta-lactamase	Piperacillin -tazobactam, Ticarcillin-clavulanate	

### Các Penicilin tự nhiên

Các Penicilin tự nhiên gồm **penicillin G** và **penicillin V**, là những chất đầu tiên của gia đình kháng sinh penicillin nhưng vẫn có nhiều điều để nói về điều trị nhiễm khuẩn. Chúng được gọi là penicillin *tự nhiên* vì chúng có thể được chiết xuất trực tiếp từ nuôi cấy Nấm *Penicillium*. Mạch nhánh R của penicillin G được thể hiện trong Bảng 5-6 và chứa 1 vòng hydrophobic benzene.



Hình 5-6. Chuỗi R của penicillin G

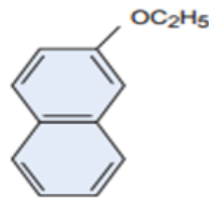
Table 5-3 Antimicrobial Activity of Natural Penicillins	
Gram-positive bacteria	<i>Streptococcus pyogenes</i> Viridans group streptococci Some <i>Streptococcus pneumoniae</i> Some enterococci <i>Listeria monocytogenes</i>
Gram-negative bacteria	<i>Neisseria meningitidis</i> Some <i>Haemophilus influenzae</i>
Anaerobic bacteria	<i>Clostridia</i> spp. (except <i>C. difficile</i> ) <i>Actinomyces israelii</i>
Spirochetes	<i>Treponema pallidum</i> <i>Leptospira</i> spp.

Bởi vì gần như tất cả vi khuẩn có thành tế bào đều chứa thành phần peptidoglycan, không có gì ngạc nhiên rằng penicillin tự nhiên có phổ tác dụng lên một vài loài vi khuẩn gram âm, gram dương và kỵ khí cũng như một số xoắn khuẩn. Mặc dù phổ hoạt động rộng, hầu hết vi khuẩn hoặc kháng thuốc tự nhiên hoặc bây giờ đã kháng thuốc mắc phải với các penicillin tự nhiên. Hiểu được những nguyên nhân đề kháng này có thể giúp ghi nhớ các loài vẫn còn nhạy cảm. Nói cách khác, phổ vi khuẩn của penicillin tự nhiên có thể được sử dụng như là một cơ sở cho việc nhớ phổ của các loại penicillin khác. Sáu cơ chế đề kháng (sáu P) giải thích sự kháng thuốc với các penicillin tự nhiên: (1) sự xâm nhập — các penicillin tự nhiên, như hầu hết các beta-lactam, thâm nhập kém vào trong ngăn nội bào của tế bào người, vậy nên những vi khuẩn cư trú trong các ngăn này như là *Rickettsia* và *Legionella* được bảo vệ khỏi tác dụng của kháng sinh. (2) kênh Porin — một số vi khuẩn gram âm như là *E.coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella enterica* và *Shigella* spp. có các porin ở màng ngoài không cho phép sự vượt qua của penicillin tự nhiên không thân nước để tới tế bào chất. (3) Bơm — một số vi khuẩn gram âm, như là *P. aeruginosa* có bơm tống thuốc ngăn cản sự tích lũy của penicillin trong tế bào chất. Mặc dù bản thân bơm này có thể tạo ra một sự thay đổi nhỏ về tính nhạy cảm, chúng có thể hoạt động cùng với men penicilinase và các kênh porin để có tác động to lớn hơn. (4) Penicilinase — nhiều vi khuẩn kể cả gram dương (staphylococci) và gram âm (một số chủng *Neisseria* và các *Haemophilus*, nhiều loài vi khuẩn ruột không liệt kê ở mục (2) và một số vi khuẩn kỵ khí như là *Bacteroides fragilis*), tạo ra penicilinase phân hủy các penicillin tự nhiên. (5) PBPs — một số vi khuẩn sản xuất PBPs không liên kết với các penicillin tự nhiên với ái lực cao (ví dụ một số chủng *Streptococcus pneumoniae*). (6) Peptidoglycan — một số vi khuẩn như là *Mycoplasma* và *Chlamydia* spp., không tạo peptidoglycan và do đó không bị ảnh hưởng bởi các penicillin tự nhiên.

Mặc dù những hạn chế này, các penicillin tự nhiên vẫn được sử dụng để điều trị nhiễm trùng gây ra bởi một số vi khuẩn gram dương, đặc biệt streptococci, một số vi khuẩn kỵ khí và một số spirochetes (Bảng 5-3). Mặc dù một số ít vi khuẩn gram âm như là *Neisseria meningitides* và một số chủng của *Haemophilus influenza* không sinh các beta-lactamase. Do đó vẫn còn nhạy cảm với penicillin.

### PENICILLIN KHÁNG TỤ CẦU

Các penicillin kháng tụ cầu ( còn được gọi là penicillin kháng penicillinase) có phần công kênh trên mạch nhánh R của chúng ngăn cản các beta-lactamase do tụ cầu sinh ra gắn với kháng sinh (Hình. 5-7). Kết quả là những penicillin này hiệu quả trong điều trị nhiễm trùng gây ra bởi tụ cầu vàng *S. aureus* và tụ cầu da *Staphylococcus*. Tuy nhiên chúng không có khả năng liên kết với các PBP của 2 nhóm tụ cầu đặc biệt kháng methicillin gọi là tụ cầu vàng kháng methicillin (methicillin kháng *S.aureus* - MRSA) và tụ cầu da kháng methicillin (methicillin kháng *S.epidermidis* - MRSE).



Hình 5-7. Chuỗi R của nafcillin

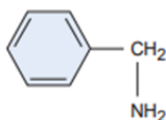
Antistaphylococcal Penicillins		Table 5-4 Antimicrobial Activity of the Antistaphylococcal Penicillins	
Gram-positive	CAUTION	Gram-positive bacteria	Some <i>Staphylococcus aureus</i> Some <i>Staphylococcus epidermidis</i>
Gram-negative	STOP		
Anaerobes	STOP		
Atypical	STOP		

Bởi vì chúng không thể liên kết với PBPs của vi khuẩn MRSA và MRSE, các penicillin kháng tụ cầu không có tác dụng trị các chủng vi khuẩn này (lưu ý methicillin là thuộc nhóm penicillin kháng tụ cầu không còn có mặt trên thị trường nhưng nó là đại diện của phân nhóm penicillin kháng tụ cầu về phổ hoạt động của nhóm này). Penicillin kháng tụ cầu kém hiệu quả hơn penicillin tự nhiên về tác dụng lên streptococci và không thường xuyên được sử dụng để điều trị. Không có một chất nào trong nhóm penicillin này hoạt động chống lại

enterococci. Còn nữa, sự công kênh của mạch nhánh làm cho khả năng thâm nhập của những kháng sinh này vào hầu hết các vi khuẩn khác là hạn chế và nói chung chúng chỉ được sử dụng để điều trị nhiễm khuẩn do tụ cầu (Bảng 5-4). Nhóm này bao gồm các kháng sinh: nafcillin, oxacillin và dicloxacillin.

### Nhóm Aminopenicillin

Các aminopenicillin gồm **ampicillin** và **amoxicillin** có phổ hoạt động tương tự penicillin tự nhiên ngoại trừ một điều: Một nhóm amino được thêm vào trong chuỗi mạch nhánh làm tăng tính phân cực của chúng và cho phép chúng đi qua các porin ở màng ngoài của một số trực khuẩn ruột gram âm như *E.coli*, *P. mirabilis*, *S. enterica* và *Shigella spp.*(Hình. 5-8). Điều này giúp mở rộng phổ tác dụng của các aminopenicillin bao phủ cả các vi khuẩn này. Tuy nhiên, các aminopenicillin có chung đặc điểm của các penicillin tự nhiên là dễ bị tấn công bởi các beta-lactamase, và nhiều vi khuẩn gram âm mà ban đầu nhạy cảm với các aminopenicillin bây giờ lại kháng do vi khuẩn thu được các gen mã hóa beta-lactamase.



Hình 5-8. Chuỗi R của ampicillin

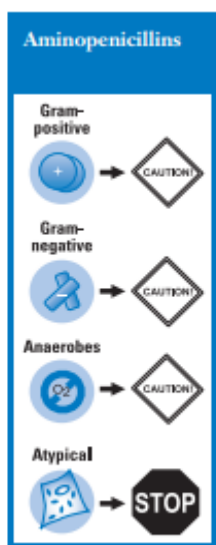
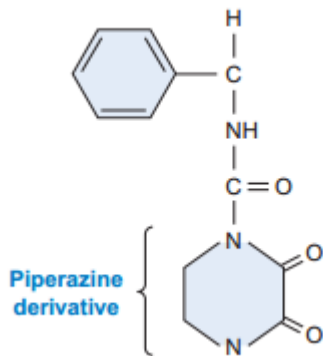


Table 5-5 Antimicrobial Activity of Aminopenicillins	
Gram-positive bacteria	<i>Streptococcus pyogenes</i> Viridans streptococci Some <i>Streptococcus pneumoniae</i> Some enterococci <i>Listeria monocytogenes</i>
Gram-negative bacteria	<i>Neisseria meningitidis</i> Some <i>Haemophilus influenzae</i> Some Enterobacteriaceae
Anaerobic bacteria	<i>Clostridia spp.</i> (except <i>C. difficile</i> ) <i>Actinomyces israelii</i>
Spirochetes	<i>Borrelia burgdorferi</i>

### PHỐI HỢP AMIOPENICILLIN/CÁC CHẤT ỨC CHẾ BETA-LACTAMASE:

Nhiều chất đã được nghiên cứu phát triển để ức chế các  $\beta$ -lactamase tiết bởi nhiều vi khuẩn gram dương và âm. Những chất ức chế này có cấu trúc tương tự penicillin và do đó liên kết với các  $\beta$ -lactamase, làm cho nó mất hoạt tính. Hai trong những chất ức chế này là: clavulanate và sulbactam, được sử dụng cùng với các aminopenicillin để mở rộng phổ hoạt động. **Ampicillin- sulbactam** là công thức đường tiêm và **amoxicillin-clavulanate** là công thức đường uống của dạng phối hợp này. Sulbactam và clavulanate bất hoạt  $\beta$ -lactamase tiết bởi nhiều vi khuẩn Gram âm, Gram dương và kỵ khí. Kết quả là chúng mở rộng phổ kháng khuẩn của aminopenicillin một cách đáng kể (Bảng 5-6)

Aminopenicillin + $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations	
Gram-positive	Some <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Viridans streptococci Some <i>Streptococcus pneumoniae</i> Some enterococci <i>Listeria monocytogenes</i>
Gram-negative	<i>Neisseria</i> spp. <i>Haemophilus influenzae</i> Many Enterobacteriaceae
Anaerobes	<i>Clostridia</i> spp. (except <i>C. difficile</i> ) <i>Actinomyces israelii</i> <i>Bacteroides</i> spp.
Atypical	<i>Borrelia burgdorferi</i>

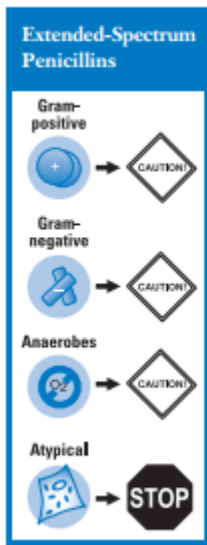


Hình 5-9. Chuỗi R peperacillin

### Penicillin phổ rộng

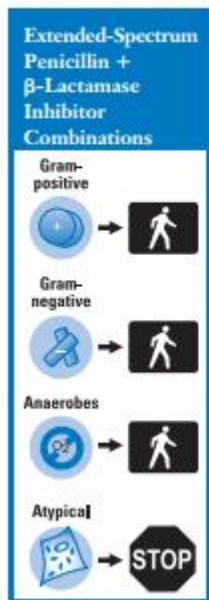
Các penicillin phổ rộng bao gồm **piperacillin** và **ticarcillin**. Các mạch nhánh của những chất này cho phép các thuốc này xâm nhập vào vi khuẩn gram âm mạnh hơn so với các aminopenicillin. Ví dụ, mạch nhánh của piperacillin là phân cực, nó làm tăng khả năng vượt qua kênh porin ở màng ngoài của một số vi khuẩn gram âm (Hình. 5-9). (Nhân tiện, piperacillin được đặt tên từ tên mạch nhánh của nó chứa dẫn xuất piperazin). Ngoài ra, nói chung các penicillin phổ mở rộng bền hơn với sự phân hủy bởi các  $\beta$  lactamase tiết bởi gram âm so với các aminopenicillin, mặc dù chúng vẫn bị phân hủy với một vài trong số những enzym này. Do đó, so sánh với các aminopenicillin, các penicillin phổ mở rộng tác dụng lên trực khuẩn gram âm bao gồm nhiều chủng *P. aeruginosa*. Chúng giữ nguyên hoạt tính phổ trên một vài gram dương tương tự các penicillin tự nhiên, nhưng giống như các penicillin tự nhiên, nhóm này bị phân hủy bởi các  $\beta$  -lactamase do tụ cầu tiết. Chúng có phổ hoạt động khá hẹp tác dụng lên vi khuẩn kỵ khí (Bảng 5-7). Piperacillin có phổ hoạt động rộng hơn là ticarcillin.





**Table 5-7 Antimicrobial Activity of Extended-Spectrum Penicillins**

Gram-positive bacteria	<i>Streptococcus pyogenes</i> Viridans streptococci Some <i>Streptococcus pneumoniae</i> Some enterococci
Gram-negative bacteria	<i>Neisseria meningitidis</i> Some <i>Haemophilus influenzae</i> Some Enterobacteriaceae <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobic bacteria	<i>Clostridia</i> spp. (except <i>C. difficile</i> ) Some <i>Bacteroides</i> spp.



**Table 5-8 Antimicrobial Activity of Extended-Spectrum Penicillin +  $\beta$ -Lactamase Inhibitor Combinations**

Gram-positive bacteria	Some <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Viridans streptococci Some <i>Streptococcus pneumoniae</i> Some enterococci <i>Listeria monocytogenes</i>
Gram-negative bacteria	<i>Neisseria</i> spp. <i>Haemophilus influenzae</i> Most Enterobacteriaceae <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobic bacteria	<i>Clostridia</i> spp. (except <i>C. difficile</i> ) <i>Bacteroides</i> spp.

### Phối hợp penicillin phổ rộng/chất ức chế beta- lactamase

Tiềm lực kháng khuẩn đầy đủ nhất của các penicillin đạt được bằng cách phối hợp các penicillin phổ rộng với các chất ức chế  $\beta$ -lactamase. Có 2 sự phối hợp có hiệu lực là **piperacillin-tazobactam** và **ticarcillin-clavulanate**. Chất ức chế  $\beta$ -lactamase làm mất tác dụng nhiều loại beta-lactamase làm cho các enzym này không thể phân hủy các penicillin phổ mở rộng. Do đó, phối hợp này giúp mở rộng phổ tác dụng của chúng. Do đó, piperacillin-tazobactam và ticarcillin-clavulanate tạo các penicillin có phổ rộng toàn diện, với phổ hoạt động kháng lại hầu hết vi khuẩn hiếu khí gram dương: bao gồm nhiều chủng tụ cầu sản xuất beta- lactamase, hầu hết vi khuẩn hiếu khí gram âm và gần như là tất cả vi khuẩn kỵ khí ngoại trừ *Clostridium difficile* (Bảng 5-8). Theo như dự đoán dựa trên phổ hoạt động của thành phần penicillin, piperacillin-tazobactam có phổ rộng hơn ticarcillin-clavulanate. Phổ

hoạt động nổi trội kháng lại vi khuẩn gram âm, gram dương và kỵ khí của nó khiến piperacillin- tazobactam là một trong những kháng sinh còn hiệu lực mạnh nhất hiện nay

**LƯU Ý:** Penicillin G và penicillin V: Loại nào tiêm? Loại nào uống?

Những chữ cái trong tên penicillin G và penicillin V có thể được dùng để ghi nhớ những kháng sinh này thường được dùng như thế nào. Mặc dù không thật sự chính xác, giả dụ rằng chữ “G” trong penicillin G nghĩa là thuốc này bị phá hủy trong dạ dày (“Gastric”) và chữ “V” trong penicillin V nghĩa là thuốc này bị phá hủy trong tĩnh mạch (vein). Do đó, penicillin G được dùng đường tiêm và penicillin V được dùng đường uống.

### Độc tính

Những tác dụng không mong muốn của các penicillin là tương đối giống nhau. Ước tính 3 % đến 10 % người dị ứng với những chất này. Như hầu hết kháng sinh, penicillin có thể gây buồn nôn, nôn, tiêu chảy. Chúng cũng có liên quan gây sốt, phát ban, bệnh huyết thanh, viêm thận kẽ, độc gan, độc hệ thần kinh, biến dạng hồng cầu do thuốc. Nổi mào đay, phù mạch, và sốc phản vệ có thể xảy ra và được coi như là phản ứng quá mẫn tức thì. Trong tất cả những phản ứng này, cái đáng sợ nhất là sốc phản vệ, nó hiếm nhưng lại đe dọa tính mạng. Bệnh nhân dị ứng một penicillin nên lưu ý bệnh nhân có thể bị dị ứng với tất cả penicillin, và dị ứng chéo có thể mở rộng sang các kháng sinh  $\beta$ - lactam khác.

Các penicillin khác nhau nhiều về phổ hoạt động của chúng, đặc biệt tác dụng lên vi khuẩn gram âm. Phổ hoạt động của những chất này tác dụng lên vi khuẩn gram âm có thể được tóm tắt lại như sau: (1) các penicillin kháng tụ cầu không tác dụng lên vi khuẩn gram âm, (2) penicillin tự nhiên tác dụng lên *N.meningitidis* và một số chủng của *H. influenza*, nhưng chỉ một số ít vi khuẩn gram âm khác. (3) Phổ tác dụng của các aminopenicillin được mở rộng bao gồm những vi khuẩn này cộng với một số trực khuẩn đường ruột gram âm như là các chủng nhất định của *E.coli*, *P.mirabilis*, *S.enterica* và *Shigella spp.* không sản xuất  $\beta$ -lactamase. (4) các penicillin phổ mở rộng tác dụng nhiều hơn trên các trực khuẩn ruột gram âm và quan trọng là *P.aeruginosa*. (5) Cuối cùng, thêm chất ức chế beta- lactamase với penicilin phổ mở rộng mở rộng danh sách này ra gần hầu hết các trực khuẩn ruột gram âm.

### Câu hỏi:

- 5 . Tất cả penicillin có cấu trúc cơ bản, bao gồm 1 vòng thiazolidine liên kết với một..... với một.....thay đổi
- 6 . Các penicillin hoạt động bằng cách liên kết với....., nó là enzym của vi khuẩn có chức năng giống với
7. Các penicillin tự nhiên có phổ hoạt động trung bình tác dụng lên vi khuẩn hiếu khí gram dương và vi khuẩn kỵ khí nhưng hoạt động kém trên vi khuẩn .....hiếu khí. và hầu hết vi khuẩn không điển hình.
8. Các penicillin kháng tụ cầu có tác dụng trong điều trị nhiễm trùng gây ra bởi.....
9. So sánh với các penicillin tự nhiên, cá aminopenicillin phổ hoạt tính cải thiện hơn trên .....
10. Thêm một chất ức chế beta- lactamase với một aminopenicillin làm mở rộng phổ hoạt động tác dụng lên..... hiếu khí, bao gồm.....

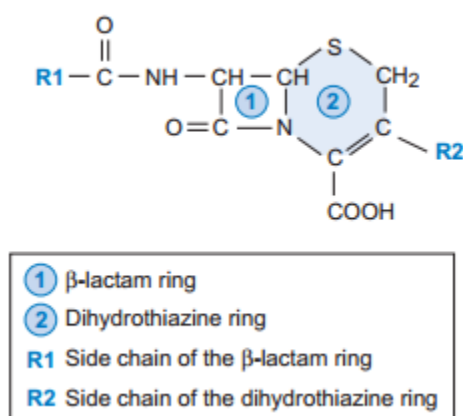
11. Khi sử dụng kết hợp các chất ức chế beta- lactamase với các penicillin phổ mở rộng là một trong những liệu trình kháng sinh mạnh nhất hiện nay và tác dụng lên hầu hết .....hiếu khí,.....hiếu khí và.....

### Các Cephalosporin

Các cephalosporin có tên như vậy là lấy tên loài nấm *Cephalosporium acremonium*, loài đó là loài sản xuất kháng sinh đầu tiên trong nhóm này. Thậm chí hơn cả các penicillin, những chất này tạo nên một họ mở rộng rất nhiều các kháng sinh trong nhóm  $\beta$ -lactam. Với vai trò đó, chúng gần như được phân loại nhỏ hơn thành các “thế hệ”. Bởi vì các chất trong mỗi thế hệ có một chút tương tự về phổ hoạt động, sự sắp xếp theo hệ thống này có ích trong việc nhớ các tính chất của các cephalosporin.

Mỗi cephalosporin bao gồm một nhân với 2 mạch nhánh (Hình. 5-10). Nhân là 7-aminocephalosporanic acid, nó tương tự với nhân của các penicillin ngoại trừ rằng vòng beta-lactam được nối với một vòng dihydrothiazine sáu nguyên tử thay vì 1 vòng thiazolidine 5 nguyên tử (so sánh Hình. 5-10 với Hình. 5-5). Vòng nhân trung tâm của các cephalosporin có 2 điều thuận lợi hơn nhân penicillin: (1) Về bản chất, nó khó bị chia cắt hơn bởi các  $\beta$ -lactamase và (2) nó có 2 nhánh R1 và R2 đều có thể bị thay đổi. Điều này một phần giải thích số lượng lớn các cephalosporin có sẵn trên thị trường hiện nay.

Như các kháng sinh  $\beta$ -lactam khác, các cephalosporin phát huy tác dụng của chúng bằng cách liên kết và ức chế các PBP, do đó ngăn cản sự tổng hợp peptidoglycan thích hợp.



Hình 5-10. Cấu trúc các cephalosporin

Mặc dù peptidoglycan là một thành phần cấu tạo ở hầu hết vi khuẩn, nhưng các cephalosporin không tác dụng lên vài chủng và loại vi khuẩn nhất định. Tương tự các penicillin, sáu cơ chế kháng thuốc giải thích sự đề kháng với các cephalosporin: (1) sự xâm nhập — các cephalosporin, giống như hầu hết các  $\beta$ -lactam, xâm nhập kém vào gian nội bào của tế bào người, vậy nên vi khuẩn mà hầu hết cư trú trong khoảng gian bào này như là *Rickettsia* và *Legionella* được bảo vệ. (2) Porins — một số vi khuẩn gram âm như là *P.aeruginosa*, có các porin ở màng ngoài không cho phép sự đi qua của nhiều cephalosporin vào trong tế bào chất. (3) Bơm — một số vi khuẩn như là *P.aeruginosa*, sử dụng bơm tống thuốc để đẩy kháng sinh ra khỏi tế bào chất. (4) Các Penicillinase (thực chất là các  $\beta$ -lactamase) — nhiều vi khuẩn gram âm như là *Enterobacter* và *Citrobacter* spp., tạo ra các beta-lactamases phá hủy nhiều cephalosporin. (5) PBPs — một số vi khuẩn, như enterococci và *Listeria monocytogenes*, sản xuất PBPs không liên kết với hầu hết các cephalosporin với

ái lực cao.( 6) Peptidoglycan — một số vi khuẩn như là *Mycoplasma* và *Chlamydia* không tạo peptidoglycan và do đó không bị ảnh hưởng bởi các cephalosporins.

Có một vài điều tổng quát hóa về phổ hoạt động của các cephalosporin. Đầu tiên, với ngoại lệ là các chất thuộc thế hệ thứ năm mới, mỗi thế hệ nối tiếp nhau có phổ rộng dần chống lại vi khuẩn hiếu khí gram âm. Thứ 2, cũng với một vài ngoại lệ quan trọng, các cephalosporin có hoạt tính hạn chế trên các vi khuẩn kỵ khí. Ba là, hoạt động của những chất này chống lại vi khuẩn gram dương hiếu khí là thay đổi khác nhau giữa các chất, với ceftaroline thế hệ năm có hoạt động mạnh nhất chống lại những vi khuẩn này.

### CÁC CEPHALOSPORIN THẾ HỆ I:

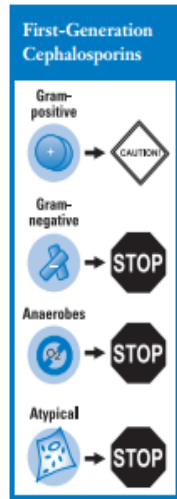
Các cephalosporin thế hệ I được sử dụng rộng rãi bao gồm cefadroxil và cefazolin (Bảng 5-9). Tất cả các chất trong nhóm này có chung phổ hoạt động chống lại các chủng vi khuẩn khác nhau.

Điểm mạnh của các cephalosporin thế hệ 1 là hoạt động chống lại cầu khuẩn (cocci) gram dương hiếu khí như là tụ cầu (staphylococci) và liên cầu (streptococci) (Bảng 5-10). Mạch nhánh R1 của những chất này bảo vệ vòng lactam khỏi sự phân hủy bởi các beta- lactamase tiết bởi tụ cầu (Hình. 5-11).

Table 5-9 The Cephalosporins		
Generation	Parenteral Agents	Oral Agents
First generation	Cefazolin	Cefadroxil, cephalixin
Second generation	Cefotetan,* cefoxitin,* cefuroxime	Cefaclor, cefprozil, cefuroxime axetil, loracarbef
Third generation	Cefotaxime, ceftazidime, ceftriaxone	Cefdinir, cefditoren, cefpodoxime proxetil, ceftibuten, cefixime
Fourth generation	Cefepime	
Fifth generation	Ceftaroline	

\*Cephamycins

Table 5-10 Antimicrobial Activity of First-Generation Cephalosporins	
Gram-positive bacteria	<i>Streptococcus pyogenes</i> Some viridans streptococci Some <i>Staphylococcus aureus</i> Some <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Gram-negative bacteria	Some <i>Escherichia coli</i> Some <i>Klebsiella pneumoniae</i> Some <i>Proteus mirabilis</i>



Kết quả là chúng có ích trong việc điều trị nhiễm trùng gây ra bởi nhiều chủng của *Staphylococcus aureus*.

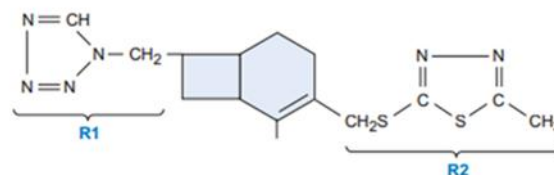
Các cephalosporin thế hệ I không thể liên kết với các PBP của MRSA và MRSE hoặc nhiều chủng *Streptococcus pneumoniae*- kháng penicillin- cao; những chất này không có hiệu quả chống lại những vi khuẩn này. Như đã đề cập ở trước, hầu hết các cephalosporins cũng thiếu hoạt động chống lại *L. monocytogenes* và cầu ruột (enterococci).

Các cephalosporin thế hệ I có hoạt tính hạn chế chống lại vi khuẩn gram âm hiếu khí và tùy ý “facultative”, cơ bản là do mạch nhánh của những chất này không đủ sức bảo vệ khỏi các beta- lactamases của hầu hết vi khuẩn gram âm, mặc dù nó có khả năng bảo vệ vòng beta-lactam khỏi bị cắt đôi bởi beta- lactamases tiết bởi tụ cầu. Tuy nhiên, một vài chủng của *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae* và *P.mirabilis* vẫn nhạy cảm.

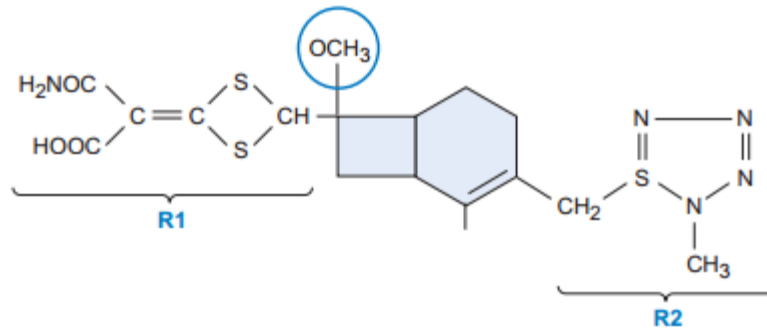
Các cephalosporin thế hệ I có phổ hoạt động mức độ yếu đến trung bình chống lại vi khuẩn kỵ khí, vi khuẩn nội bào và spirochetes..

**CÁC CEPHALOSPORIN THẾ HỆ II:**

Các cephalosporin thế hệ II được chia thành 2 nhóm: các cephalosporin thật sự (như là **cefuroxime**) và các cephamycin (bao gồm cefotetan và cefoxitin) (Bảng 5-9). Các cephamycin là các dẫn xuất của hợp chất ban đầu có nguồn gốc được chiết xuất từ vi khuẩn *Streptomyces lactamdurans* thay vì loài nấm *C. acremonium*.



Hình 5-11. Cấu trúc của cefazolin



Hình 5-12. Cấu trúc cefotetan. Đặc điểm của nhóm cephamycin là vòng chứa nhóm methoxy

Chúng có 1 nhóm methoxy thay cho vị trí của hydrogen trên vòng beta- lactam của nhân cephalosporin (Hình. 5-12). Do đó, những chất này không thực sự là các cephalosporin nhưng được đặt trong nhóm này vì chúng tương tự về mặt hóa học và dược lý.

Các cephalosporin thế hệ II riêng biệt khác nhau ở hoạt động của chúng chống lại vi khuẩn gram dương hiếu khí (Bảng 5-11). Nói chung, các cephalosporin thực sự hoạt động chống lại cầu khuẩn gram dương hiếu khí như các kháng sinh cephalosporin thế hệ I. Các cephamycin (cefotetan and cefoxitin) có phổ hoạt động tương đối hạn chế chống lại nhóm vi khuẩn này. Ưu điểm của các kháng sinh thế hệ II là hoạt động chống lại vi khuẩn gram âm hiếu khí và tùy ý “facultative” được tăng thêm. Các kháng sinh thế hệ II có hiệu lực mạnh hơn chống lại *E.coli*, *K.pneumoniae* và *P.mirabilis* so với các kháng sinh thế hệ I và cũng hoạt động chống lại *Neisseria spp.* (các cephalosporins thực sự còn tác dụng trên *H. influenza* (bao gồm cả các chủng sản xuất beta- lactamases). Bởi vì việc thêm vào nhóm methoxy trên vòng beta- lactam (Hình. 5-12), các cephamycins cũng tăng thêm sự ổn định với các beta-lactamase của một vài vi khuẩn hiếu khí như *B. fragilis*. Tuy nhiên, lợi ích này bị trả giá, đó là nhóm methoxy khiến cho hoạt động của các cephamycin chống lại staphylococci và streptococci bị thu hẹp bởi vì ái lực với các PBP của những vi khuẩn này đã giảm.

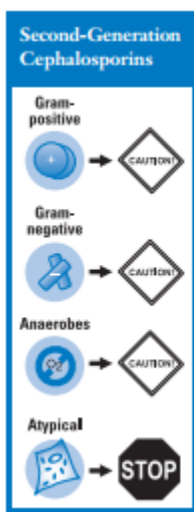


Table 5-11 Antimicrobial Activity of Second-Generation Cephalosporins	
Gram-positive bacteria	True cephalosporins have activity equivalent to first-generation agents Cefoxitin and cefotetan have little activity
Gram-negative bacteria	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Neisseria spp.</i>
Anaerobic bacteria	Cefoxitin and cefotetan have moderate anaerobic activity

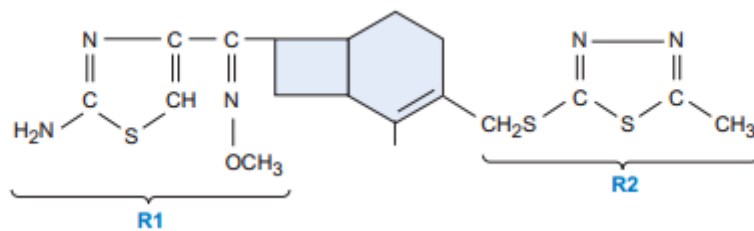
Table 5-12 Antimicrobial Activity of Third-Generation Cephalosporins	
Gram-positive bacteria	<i>Streptococcus pyogenes</i> Viridans streptococci Many <i>Streptococcus pneumoniae</i> Modest activity against <i>Staphylococcus aureus</i>
Gram-negative bacteria	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus</i> spp. <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Neisseria</i> spp. Some Enterobacteriaceae
Spirochetes	<i>Borrelia burgdorferi</i>

### CÁC CEPHALOSPORIN THỂ HỆ 3:

Các cephalosporin thế hệ 3 được sử dụng rộng rãi bao gồm: ceftriaxone, cefotaxim, và ceftazidime (Bảng 5-9). Nói chung, các chất trong nhóm này có phổ chống lại các vi khuẩn hiếu khí gram âm trung bình (Bảng 5-12) và ức chế hầu hết các chủng của *S. pneumoniae* - nhạy với- penicillin. Các cephalosporin thế hệ III cũng hoạt động chống lại các spirochete là *Borrelia burgdorferi* nhưng hoạt động chống lại vi khuẩn kỵ khí rất ít.

Sự thay đổi phổ biến của cấu trúc nhiều cephalosporin thế hệ III là dùng nhóm aminothiazolyl tại R1 (Hình. 5-13). Có mặt cấu trúc này tại vị trí R1 khiến sự xâm nhập của những chất này qua màng ngoài vi khuẩn tăng lên, ái lực với PBPs tăng và sự ổn định tăng lên khi có mặt các beta- lactamase được mã hóa bởi các plasmid của vi khuẩn hiếu khí và gram âm tùy ý “facultative”. Do đó, những chất này tăng hoạt động chống lại *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *Neisseria* spp., và *H. influenzae* so với các cephalosporin thế hệ II. Ngoài ra, nhiều chủng Enterobacteriaceae, bao gồm *Enterobacter* spp.,

*Citrobacter freundii*, *Providencia* spp., *Morganella morganii*, và *Serratia* spp., ban đầu cũng thể hiện tính nhạy cảm với các cephalosporin thế hệ III.



Hình 5-13. Cấu trúc cefotaxim. Nhóm aminothiazolyl là kinh điển của nhiều kháng sinh cephalosporin thế hệ III.



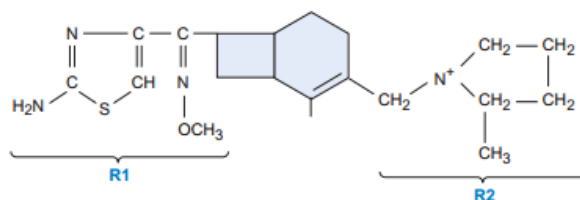
Tuy nhiên những vi khuẩn này có thể sản sinh AmpC -lactamases gây kháng thuốc trong quá trình điều trị. Do đó, hiện nay nhiễm trùng bởi những vi sinh vật này nên hoặc là không nên điều trị với các cephalosporin thế hệ III hoặc là nên điều trị với những kháng sinh này cùng với một kháng sinh thứ 2 khác, kể cả nếu chúng vẫn nhạy cảm khi test in vitro.

Một khuyết điểm của hầu hết các cephalosporin là thiếu hoạt động chống lại *P. aeruginosa*. Để giải quyết vấn đề này, mạch nhánh aminothiazoyl R1 của ceftazidime được cải tiến bằng cách thêm một nhóm carboxypropyl, nó làm tăng hoạt động chống trực khuẩn mủ xanh. Không may, sự cải tiến này cũng dẫn đến ái lực với PBP của staphylococci giảm. Kết quả là, ceftazidime tăng hoạt động chống *P.aeruginosa* nhưng hoạt động chống *S.aureus* bị giới hạn.

Giữa những cephalosporin thế hệ III, **ceftriaxone** là đáng chú ý bởi thời gian bán thải dài của nó. Chất này được sử dụng rộng rãi bởi vì sự thuận tiện về liều một lần một ngày của nó.

### Các cephalosporin thế hệ IV

Như đã nhắc đến trước đó, các cephalosporins là những chất kháng khuẩn mạnh nhất nhưng chúng dễ bị phân hủy bởi AmpC beta-lactamase của nhiều chủng Enterobacteriaceae. Ngoài ra, hoạt động chống *P. aeruginosa* chỉ đạt được đánh đổi lại hoạt tính kháng tụ cầu giảm. Những cố gắng để giải quyết những thiếu sót này dẫn tới sự cải tiến mạch nhánh R2 của các cephalosporin thế hệ III trong khi giữ nguyên nhóm aminothiazolyl có kết quả cao tại vị trí R1. (Hình. 5-14) Kết quả của những cố gắng này là tạo ra cephalosporin thế hệ 4 **cefepime**. Các mạch nhánh của cefepim cho phép xâm nhập nhanh qua màng ngoài tế bào của vi khuẩn gram âm bao gồm *P. aeruginosa*. Chúng cũng liên kết với các PBP của những vi khuẩn này với ái lực cao nhưng bền chỉ tương đối với sự phân hủy bởi các beta- lactamases do gram âm tiết ra, bao gồm các AmpC beta- lactamases (mặc dù ý nghĩa trên lâm sàng còn tranh cãi). Những tính chất này đạt được không phải mất đi hoạt động chống lại cầu khuẩn gram dương hiếu khí. Do đó kháng sinh mạnh đáng kinh ngạc này có các điểm nổi bật nhất của các cephalosporin thế hệ III khác nhau (hoạt tính chống trực khuẩn mủ xanh không kèm việc mất đi hoạt động chống tụ cầu) và có thể cũng nâng cao hoạt động chống lại nhiều Enterobacteriaceae. Cefepime có tác dụng hạn chế trên kỵ khí. (Bảng 5-13)

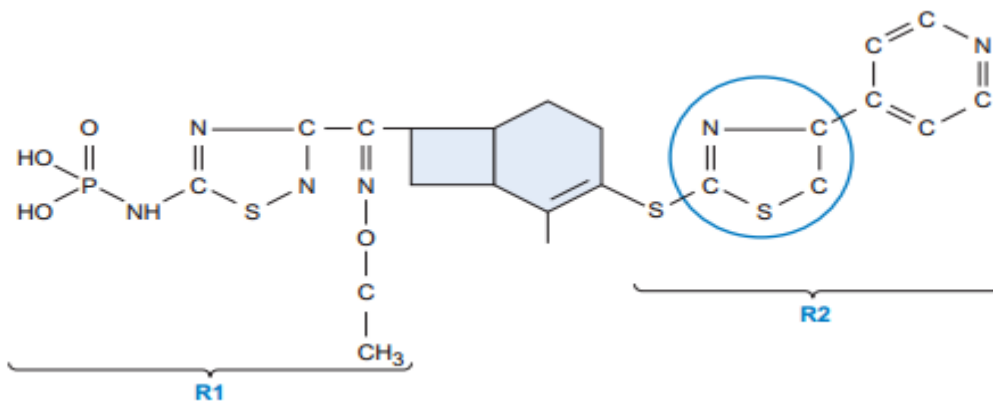


Hình 5-14. Cấu trúc cefepime. Nhóm cấu trúc điển hình của cephalosporin thế hệ III ở R1 là aminothiazolyl trong khi R2 là nhóm pyrrolidine phân cực

Table 5-13 Antimicrobial Activity of Fourth-Generation Cephalosporins	
Gram-positive bacteria	<i>Streptococcus pyogenes</i> Viridans streptococci Many <i>Streptococcus pneumoniae</i> Modest activity against <i>Staphylococcus aureus</i>
Gram-negative bacteria	<i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus</i> spp. <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Neisseria</i> spp. Many other Enterobacteriaceae <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

CÁC CEPHALOSPORIN THỂ HỆ NĂM

**Ceftaroline** là một cephalosporin mới mở rộng hoạt động chống lại cầu khuẩn gram dương hiếu khí, khiến các chuyên gia cho nó như là một kháng sinh thế hệ năm. Vòng 1,3- thiazole được thêm vào mạch nhánh R2 của cephalosporin này, làm tăng khả năng của nó liên kết với PBP của tụ cầu staphylococci kháng methicillin (Hình.5-15). Kết quả là ceftaroline có hoạt động chống cocci gram dương hiếu khí vượt trội bao gồm *Staphylococcus aureus*-kháng -methicillin và *Staphylococcus epidermidis*-kháng methicillin và các chủng *Streptococcus pneumonia*-kháng-penicillin (Bảng 5-14). Các hoạt động của nó chống lại vi khuẩn gram âm hiếu khí tương tự hoạt động của cefotaxim và ceftriaxone, nó thiếu hoạt động chống lại trực khuẩn mũ xanh. Ceftaroline cũng có hoạt động chống lại vi khuẩn gram dương kỵ khí nhưng cũng không chống lại vi khuẩn gram âm kỵ khí. Kháng sinh này được sử dụng dưới dạng ceftaroline fosamil tiền thuốc không có hoạt tính, chất này nhanh chóng chuyển thành ceftaroline có hoạt tính.



Hình 5-15. Cấu trúc ceftaroline. Vòng 1,3-thiazole ở R2 liên quan đến hoạt tính chống lại các chủng *Staphylococcus aureus* –kháng-methicillin



### **Độc tính :**

Một trong những điểm hấp dẫn của các cephalosporin là lịch sử dùng thuốc tương đối an toàn của chúng. Hiếm khi những chất này gây nên phản ứng quá mẫn tức thì bao gồm phát ban, mày đay, sốc phản vệ. Gần 5% đến 10% cá thể dị ứng với penicillin cũng có phản ứng với cephalosporin. Do đó, khuyến cáo thường xuyên đưa ra là với tiền sử phản ứng quá mẫn tức thời nghiêm trọng như là phù mạch và sốc phản vệ với penicillin không được điều trị với các cephalosporin. Các tác dụng không mong muốn hiếm gặp khác bao gồm giảm bạch cầu trung tính, rối loạn máu, tan máu, tiêu chảy và tăng các xét nghiệm chức năng gan. Cefotetan có thể gây giảm protrombin huyết và khi sử dụng với rượu thì gây phản ứng cai rượu giống như dùng disulfiram. Tất cả những tác dụng này liên quan tới nhóm methylthiotetrazole moiety tại R2 của chất này (Hình. 5-12). Bởi vì ceftriaxone được đào thải qua mật, liều cao của kháng sinh này có thể gây cận mật (bùn mật).

### **Lịch sử**

Các cephalosporin được tìm thấy bởi nhà khoa học người Ý Giuseppe Brotzu vào năm 1940. Ông ấy để ý rằng mẫu nước biển được thải ra từ nước thải của Cagliari, Ý, được làm sạch một cách có định kỳ, có một hiện tượng mà ông ấy nghi ngờ là nước thải được làm sạch là do sự sản xuất những chất có khả năng ức chế vi khuẩn được sinh ra bởi sự phát triển của vi sinh vật khác trong nước. Cuối cùng ông ấy tìm ra loài vi sinh vật *Cephalosporium acremonium* và chỉ ra nó thực sự đã sản xuất được một chất ức chế sự phát triển của vi khuẩn. Những chất này trở thành những chất cơ bản mà các cephalosporin đầu tiên được tổng hợp từ chúng.

Tóm lại, các cephalosporin khác nhau nổi bật ở các hoạt động của chúng, nhưng theo các thể hệ sau đây: (1) Kháng sinh thế hệ I có phổ chống lại tốt các vi khuẩn Gram dương hiếu khí. (2) các kháng sinh thế hệ II có tác dụng chống lại trung bình các vi khuẩn gram dương hiếu khí, vi khuẩn gram âm hiếu khí và một số vi khuẩn kỵ khí. (3) Các kháng sinh thế hệ III có phổ chống lại mạnh các vi khuẩn gram âm hiếu khí. (4) Các kháng sinh thế hệ IV có phổ đặc biệt tăng mạnh hoạt tính chống lại các vi khuẩn gram âm hiếu khí. (5) các kháng sinh thế hệ V có phổ chống lại mạnh các vi khuẩn gram âm hiếu khí và hoạt tính tuyệt vời chống lại vi khuẩn gram dương hiếu khí.

### **CÂU HỎI**

13. Các cephalosporin được chia nhỏ thành các nhóm ... và là một nhóm lớn thuộc nhóm lớn hơn gọi là...
14. Giống với penicillin, các cephalosporin hoạt động bằng cách liên kết với... - là enzyme của vi khuẩn có chức năng tổng hợp peptidoglycan.
15. Các cephalosporin thế hệ I có tác dụng trong điều trị nhiễm trùng gây ra bởi vi khuẩn ... hiếu khí.

16. So sánh với các kháng sinh thế hệ I, các cephalosporin thế hệ II tăng phổ hoạt động chống lại các vi khuẩn ... hiếu khí và một số kháng sinh này cũng có hoạt tính chống lại vi khuẩn ...
17. Các kháng sinh cephalosporin thế hệ III có tác dụng trong điều trị nhiễm trùng gây ra bởi vi khuẩn ... hiếu khí.
18. So sánh với các kháng sinh thế hệ III, kháng sinh cephalosporin thế hệ IV có phổ hoạt động chống lại các vi khuẩn gram âm hiếu khí rộng hơn, bao gồm ... và các thành phần khác của ...
19. Không giống như các cephalosporin khác, các cephalosporin thế hệ V có phổ hoạt động chống lại các chủng *S.aureus*....
20. Sử dụng liều cao của ... có liên quan tới gây cận thị.
21. Các cephalosporin nên được sử dụng thận trọng với từng cá nhân khi mà có phản ứng quá mẫn tức thời nghiêm trọng với...

## Nhóm carbapenem

Nếu xem các  $\beta$  lactam như là một gia đình rộng lớn thì các carbapenem là những thể hệ trẻ nhất rất năng động đi xe hơi với động cơ mạnh và mang những bộ áo quần thời trang. Những kháng sinh này là một trong những kháng sinh phổ rộng nhất được sử dụng ngày nay. Với vai trò như vậy, chúng thường xuyên nằm trong chỉ định ưu tiên cuối cùng để chống lại các vi khuẩn mà kháng các kháng sinh khác. Bốn thuốc thuộc nhóm này bao gồm imipenem, meropenem, doripenem, và ertapenem có sẵn trên thị trường hiện nay (Bảng 5-15).

Cấu trúc của các carbapenem liên quan tới cấu trúc các penicillin hay cephalosporin (Hình 5-16). Vòng  $\beta$  lactam được nối với một vòng gồm năm nguyên tố với các nhánh khác nhau. Vòng năm nguyên tố khác với vòng thiazolidin của các penicillin ở 2 điểm (Hình 5-16): Nhóm methylene thay thế lưu huỳnh S và vòng có chứa một liên kết đôi.

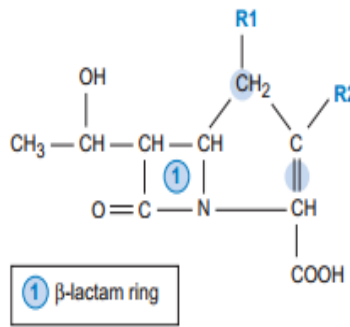
Cấu trúc của các carbapenem tạo ra 3 tính chất giúp cho phổ hoạt động rộng một cách nổi bật của chúng. Đầu tiên, những phân tử này khá là nhỏ và có các đặc điểm cho phép chúng sử dụng kênh porin đặc biệt ở màng ngoài tế bào của vi khuẩn gram âm để gắn với các PBP. Hai là, cấu trúc của carbapenem làm cho chúng bền vững trước sự phá hủy của các  $\beta$  lactamase. Ba là, các carbapenem có ái lực với nhiều loại PBP ở nhiều loại vi khuẩn khác nhau. Kết quả của ba tính chất này là các carbapenem rất dễ dàng đi vào được trong chất tế bào, bền với sự phá hủy của  $\beta$  lactamase nằm ở trong chất tế bào và liên kết với các PBP để gây chết tế bào vi khuẩn.

Việc kháng các carbapenem xảy ra khi vi khuẩn đánh bại được các điểm mạnh của những kháng sinh này. Ví dụ, trực khuẩn mủ xanh có thiên hướng phát triển kháng thuốc bằng cách đột biến thu được gây nên sự mất khả năng sản xuất các kênh porin ở màng ngoài được sử dụng bởi carbapenem để đi vào tế bào chất. Điều này xảy ra cùng với việc tăng sản xuất các bơm tống thuốc để hạn chế sự tích lũy của thuốc trong tế bào chất. Các chủng *Enterococcus faecium* và MRSA đề kháng bởi vì chúng sản xuất các PBP thay đổi mà chúng không liên kết được với các carbapenem. Cuối cùng, một số vi khuẩn có khả năng sản xuất các  $\beta$  lactamase cực kỳ mạnh có khả năng phá hủy các carbapenem.

### Imipenem

Imipenem là kháng sinh carbapenem đầu tiên có mặt trên thị trường ở Mỹ. Về mặt cấu trúc, chất này khác các carbapenem ở chỗ nó thiếu mạch nhánh R1 (Hình. 5-16).

<b>Bảng 5-15. Các carbapenem</b>	
<b>Thuốc tiêm</b>	<b>Thuốc uống</b>
Imipenem/cilastatin	Không có
Meropenem	
Doripenem	
Ertapenem	



Hình 5-16. Cấu trúc carbapenem. Các vòng thể hiện sự khác nhau với cấu trúc chính của penicillin

Chúng nhanh chóng bị phân hủy ở thận bởi enzyme gọi là dehydropeptidase. Kết quả là nó được dùng cùng với cilastatin, một chất ức chế enzyme này.

Imipenem có phổ hoạt động chống lại nhiều tác nhân vi khuẩn gây bệnh (Bảng 5-16). Hầu hết các liên cầu, bao gồm nhiều chủng *S. pneumonia* - kháng-penicillin, là nhạy cảm với kháng sinh này, nhiều tụ cầu cũng thế (trừ tụ cầu-kháng-methicillin). Imipenem có phổ chống thực sự nổi bật lại nhiều vi khuẩn gram âm hiếu khí bao gồm trực khuẩn mũ xanh và nhiều chủng Enterobacteriaceae –kháng- cao, như là loài *Enterobacter* và *Citrobacter*. Phổ nổi trội bao trùm các vi khuẩn kỵ khí và một trong những kháng sinh có tác dụng trong điều trị nhiễm trùng gây ra bởi những vi khuẩn này. Tuy nhiên, giống như hầu hết các kháng sinh, chúng không có tác dụng trên *C.difficile*.

**Meropenem**

Cấu trúc của meropenem khác so với imipenem tại nhánh R1 và R2 (Hình 5-16). Điểm quan trọng là trong khi imipenem thiếu nhánh R1, meropenem lại có nhóm methyl tại vị trí này làm cho phân tử bền với sự phá hủy bởi dehydropeptidase ở thận.

Table 5-16 Antimicrobial Activity of Carbapenems	
Gram-positive bacteria	<i>Streptococcus pyogenes</i> Viridans group streptococci <i>Streptococcus pneumoniae</i> Modest activity against <i>Staphylococcus aureus</i> Some enterococci <i>Listeria monocytogenes</i>
Gram-negative bacteria	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Neisseria</i> spp. Enterobacteriaceae <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobic bacteria	<i>Bacteroides fragilis</i> Most other anaerobes

**Carbapenems**

- Gram-positive
- Gram-negative
- Anaerobes
- Atypical

Kết quả là, meropenem không cần sử dụng kèm với cilastatin. Phổ hoạt động của meropenem thì tương tự như là imipenem. Do đó, các kháng sinh này có phổ chống lại nổi trội trên vi khuẩn gram dương hiếu khí, vi khuẩn gram âm hiếu khí, vi khuẩn kỵ khí.

### **Doripenem**

Doripenem là một carbapenem mới được phê duyệt gần đây. Giống như meropenem, chúng có nhóm methyl tại vị trí R1 (Hình 5-16), do đó không bị phá hủy bởi dehydropeptidase thận. Nó khác các carbapenem khác ở mạch nhánh R2 nhưng nói chung thì tương tự phổ hoạt động của imipenem và meropenem. Bằng chứng invitro chỉ rằng, doripenem có liên quan làm xuất hiện tỷ lệ thấp hơn các trực khuẩn mũ xanh kháng thuốc hơn so với các carbapenem khác, mặc dù ý nghĩa lâm sàng của sự phát hiện này vẫn còn chưa rõ ràng.

### **Ertapenem**

Ertapenem cũng có nhóm methyl tại R1 (Hình 5-16) và do đó nó không bị phân hủy bởi dehydropeptidase thận. Nó khác với imipenem, meropenem và doripenem tại mạch nhánh R2, do đó tạo nên tính kháng khuẩn và tính chất dược lý có một chút khác biệt. Tác dụng của nó yếu hơn trên các vi khuẩn hiếu khí gram dương, trực khuẩn mũ xanh và *Acinetobacter spp* so các carbapenem khác. Nhưng bù lại với nhược điểm này thì nó có ưu điểm là dùng liều một lần một ngày (các carbapenem khác phải dùng nhiều lần một ngày).

### **Độc tính**

Sử dụng carbapenem thì liên quan tới một vài tác dụng không mong muốn, bao gồm nôn và buồn nôn, tiêu chảy, sốt, phát ban. Biện chứng đáng lo lắng liên quan đến carbapenem là co giật. Bệnh nhân đồng thời có bệnh trên hệ thống thần kinh trung ương và suy giảm chức năng thận có nguy cơ cao nhất xảy ra biến chứng này và nên được sử dụng thuốc một cách thận trọng. Ban đầu, meropenem được cho là ít gây ra co giật hơn imipenem, nhưng hiện nay nhận định này vẫn đang gây tranh cãi. Kết quả của thử nghiệm trên động vật chỉ ra rằng doripenem thì ít gây ra co giật hơn là các carbapenem khác.

**Tóm lại**, các carbapenem có phổ tác dụng rộng nổi trội bao gồm vi khuẩn hiếu khí gram dương, vi khuẩn hiếu khí gram âm và hầu hết các vi khuẩn kỵ khí. Kết quả là các chất này là một trong những kháng sinh diệt khuẩn mạnh nhất hiện nay còn sử dụng.

### **Điểm quan trọng**

Các chủng của *Enterococcus faecalis* còn nhạy cảm với penicillin thì cũng nhạy cảm với carbapenem (ngoại trừ ertapenem). Tuy nhiên *Enterococcus faecium* lại kháng tất cả các carbapenem.

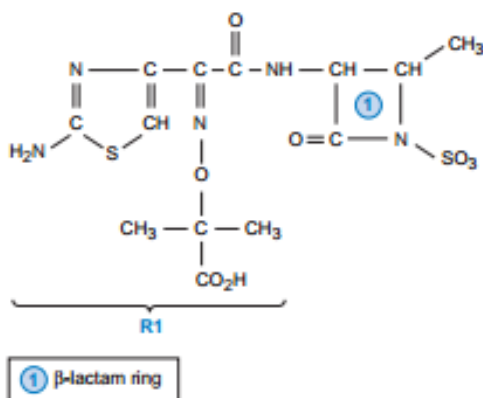
### **CÂU HỎI**

22. Imipenem được thủy phân bởi dehydropeptidase I ở thận, do đó phải được phối hợp với ...
  23. Carbapenems có hoạt tính nổi trội trị ... hiếu khí, ...hiếu khí và ...
  24. So với các carbapenem khác, ertapenem ít có tác dụng diệt vi khuẩn hiếu khí gram dương, ... và ...
-

**NHÓM MONOBACTAM**

Rất nhiều các kháng sinh  $\beta$ -lactam mới đã có phổ diệt khuẩn mở rất rộng, nhưng các monobactams lại theo xu hướng trái ngược. Aztreonam, là một sản phẩm được thương mại hóa, chỉ tập trung diệt một loại vi khuẩn nhưng nó lại diệt khá là tốt: Thuốc có thể diệt vi khuẩn gram âm hiếu khí. Nó chỉ có dạng đường tiêm duy nhất.

Thuật ngữ monobactam được sử dụng để mô tả một số thuốc kháng sinh do nhiều vi sinh vật sản sinh chỉ có một vòng lactam đơn độc trái ngược với các cấu trúc hai vòng liên kết của các penicilin, cephalosporin, và carbapenems (Hình. 5-17). Aztreonam là một monobactam tổng hợp kết hợp một số tính năng hữu ích của của  $\beta$ -lactam khác.



Hình 5-17. Cấu trúc của aztreonam. Chuỗi R1 tương tự với ceftazidime.

Monobactams		Table 5-17 Antimicrobial Activity of Monobactams	
Gram-positive	STOP	Gram-negative bacteria	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Neisseria</i> spp. Most Enterobacteriaceae Many <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Gram-negative	GO		
Anaerobes	STOP		
Atypical	STOP		

Ví dụ một chuỗi nhánh trong cấu trúc của aztreonam dùng nhóm aminothiazolyl giúp cải thiện đáng kể tác dụng trên các vi khuẩn hiếu khí gram âm của cephalosporin thế hệ 3 (so sánh Hình. 5-17 với Hình. 5-13 trong phần thảo luận "Cephalosporins").

Nhờ kết quả của việc thiết kế công thức, aztreonam tiếp cận và kết nối khá tốt với các PBPs của các vi khuẩn gram âm hiếu khí và nó vẫn bền vững kháng lại rất nhiều  $\beta$ -lactamase được tiết ra bởi những chủng này (Bảng 5-17). Kháng sinh này có tác dụng tốt trên *Neisseria* và *Haemophilus spp.* và có tác dụng trung bình trên *P. aeruginosa*. Thật không may,



azetronam không liên kết với PBPs của các vi khuẩn gram dương hoặc kỵ khí và do đó không hẳn là hữu ích cho các bệnh nhiễm trùng gây ra bởi các chủng vi khuẩn này.

Đề kháng với aztreonam xảy ra trên một số chủng của *Enterobacteriaceae* và *P. aeruginosa*, thường là kết quả của những thay đổi trong tính thấm của màng ngoài của các vi khuẩn hoặc tiết các  $\beta$ -lactamases phân hủy thuốc.

## **Độc tính**

Một trong những lợi thế lớn của aztreonam là tính an toàn của nó. Thuốc không có độc tính liên quan đến thận và có thể được xem như là một lựa chọn thay thế cho các aminoglycosid, vì cả hai đều có tác dụng trên vi khuẩn gram âm hiếu khí. Quan trọng hơn, không có dị ứng chéo giữa aztreonam và các  $\beta$ -lactams khác, vì vậy aztreonam được xem là an toàn khi sử dụng trên những bệnh nhân bị dị ứng với penicillin.

Tóm lại, aztreonam là kháng sinh duy nhất thuộc nhóm monobactam đã được thương mại hóa, có tác dụng rất tốt trên vi khuẩn gram âm hiếu khí nhưng không phải là lựa chọn tốt đối với vi khuẩn gram dương hoặc vi khuẩn kỵ khí. Đây là một loại thuốc tương đối an toàn và có thể được sử dụng cho các trường hợp dị ứng với các  $\beta$ -lactam khác.

## **CÂU HỎI**

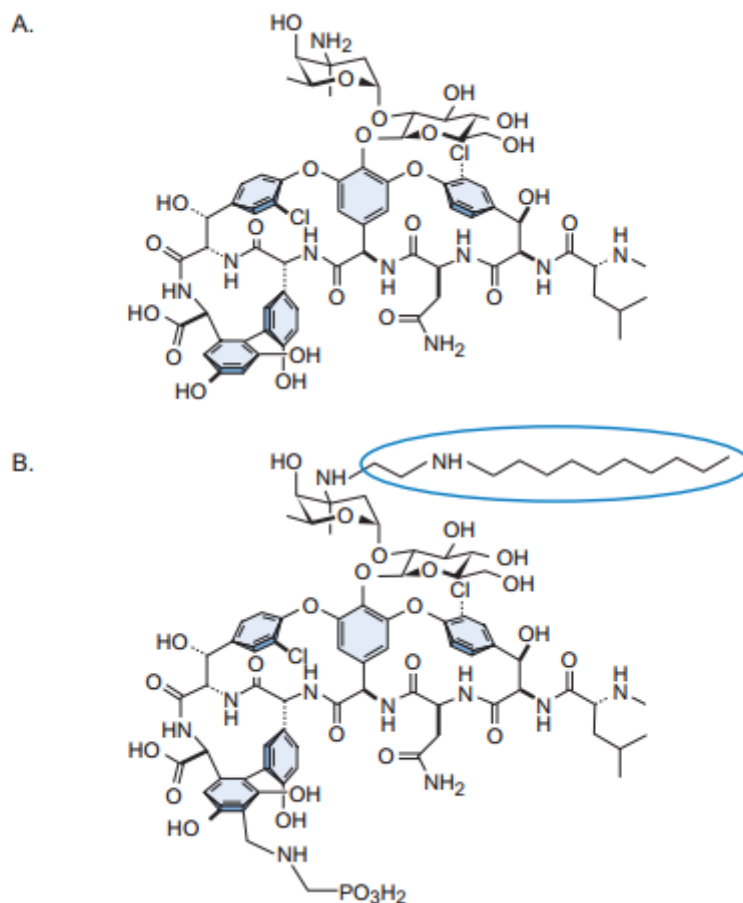
25. ... là kháng sinh monobactam duy nhất có sẵn trên thị trường.

26. Aztreonam có tác dụng rất tốt chống lại các vi khuẩn hiếu khí... nhưng lại có tác dụng kém trên vi khuẩn hiếu khí ... và vi khuẩn...

27. Một đặc điểm đặc biệt hữu ích của aztreonam là nó có thể được sử dụng ở những bệnh nhân bị dị ứng với các kháng sinh ... khác.

**NHÓM GLYCOPEPTIDES:**

Nhóm kháng sinh glycopeptide là các peptide gắn với các gốc đường. **Vancomycin** và **telavancin** là hai thuốc thuộc nhóm này. Glycopeptide dạng nguyên vẹn được hấp thu kém ở đường tiêu hóa, do đó, các thuốc này phải được tiêm tĩnh mạch để điều trị các bệnh nhiễm trùng. So với các kháng sinh khác, chúng có cấu trúc phức tạp và trọng lượng rất lớn (Hình 5-18), do đó làm ngăn cản chúng đi qua kênh porins ở màng ngoài của vi khuẩn gram âm. Như vậy, hoạt động của chúng chỉ có tác dụng trên các vi khuẩn gram dương (Bảng 5-18). Tuy nhiên, phạm vi bao trùm của chúng trên các chủng gram dương khá là ấn tượng. Vancomycin và telavancin có tác dụng chống lại gần như tất cả các loại tụ cầu và liên cầu, bao gồm cả tụ cầu vàng kháng methicillin và chủng phế cầu kháng penicilin. Tính nhạy cảm trong nhóm enterococci bây giờ đã khác nhau. Mặc dù *L. monocytogenes* thường xuất hiện nhạy cảm *in vitro*, trên lâm sàng một số điều trị thất bại đã được báo cáo với vancomycin, và các kháng sinh này không nên được sử dụng để



Hình 5-18. Cấu trúc của nhóm glycopeptides. A. Vancomycin. B. Telavancin. Chuỗi khoanh tròn của telavancin là thân dầu.

Glycopeptides		Table 5-18 Antimicrobial Activity of Glycopeptides	
Gram-positive		Gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Viridans group streptococci <i>Streptococcus pneumoniae</i> Some enterococci
Gram-negative		Anaerobic bacteria	<i>Clostridium</i> spp. Other gram-positive anaerobes
Anaerobes			
Atypical			

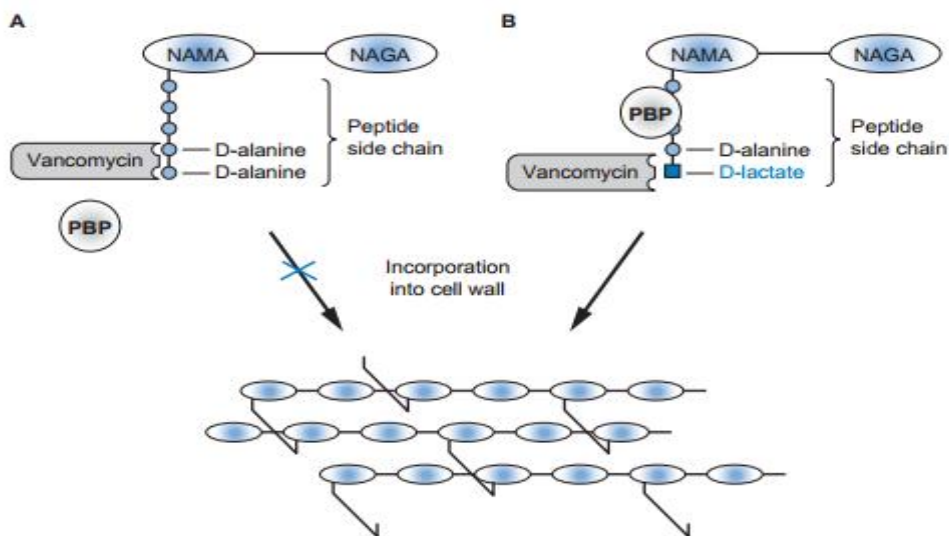
điều trị nhiễm trùng gây ra bởi tác nhân này. Nhóm glycopeptide cũng có hoạt động tốt đối với vi khuẩn kỵ khí Gram dương, bao gồm *C. difficile*.

Giống như các  $\beta$ -lactams, các glycopeptide diệt vi khuẩn bằng cách ngăn chặn sự tổng hợp của các vách tế bào vi khuẩn. Chúng liên kết với các phần d-alanyl-d-alanine của chuỗi peptide ở dạng tiền chất của các tiểu đơn vị peptidoglycan. Bởi vì phần lớn các glycopeptide phân tử lớn, liên kết này ngăn các tiểu đơn vị tiếp cận với các PBPs mà thông thường sẽ kết hợp chúng vào các chuỗi polymer peptidoglycan đang được hình thành (Hình. 5-19A).

Một số vi khuẩn đã phát triển một cách tinh vi để chống lại glycopeptide. Những vi khuẩn này mã hóa gen thay đổi cấu trúc của tiền chất peptidoglycan ví dụ như các đoạn dipeptid d-alanyl-d-alanine được thay đổi, thường là d-alanyl-d-lactate (Hình. 5-19B). Glycopeptide không còn khả năng nhận ra và liên kết với những tiền chất của chuỗi peptidoglycan. Một điều không mong muốn là các cụm gen mã hóa hoạt động này trong enterococci có thể chuyển nhượng cho nhau và đã được tìm thấy trong *S. aureus*. Do đó, người ta dự đoán kháng glycopeptide cũng sẽ xảy ra với tần số ngày càng tăng trong chủng tụ cầu staphylococci.

### Lịch sử

Vancomycin được phát hiện khi một nhà truyền giáo từ Borneo gửi mẫu đất để một người bạn của ông là một nhà khoa học hóa hữu cơ tại Eli Lilly and Company. Các mẫu đất đã nuôi dưỡng một loại sinh vật sản sinh ra một hợp chất có hoạt tính mạnh chống lại vi khuẩn gram dương. Cuối cùng các hợp chất này được phân lập tinh khiết và đặt tên là vancomycin, có nguồn gốc từ chữ "vanquish - đánh bại".



Hình 5-19. A. Vancomycin liên kết với các dipeptit d-alanyl-d-alanine ở phía peptide của chuỗi tiểu đơn vị peptidoglycan mới được tổng hợp, ngăn ngừa chúng gắn vào vách tế bào bởi các protein gắn penicilin (PBPs). B. Trong nhiều chủng enterococci kháng vancomycin, dipeptit d-alanyl-d-alanine được thay thế bằng d-alanyl-d-lactate mà vancomycin không thể nhận biết được. Do đó, các tiểu đơn vị peptidoglycan được kết hợp một cách thích hợp vào vách tế bào.

### Vancomycin

Vancomycin là kháng sinh thường được sử dụng nhất của nhóm này (xem Hình. 5-18A). Đây là một loại thuốc cũ ban đầu được xem là có độc tính đáng kể. Tuy nhiên, độc tính này, bây giờ là được biết đến là do các chất tạp bởi hậu quả của quá trình làm tinh khiết không tốt. Kỹ thuật sản xuất mới đã tăng cường rất nhiều các đặc tính an toàn của vancomycin, trong khi các kháng sinh khác, chẳng hạn như các penicillin, đã dần dần hạn chế phạm vi sử dụng của chúng do tình trạng tăng đề kháng. Kết quả là, vancomycin đã trở thành một trong những kháng sinh bền vững và đóng một vai trò quan trọng trong điều trị. Tuy nhiên, với sự gia tăng sử dụng, vị trí ưu việt của nó, đã bị đe dọa bởi các chủng kháng thuốc mới xuất hiện, đặc biệt là các enterococci. Mặc dù vancomycin thường tiêm tĩnh mạch, kháng sinh này vẫn có thể được đưa qua đường uống để điều trị nhiễm trùng đường ruột, chẳng hạn như tiêu chảy do *C. difficile*, nhưng nó sẽ không được hấp thu khi dùng theo đường dùng này.

### Telavancin

Telavancin là một dẫn xuất được phát triển gần đây của vancomycin, được gắn thêm một chuỗi bên decylaminoethyl lipophilic vào lõi peptide, trong đó phân loại nó như là một lipoglycopeptide (xem Hình. 5-18B). Dạng thay thế này tăng cường liên kết với d-alanine-d-alanine trong giai đoạn trung gian tạo peptidoglycan so với vancomycin nên telavancin sẽ có khả năng lớn hơn để ức chế sự tổng hợp peptidoglycan. Các chuỗi bên lipophilic cũng phát huy khả năng liên kết với màng tế bào vi khuẩn, có thể dẫn đến mất màng, hình thành lỗ

thủng, và làm thoát ra các chất bên trong. Như vậy, telavancin có hai phương thức kháng khuẩn và, về mặt lý thuyết, có thể mạnh hơn vancomycin, mặc dù cần nhiều nghiên cứu để xác nhận điều này. Telavancin được chấp thuận cho điều trị các bệnh nhiễm trùng da và cấu trúc da phức tạp.

### **Độc tính**

Vancomycin có thể gây mất thính giác, đặc biệt khi dùng cùng với aminoglycosid. Truyền tĩnh mạch nhanh có thể gây nên phản ứng nổi mẩn đỏ (hội chứng “red man”), bệnh nhân có thể bị ngứa và phát ban đỏ ở mặt, cổ và thân trên. Hội chứng này không phải là một phản ứng dị ứng mà có thể tránh khỏi bằng cách truyền với một tốc độ chậm hơn. Trường hợp hiếm hơn, giảm bạch cầu có thể xảy ra khi sử dụng nhóm kháng sinh này. Telavancin có ảnh hưởng liên quan đến hệ thống thần kinh (mất ngủ, rối loạn tâm thần, nhức đầu), hội chứng tiêu hóa (nôn, buồn nôn, có vị kim loại).

**Tóm lại**, nhóm kháng sinh glycopeptid có tác dụng diệt khuẩn mạnh trên vi khuẩn hiếu khí và kỵ khí Gram dương. Mặc dù hiện tượng đề kháng kháng sinh đang tăng cao, nhưng nhóm kháng sinh này vẫn sẽ là chìa khóa trong phác đồ điều trị hiện nay cũng như trong nhiều năm tới.

### **CÂU HỎI:**

28. Glycopeptides có tác dụng diệt khuẩn mạnh trên cả vi khuẩn...hiếu khí và kỵ khí.
29. Gần đây, việc kháng kháng sinh vancomycin đã trở nên phổ biến hơn trên chủng vi khuẩn...
30. Giống như nhóm vi khuẩn  $\beta$ -lactam, glycopeptides diệt vi khuẩn bằng cách ngăn không cho quá trình tổng hợp...
31. Không giống như vancomycin, telavancin sở hữu một chuỗi bên ưa lipid, được phân loại nó như một .....

### **Daptomycin**

Daptomycin là một kháng sinh có một vòng lypopeptid đã được phê duyệt sử dụng ở Mỹ từ năm 2003 (Hình 5-20). Phần lipid của phân tử thuốc đâm qua màng tế bào chất của vi khuẩn, tạo thành một kênh ion dẫn điện, làm cho các ion trong vi khuẩn thoát ra ngoài dẫn đến sự phá hủy của vi khuẩn. Daptomycin có tác dụng chống lại rất nhiều vi khuẩn Gram dương, bao gồm cả nhiều chủng kháng thuốc quan trọng như MRSA, phế cầu kháng penicillin, và cả enterococci kháng lại vancomycin. Daptomycin không có tác dụng trên các vi khuẩn Gram âm vì nó không thể xâm nhập qua màng ngoài của vi khuẩn Gram âm để tiếp xúc với màng sinh chất. Nhược điểm của Daptomycin là không có tác dụng trên phổi và không được chỉ định cho điều trị viêm phổi. Kháng sinh này mới được làm nghiên cứu với tác dụng trên nhiễm khuẩn da và mô mềm. Dạng đường dùng uống thì không có sẵn.

### **Độc tính**

Daptomycin được dung nạp khá là tốt, nhưng cơ thể không dung nạp cũng được quan sát ở trường hợp liều dùng cao hơn. Viêm tĩnh mạch, phát ban và các tác dụng có hại trên tiêu hóa có thể xuất hiện.

**Tóm lại,** Daptomycin được hứa hẹn như là một tác nhân chống lại các vi khuẩn Gram dương, nhưng vẫn cần thêm các thử nghiệm lâm sàng để khẳng định hiệu quả trong điều trị các bệnh khác ngoài nhiễm khuẩn da và mô mềm.

**CÂU HỎI**

32. Cấu trúc của Daptomycin là một...

33. Daptomycin có tác dụng tốt trên vi khuẩn...hiếu khí.

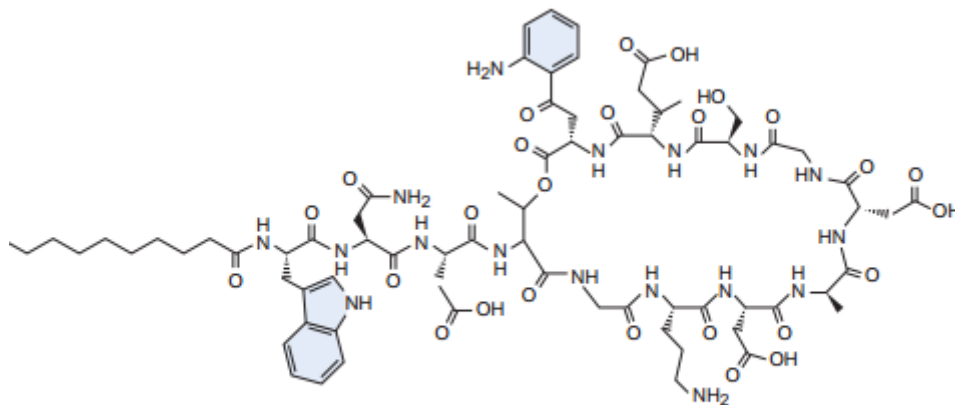


FIGURE 5-20. The structure of daptomycin.

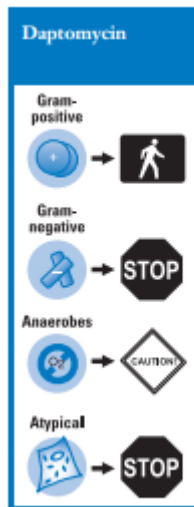


Table 5-19 Antimicrobial Activity of Daptomycin	
Gram-positive bacteria	<i>Streptococcus pyogenes</i> Viridans group streptococci <i>Streptococcus pneumoniae</i> Staphylococci Enterococci
Anaerobic bacteria	Some <i>Clostridium</i> spp.

### Colistin

Sau khi được đưa vào sử dụng lần đầu tiên vào năm 1950, thì kháng sinh này đã gặp phải sự phản đối và đã bị rút ra khỏi thị trường vào năm 1980 bởi độc tính trên khả năng nhận thức cũng như có nhiều kháng sinh khác để lựa chọn hơn tại thời điểm ấy. Tuy nhiên, trong những năm gần đây, coliscin lại trở thành một lựa chọn khá phổ biến khi mà các nhà thực hành lâm sàng phải đối mặt với việc giảm sự lựa chọn trong điều trị bởi tính đa kháng thuốc của các chủng vi khuẩn Gram âm.

Coliscin là kháng sinh thuộc nhóm polymyxin. Đó là một vòng cation 12 peptide với một chuỗi acid béo (Hình 5-21). Đầu dương cho phép coliscin liên kết với các phân tử tích điện âm lipopolysaccharide trong màng ngoài của vi khuẩn, làm dịch chuyển các ion  $Ca^{++}$  và  $Mg^{++}$  bình thường làm ổn định các lipid này. Đuôi axit béo tạo điều kiện chèn colistin vào màng ngoài. Sự công kênh của colistin làm phá vỡ các liên kết chặt chẽ của các phân tử lipopolysaccharide,

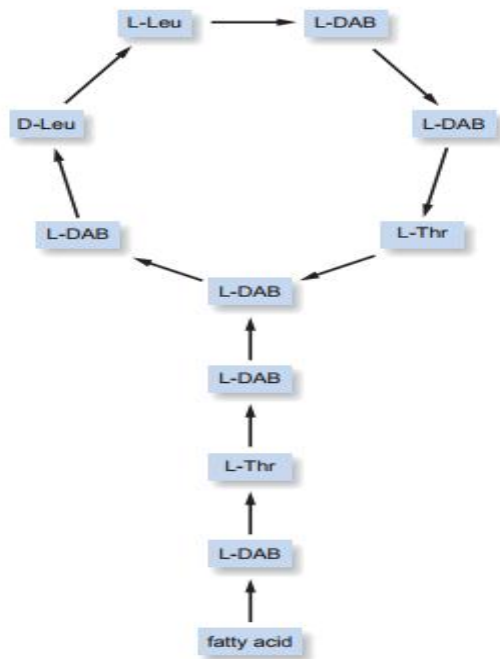


FIGURE 5-21. The structure of colistin. *Leu*, leucine; *Thr*, threonine; *DAB*, diaminobutyric acid.

Colistin		Table 5-20 Antimicrobial Activity of Colistin	
Gram-positive	STOP	Gram-negative bacteria	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> many Enterobacteriaceae <i>Haemophilus influenzae</i>
Gram-negative	Person		
Anaerobes	STOP		
Atypical	STOP		

dẫn đến tăng tính thấm và cuối cùng là sự ly giải của vi khuẩn. Đề kháng xảy ra bởi một số cơ chế, ví dụ như sự thay đổi đầu âm liên quan đến lipopolysaccharide, do đó làm giảm sự tương tác giữa colistin và lipopolysaccharide. Như dự kiến, colistin có tác dụng chống lại nhiều vi khuẩn hiếu khí gram âm, bao gồm cả *P. aeruginosa*, *E. coli*, và *Klebsiella spp.* (Bảng 5-20). Bởi vì colistin đã không bị sử dụng thường xuyên nhiều thập kỷ qua, nhiều chủng đa kháng thuốc của các vi khuẩn còn nhạy cảm với nó. Colistin không có tác dụng trên một số vi khuẩn Gram âm (ví dụ, *Proteus* và *Serratia spp.*), vi khuẩn gram dương, và vi khuẩn kỵ khí.

### Độc tính

Độc tính của colistin, mà trước đây là nguyên nhân dẫn đến việc rút ra khỏi thị trường của nó, hiện nay đã được nhận thấy là ít độc hơn người ta tưởng. Tuy nhiên, nó có liên quan gây độc thận (giảm độ thanh thải creatinin) và nhiễm độc thần kinh (ví dụ, chóng mặt, suy nhược, mất điều hòa, dị cảm, chóng mặt).

**Tóm lại**, colistin có tác dụng trên nhiều vi khuẩn hiếu khí Gram âm và rất hữu dụng trong việc điều trị bệnh nhiễm khuẩn có nguyên nhân bởi các vi khuẩn mà đã kháng nhiều kháng sinh hiện nay đang dùng.

### CÂU HỎI

34. Colistin liên kết và phá hủy ... trong màng ngoài của tế bào vi khuẩn.
35. Colistin có tác dụng chống lại các vi khuẩn hiếu khí...



## **Chương 6: Kháng sinh bất hoạt sự sản xuất protein**

Họ và tên: Nguyễn Thị Hương Mơ. SV\_DH Dược Hà Nội

Hiệu đính: DS. Võ Thị Hà

Vi khuẩn phải liên tục sử dụng các nguồn sẵn có trong môi trường của chúng để sản xuất các phân tử mới thay thế những phân tử trước và hình thành các vi khuẩn mới. Ví dụ, protein mới tiếp tục được sản xuất trong một quy trình liên quan đến sự tổng hợp mRNA từ các gen DNA (phiên mã) và tạo các protein từ các mẫu mRNA này (dịch mã). Bởi vì các quá trình này là rất quan trọng cho sự tăng trưởng và nhân lên của vi khuẩn, chúng có thể là mục tiêu tấn công bởi kháng sinh. Trong phần dưới đây, chúng tôi thảo luận về các tác nhân kháng khuẩn bằng cách ức chế phiên mã và dịch mã của vi khuẩn.

### **Nhóm rifamycin**

Các rifamycin là thuốc kháng sinh "phụ kiện". Cũng giống như một chiếc ví thời trang hay vòng cổ lấp lánh được sử dụng để tô điểm cho một chiếc váy, các thuốc kháng sinh này được bổ sung vào các điều trị truyền thống nhằm đạt hiệu quả tối ưu. Các rifamycin gồm **rifampin** (còn gọi là rifampicin), **rifabutin**, **rifapentine**, và **rifaximin** (Bảng 6-1). Mỗi chất có một cấu trúc tương tự gồm một nhân thiom liên kết ở cả hai đầu bởi một nhánh thân lipid (Hình. 6-1).

Các rifamycin tác dụng bằng cách ức chế RNA polymerase của vi khuẩn. Chúng làm tổ trong chuỗi DNA/RNA mã hóa enzyme này, và một khi kẹt ở vị trí này, sự kéo dài chuỗi không gian của phân tử mRNA mới sẽ bị kẹt. Sự đề kháng kháng sinh phát triển tương đối dễ dàng và có thể là kết quả của một đột biến đơn lẻ trong gen của vi khuẩn mã hóa RNA polymerase. Những đột biến này chỉ cần thay đổi một axit amin đơn ở nơi mà các rifamycin liên kết với RNA polymerase cũng đủ để ngăn liên kết này. Bởi vì những đột biến đơn lẻ đủ để dẫn đến đề kháng, các rifamycin thường được sử dụng kết hợp với các thuốc khác để ngăn chặn sự xuất hiện các chủng kháng thuốc.

Nhiều thuốc trong số các rifamycin thường được sử dụng trong các phác đồ kết hợp để điều trị các bệnh nhiễm trùng mycobacteria (Bảng 6-2). Trong số những rifamycin, rifampin đã được sử dụng cùng với các kháng sinh khác để điều trị nhiễm trùng do tụ cầu. Rifampin cũng có hiệu quả như đơn trị liệu để phòng ngừa *Neisseria meningitidis* và *Haemophilus influenzae*. Việc sử dụng rifampin đơn độc trong dự phòng này được ủng hộ bởi thực tế rằng, thông thường, rất ít vi khuẩn có mặt khi bệnh nhân không bị bệnh, do đó giảm thiểu cơ hội mà một đột biến kháng rifampin sẽ xảy ra một cách ngẫu nhiên.

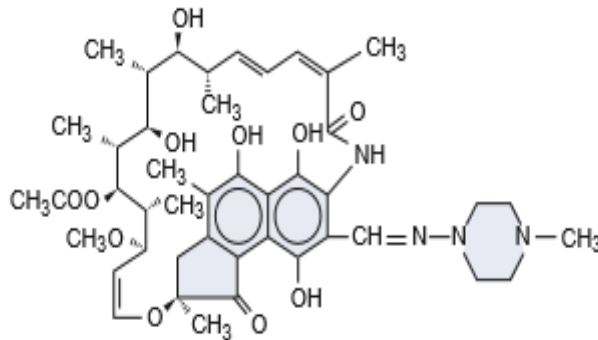
#### **Rifampin**

Rifampin được sử dụng lâu đời nhất và rộng rãi nhất trong số các rifamycin. Nó cũng là chất cảm ứng hệ cytochrome P-450 mạnh nhất.

#### **Rifabutin**

Rifabutin được ưa chuộng hơn rifampin ở những người đồng thời được điều trị bệnh lao và nhiễm HIV vì nó ức chế hệ cytochrome P-450 mức độ thấp hơn so với rifampin hoặc rifapentine và do đó có thể được dùng cùng với nhiều thuốc kháng retrovirus vốn cũng tương tác với hệ CYP P450 này.

Bảng 6-1 Các Rifamycin	
Những thuốc dùng đường tiêm	Thuốc dùng đường uống
Rifampin	Rifampin
	Rifabutin
	Rifapentine
	Rifaximin



Hình 6-1. Cấu trúc của rifampin

**Rifapentine**

Rifapentine có thời gian bán thải dài, điều này dẫn đến việc sử dụng nó trong các phác đồ một lần một tuần cho những bệnh nhân miễn dịch với bệnh lao.

**Rifaximin**

Rifaximin là một rifamycin hấp thụ kém được sử dụng để điều trị tiêu chảy du lịch. Bởi vì nó không được hấp thụ toàn thân, nên nó có tác dụng hạn chế chống lại vi khuẩn xâm nhập, chẳng hạn như *Salmonella* và *Campylobacter spp.*

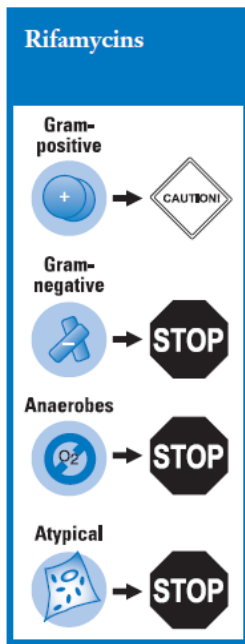


Table 6-2 Antimicrobial Activity of Rifamycins	
Gram-positive bacteria	Staphylococci
Gram-negative bacteria	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>
Mycobacteria	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium avium</i> complex <i>Mycobacterium leprae</i>

⚠️ Độc tính

Các rifamycin là thuốc gây cảm ứng mạnh hệ cytochrome P-450. Vì vậy, chúng có thể ảnh hưởng đáng kể đến những thuốc chuyển hóa bởi hệ CYP này. Các Rifamycin cũng thường gây ra rối loạn tiêu hóa như buồn nôn, nôn, tiêu chảy và có liên quan đến viêm gan. Phát ban da và những bất thường về huyết học cũng có thể xảy ra. Đáng chú ý, rifampin gây ra sự đổi màu da cam-màu đỏ của nước mắt, nước tiểu, và các chất lỏng khác của cơ thể, có thể dẫn đến sự lo lắng của bệnh nhân và xin màu kính áp tròng. Rifabutin có liên quan gây viêm màng giác mạc.

Các rifamycin được sử dụng chủ yếu là các thành phần của phác đồ đa thuốc trị nhiễm mycobacteria và một số nhiễm trùng do tụ cầu. Sự dễ dàng bị vi khuẩn phát triển đề kháng với các chất này ngăn cản việc sử dụng chúng như đơn trị liệu trong bệnh đang hoạt động.

### **CÂU HỎI**

1. Rifampin gắn với... của bi khuẩn và ức chế tổng hợp... 2. Rifampin được dùng chủ yếu để điều trị bệnh gây bởi... và...
3. Các rifamycin thường được dùng phối hợp với các kháng sinh khác bởi vì... với các rifamycin để phát triển khi dùng đơn trị liệu.

### **Đọc thêm**

Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the rifamycin antibacterials. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40:327–341.

Campbell EA, Korzheva N, Mustaev A, et al. Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell.* 2001;104:901–912. Huang DB, DuPont HL. Rifaximin—a novel antimicrobial for enteric infections. *J Infect.* 2005;50: 97–106.

Munsiff SS, Kambili C, Ahuja SD. Rifapentine for the treatment of pulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1468–1475.

### Nhóm Aminoglycoside

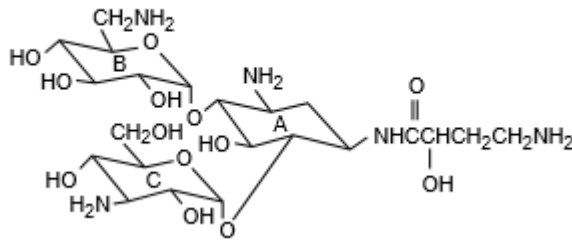
Các aminoglycosid là một trong các loại thuốc kháng sinh lâu đời nhất, bắt đầu từ khi phân lập **streptomycin** từ vi khuẩn *Streptomyces griseus* vào năm 1944. **Neomycin** xuất hiện năm 1949, tiếp theo là **gentamicin** năm 1963, **tobramycin** năm 1967, và **amikacin** năm 1972 (Bảng 6-3). Giống như penicillin, các thuốc này ban đầu là tác dụng chống cả vi khuẩn gram âm và gram dương. Tuy nhiên, không giống như penicillin, các aminoglycosid vẫn duy trì hiệu quả của chúng chống lại rất nhiều những vi khuẩn mặc dù hơn 30 năm sử dụng và ngày nay là kháng sinh được dùng phổ biến.

Các kháng sinh nhóm aminoglycoside là những phân tử tích điện dương có kích thước khá lớn (Hình. 6-2), mặc dù vẫn chỉ bằng một phần ba kích thước của vancomycin. Mỗi phân tử aminoglycoside bao gồm hai hoặc nhiều đường liên kết bởi một liên kết glycoside với một vòng sáu cạnh ở trung tâm có chứa nhóm thế nhóm amin. Tên aminoglycoside có nguồn gốc từ các nhóm *amin* và các liên kết *glycoside*. Không giống như vancomycin, các aminoglycosid có tác dụng chống lại vi khuẩn gram âm hiếu khí tuyệt vời bởi vì kích thước của chúng không ngăn cản chúng đi qua màng ngoài vi khuẩn. Thay vào đó, tính chất tích điện dương của aminoglycoside cho phép chúng bám vào các màng ngoài tích điện âm và kết quả là hình thành các lỗ thoát qua đó các phân tử kháng sinh di chuyển, xâm nhập vào các ribosome của vi khuẩn, đó là mục tiêu của các aminoglycoside, do đó đòi hỏi sự thâm nhập qua các màng tế bào chất của vi khuẩn. Điều này được thực hiện bởi một cơ chế vận chuyển tích cực trong vi khuẩn phụ thuộc năng lượng mà yêu cầu có oxy và một lực thúc đẩy proton hoạt động. Vì những lý do này, các aminoglycoside tác dụng kém trong môi trường kỵ khí và có tính axit như áp xe và không có tác dụng chống lại các vi khuẩn kỵ khí. Mỗi aminoglycoside hoạt động bằng cách gắn vào tiểu đơn vị 30S của ribosom vi khuẩn, gây ra sự gắn nhầm giữa mRNA codon và aminoacyl-tRNA. Điều này sẽ thúc đẩy dịch mã sai protein.

Vì những lý do không rõ, đề kháng với kháng sinh aminoglycoside vẫn còn khá hiếm. Khi nó xảy ra, nó thường là kết quả của một trong ba cơ chế (Hình 6-3.): (1) giảm tích lũy thuốc bên trong các loại vi khuẩn, trong đó nhiều khả năng do sự có mặt của bơm tống thuốc ra ngoài; (2) các enzym vi khuẩn như acetyltransferase, nucleotidyltransferase, và phosphotransferase làm biến đổi thuốc và ngăn cản nó gắn vào ribosome; và (3) sự đột biến của các ribosome của vi khuẩn làm cho các aminoglycoside không còn liên kết với nó. (Cơ chế mới này dường như khá hiếm.) Đề kháng không phải luôn đúng với tất cả các thuốc trong nhóm. Ví dụ, vì chuỗi bên độc đáo, amikacin không bị biến đổi bởi một số enzym của vi khuẩn vốn phân hủy gentamicin và tobramycin (Hình 6-2).

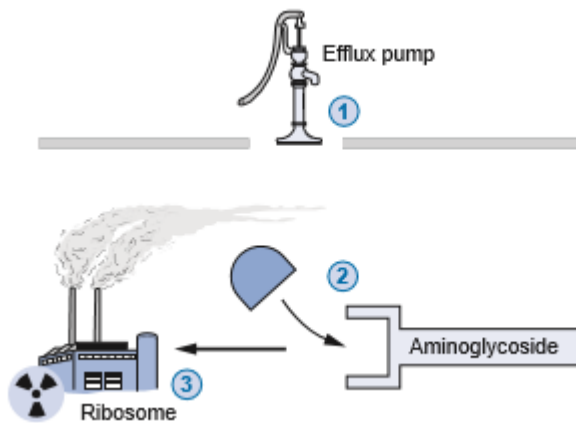
<b>Bảng 6-3 Các Aminoglycoside</b>	
Thuốc dùng ngoài đường ruột	Thuốc dùng đường uống
Streptomycin	Neomycin*
Gentamicin	
Tobramycin	
Amikacin	

\* Không hấp thu khi uống. Được sử dụng cho nhiễm khuẩn đường ruột.



Hình 6-2. Cấu trúc của amikacin. Đặc điểm của các aminoglycoside gồm nhiều đường amino (B, C) liên kết bởi liên kết glycoside với vòng 6 cạnh (A) có nhóm thế amino.

Các aminoglycoside có tác dụng tốt chống lại vi khuẩn gram âm hiếu khí (Bảng 6-4). Những tác nhân này thường được sử dụng để điều trị các nhiễm khuẩn do *Enterobacteria* và *Pseudomonas aeruginosa*. Bởi vì kết quả thất vọng trên nghiên cứu động vật, các aminoglycoside thường được sử dụng kết hợp với một tác nhân có tác dụng khác, thậm chí để chống lại các chủng vi khuẩn nhạy cảm cao với aminoglycoside. Các tác nhân này tác dụng trên vi khuẩn Gram dương hiếu khí kém hơn. Hiệu quả của các aminoglycoside được tăng cường bởi kháng sinh ức chế tổng hợp vách tế bào vi khuẩn, chẳng hạn như các  $\beta$ -lactam và vancomycin. Như vậy, với một số vi khuẩn Gram dương hiếu khí như *enterococci*, các aminoglycosid có tác dụng hiệp đồng khi được sử dụng với các tác nhân khác ngay cả khi vi khuẩn kháng aminoglycoside mức độ trung bình. Liều thấp các aminoglycoside, được gọi là *liều hiệp đồng*, được dùng khi chúng được sử dụng với các tác nhân có tác dụng trên vách tế bào để điều trị vi khuẩn hiếu khí Gram dương. Một số các aminoglycosid cũng có tác dụng trên loài *Mycobacteria* như *Mycobacterium tuberculosis* và phức hợp *Mycobacterium avium*.



Hình 6-3. Đề kháng của vi khuẩn với các aminoglycoside xảy ra thông qua một trong ba cơ chế ngăn cản sự gắn bình thường của kháng sinh vào đích ribosome của nó: (1) Bơm tổng thuốc ngăn sự hấp thu của aminoglycoside vào bào tương vi khuẩn. (2) Sự biến đổi aminoglycoside ngăn gắn với ribosome. (3) Sự đột biến của ribosome ngăn sự gắn với aminoglycoside.

Aminoglycosides	
Gram-positive	Caution
Gram-negative	Stop
Anaerobes	Stop
Atypical	Stop

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

### Streptomycin

Streptomycin là aminoglycoside lâu đời nhất và hiếm khi được sử dụng ngày nay. Nó vẫn còn là một thuốc hàng thứ hai trong điều trị bệnh lao. Ngoài ra, do sự khác biệt trong cơ chế đề kháng, streptomycin vẫn có hiệu lực đối với một số chủng *Enterococcus* kháng với tác dụng hiệp đồng của gentamicin và các aminoglycosid khác.

### Gentamicin

Gentamicin được sử dụng phổ biến nhất trong các aminoglycosid. Nó có tác dụng chống cả vi khuẩn gram dương và gram âm hiếu khí.

### Tobramycin

Đối với các mục đích thực hành, tobramycin có phổ tác dụng như gentamicin và được sử dụng tương tự. Nhìn chung, hầu hết các chủng kháng gentamicin cũng ít nhạy cảm với tobramycin. Tuy nhiên, không giống như gentamicin, tobramycin tác dụng kém trên *Enterococci* và không nên được sử dụng cho các bệnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn này.

### GHI NHỚ

Không giống như tobramycin, neomycin, và streptomycin; gentamicin được đánh vần không có "y" mà là "I". Điều này dẫn đến nó là một trong những từ thường sai chính tả trong y khoa.

### Amikacin

Các chủng vi khuẩn gram âm hiếu khí có khả năng kháng gentamicin và tobramycin có thể vẫn còn nhạy cảm với amikacin. Do đó, thuốc này có tác dụng tổng thể tốt hơn chống lại các vi khuẩn. Tuy nhiên, giống như tobramycin, amikacin ít có tác dụng chống lại *enterococci* trên lâm sàng.

### Độc tính

Yếu tố chính hạn chế việc sử dụng các kháng sinh nhóm aminoglycoside là độc tính của chúng. Các thuốc có liên quan đến mức độ tương đối cao độc tính trên thận và tai. Aminoglycoside thâm nhập vào tế bào người kém ngoại trừ các tế bào ống lượn gần, nơi chúng được tập trung. Kết quả là, khoảng 5% đến 10% bệnh nhân sử dụng aminoglycoside sẽ có độc thận hoặc suy giảm chức năng thận. Tỷ lệ này có thể cao đến 50% ở những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ, chẳng hạn như tuổi cao và tiếp xúc đồng thời với chất độc thận

khác. May mắn thay, những tổn thương thận thường hồi phục, và chức năng thận thường trở lại bình thường sau khi ngừng thuốc. Lưu ý rằng độc tính thận thường chỉ được quan sát thấy sau 4-5 ngày điều trị, vì vậy các aminoglycosid có thể an toàn khi sử dụng một thời gian ngắn để bệnh nhân không có nguy cơ cao với tác dụng phụ này. Độc tính trên tai bao gồm hai loại: suy giảm thính giác, có thể dẫn đến điếc, và độc tính tiền đình, kết quả là rối loạn cân bằng. Streptomycin có liên quan với tỉ lệ cao độc tính tiền đình.

Các aminoglycosid vẫn là các thuốc mạnh để điều trị nhiều bệnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn gram âm hiếu khí. Chúng cũng tác dụng hiệp đồng với các thuốc tác dụng trên vách tế bào và có ích như một liệu pháp hỗ trợ để chống lại một số vi khuẩn hiếu khí gram dương. Độc tính vẫn là mối quan tâm khi sử dụng của chúng.

### **CÂU HỎI**

4. Các aminoglycosides có tác dụng mạnh trên vi khuẩn...hiếu khí.

5. Các aminoglycosides được dùng với liều hiệp lực cùng với thuốc tác dụng trên vách tế bào để điều trị một số chủng vi khuẩn...hiếu khí.

6. Hai độc tính liên quan đến dùng các aminoglycoside là...và...

### **ĐỌC THÊM**

Chambers HF. Aminoglycosides. In: Burunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2006:1155–1172.

Gonzalez LS III, Spencer JP. Aminoglycosides: a practical review. Am Fam Physician. 1998;58: 1811–1820.

Mingeot-Leclercq MP, Glupczynski Y, Tulkens PM. Aminoglycosides: activity and resistance. Antimicrob Agents Chemother. 1999;43:727–737.

Vakulenko SB, Mobashery S. Versatility of aminoglycosides and prospects for the future. Clin Microbiol Rev. 2003;16:430–450.

### Nhóm macrolide và ketolide

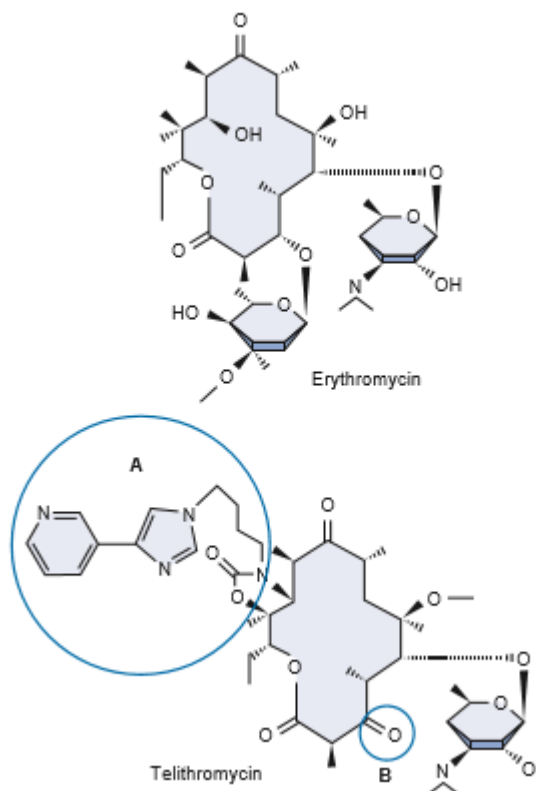
Kháng sinh nhóm macrolid là nhóm có tác dụng trên nhiều loại vi khuẩn, nhưng không mạnh trên riêng loại nào. Các macrolide có tác dụng chống lại một số vi khuẩn gram dương, một số vi khuẩn gram âm, một số vi khuẩn không điển hình, một số mycobacteria, và thậm chí một số xoắn khuẩn. Nhưng chúng không có hiệu quả tin cậy chống lại hầu hết các vi khuẩn trong bất kỳ một nhóm nào. Tuy nhiên, chúng vẫn là các thuốc rất hữu ích cho việc điều trị các loại nhiễm khuẩn cụ thể, chẳng hạn như nhiễm khuẩn đường hô hấp, và để điều trị trực tiếp một vài loài cụ thể. Các kháng sinh nhóm macrolide bao gồm **erythromycin**, **clarithromycin**, và **azithromycin** (Bảng 6-5). **Telithromycin** là thuốc gần đây đã được phê duyệt vào nhóm kháng sinh có cấu trúc liên quan gọi là nhóm ketolide và cũng sẽ được thảo luận ở đây.

Tất cả các macrolide gồm một lõi là một vòng lớn được gọi là vòng lacton macrocyclic (Hình. 6-4) (do đó có tên nhóm là macrolid). Vòng này được gắn với đường. Macrolide gắn chặt với tiểu đơn vị 50S của ribosom vi khuẩn ở vị trí để chặn các lõi ra của các peptide được tổng hợp mới. Như vậy, chức năng của các macrolide tương tự như các aminoglycosid trong đó nhắm mục tiêu là ribosome và ngăn cản sự tổng hợp protein. Sự đề kháng ngày càng trở nên phổ biến và xảy ra bởi một trong nhiều cơ chế: (1) sự ức chế thuốc thâm nhập và tích lũy - macrolide khó thâm nhập vào màng ngoài của hầu hết các trực khuẩn gram âm hiếu khí và bị tống ra khỏi một số vi khuẩn kháng thuốc một cách tích cực. Ví dụ, một số vi khuẩn Gram dương như *Streptococcus pneumoniae*, chứa một gen MEF mã hóa bơm tống thuốc làm giảm sự tích lũy của macrolide trong vi khuẩn. (2) sự thay đổi vị trí gắn ribosome qua trung gian enzyme - một số vi khuẩn kháng macrolide bằng cách methyl hóa phần ribosome 50S thường được gắn bởi các loại thuốc, ngăn ngừa sự tương tác này. Ví dụ, loại kháng này được mã hóa bởi gen *erm* trong *S. pneumoniae*. Methyl hóa ribosome theo cách này cũng có dẫn đến kháng clindamycin và các streptogramin, mà tác dụng bằng cách gắn ribosome của vi khuẩn và ngăn cản dịch mã protein. (3) Đột biến vị trí gắn ribosome - hiếm khi xảy ra, đột biến xảy ra ảnh hưởng đến các phần của ribosome của vi khuẩn gắn với macrolide. Bất kể cơ chế nào, sự kháng một thuốc của nhóm macrolid thường ngụ ý kháng với tất cả các thuốc trong nhóm.

Là một nhóm, các macrolide có tác dụng với các vi khuẩn khác nhau (Bảng 6-6). Chúng có hiệu quả đối với một số chủng tụ cầu và liên cầu, mặc dù thường không có tác dụng trên tụ cầu kháng methicillin và liên cầu kháng penicillin. Nhược điểm chính trong phổ tác dụng của macrolide là hầu hết các trực khuẩn gram âm hiếu khí đều kháng, nhưng một số chủng *Neisseria*, *Bordetella*, và *Haemophilus* nhạy cảm. Các macrolide không có hiệu quả trong việc điều trị hầu hết các nhiễm khuẩn kỵ khí. Nhưng chúng có tác dụng chống lại nhiều vi khuẩn không điển hình và một số mycobacteria và xoắn khuẩn.



Bảng 6-5 Các macrolide và ketolide	
Thuốc dùng ngoài đường tiêu hóa	Thuốc dùng đường uống
Erythromycin	Erythromycin
	Clarithromycin
Azithromycin	Azithromycin
	Telithromycin



Hình 6-4. Cấu trúc của erythromycin (bên trên) và telithromycin (phía dưới). Nhóm thế được khoanh tròn A và B phân biệt telithromycin với các macrolide. Nhóm thế A cho phép telithromycin gắn vào vị trí thứ hai ở ribosome vi khuẩn.

### Erythromycin

Erythromycin là macrolide lâu nhất, được phát hiện vào năm 1952 và có một vòng lacton macrocyclic 14 cạnh (Hình. 6-4). Nó ít hiệu quả hơn so với các macrolid khác trong điều trị các bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp vì nó ít hiệu quả trên *H.influenzae*. Bởi vì nó có phổ tác dụng tương tự như clarithromycin và azithromycin nhưng dung nạp kém hơn nên nó được thay thế bằng những thuốc mới.

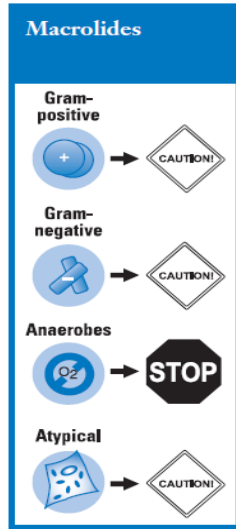


Table 6-6 Antimicrobial Activity of Macrolides	
Gram-positive bacteria	Some <i>Streptococcus pyogenes</i> Some viridans streptococci Some <i>Streptococcus pneumoniae</i> Some <i>Staphylococcus aureus</i>
Gram-negative bacteria	<i>Neisseria</i> spp. Some <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Bordetella pertussis</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>

### Clarithromycin

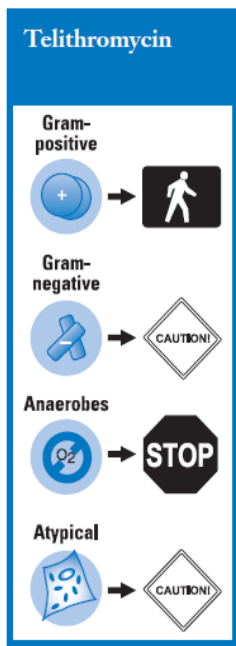
Clarithromycin là một dẫn xuất bán tổng hợp của erythromycin và cũng gồm một vòng lacton macrocyclic 14 cạnh. Nó có tác dụng chống lại các vi khuẩn Gram dương hiếu khí và *H. influenzae* hiệu quả hơn erythromycin.

### Azithromycin

Azithromycin có vòng lacton macrocyclic 15 cạnh linh hoạt cho phép nó thâm nhập tốt hơn vào màng ngoài của một số vi khuẩn gram âm hiếu khí. Do đó, nó phần nào tác dụng chống lại các vi khuẩn hiệu quả hơn và rất hiệu quả trong việc điều trị *H. influenzae*. Một trong những ưu điểm chính của nó là nó được hấp thu với nồng độ cao ở các mô và sau đó từ từ giải phóng từ mô vào máu trong những ngày tiếp theo. Do đó, liệu trình 5 ngày dùng đường uống cho kết quả duy trì nồng độ thuốc điều trị trong máu trong 10 ngày.

### Telithromycin

Telithromycin là thuốc thương mại đầu tiên của một nhóm thuốc kháng sinh mới gọi là ketolide. Ketolide có cấu trúc liên quan đến các macrolid (Hình. 6-4), nhưng có phổ tác dụng mở rộng. Telithromycin gắn vào cùng vị trí trên tiểu đơn vị 50S của ribosom vi khuẩn như các macrolide nhưng có phần mở rộng alkylaryl (được ghi "A" trong hình. 6-4), gắn với một vị trí riêng biệt thứ hai trên ribosome. Hai vị trí gắn thay vì một dẫn đến sự gắn chặt hơn và tiếp tục tác dụng ngay cả khi có mặt một số enzyme gây methyl hóa ribosome và gây ra đề kháng với các macrolide. Sự gắn chặt hơn cũng hạn chế đẩy telithromycin ra bởi bơm tống thuốc macrolide. Như vậy, telithromycin có tác dụng chống lại nhiều chủng *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* và *Streptococcus pyogenes* kháng macrolide.



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>

Telithromycin được chấp nhận cho sử dụng ở những bệnh nhân bị nhiễm trùng đường hô hấp do vi khuẩn và đã được nghiên cứu một cách cẩn thận nhất với các vi khuẩn gây các bệnh nhiễm trùng này (Bảng 6-7). Trong trường hợp này, nó có tác dụng chống lại hầu hết các chủng *S. pneumoniae*, kể cả các chủng kháng penicilin và kháng nhóm macrolid. Telithromycin cũng có tác dụng chống lại các chủng staphylococci và streptococci khác tốt hơn các macrolide, mặc dù một số chủng đề kháng do chúng có khả năng thay đổi các ribosome theo cách mà ngay cả telithromycin cũng không còn liên kết được. Enterobacteriaceae kháng telithromycin, nhưng *H. influenzae* và *Bordetella pertussis* nhạy cảm. Các tác dụng của thuốc này đối với *Neisseria* spp. chưa được nghiên cứu tốt. Nhiều vi khuẩn không điển hình như *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* và *Legionella pneumophila* nhạy cảm với telithromycin, nhưng tác dụng của nó đối với mycobacteria và xoắn khuẩn chưa được xác định. Telithromycin hiện chỉ có sẵn dạng uống.

#### **Độc tính**

Các macrolid là những thuốc an toàn, các phản ứng bất lợi tương đối nhẹ. Erythromycin liên quan với các triệu chứng tiêu hóa như buồn nôn, nôn, tiêu chảy và viêm tắc tĩnh mạch sau khi tiêm tĩnh mạch, nhưng clarithromycin và azithromycin thường được dung nạp khá tốt. Kéo dài QT dẫn đến nhịp thất nhanh đa hình đã được báo cáo khi sử dụng các thuốc này. Erythromycin và clarithromycin, trừ azithromycin có khả năng ức chế cytochrome P-450 và do đó ảnh hưởng đến nồng độ của các thuốc khác bị chuyển hóa qua CYP này. Telithromycin là một chất ức chế mạnh mẽ P-450 và do đó ảnh hưởng đến mức độ những thuốc khác được chuyển hóa bởi hệ thống CYP này. Việc sử dụng nó liên quan tới rối loạn tiêu hóa, nhức đầu, chóng mặt, và kéo dài QT. Ngoài ra, chất này có thể gây rối loạn thị giác như nhìn đảo ngược mờ, nhìn đôi, hoặc tập trung khó khăn. Đáng lo ngại là các báo cáo gần đây cho rằng nó cũng có thể gây tổn thương gan nghiêm trọng.

Các macrolid có một số tác dụng chống lại vi khuẩn gram dương hiếu khí, vi khuẩn gram âm hiếu khí, vi khuẩn không điển hình, mycobacteria, và xoắn khuẩn. Tuy nhiên, trong mỗi nhóm, một số vi khuẩn đề kháng với thuốc, và macrolide, do đó, phải được dùng thận trọng khi dùng theo kinh nghiệm. Telithromycin là một thuốc thuộc nhóm thuốc kháng sinh mới gọi là nhóm ketolide có liên quan cấu trúc với các macrolid. Nó đáng chú ý vì tác dụng vượt trội của nó trên *S. pneumoniae*. Nó được nghiên cứu chủ yếu để điều trị các bệnh nhân bị viêm phổi mắc phải tại cộng đồng từ nhẹ đến trung bình.

#### Câu hỏi

7. Trong các macrolide, \_\_\_\_\_ có bao phủ trên vi khuẩn gram âm mhiieus khí tốt nhất nên hữu ích để trị lại \_\_\_\_\_ .
8. \_\_\_\_\_ và \_\_\_\_\_ là các macrolides dung nạp tốt hơn erythromycin.
9. Các macrolide có tác dụng nghèo nàn chống lại trực khuẩn gram âm hiếu khí và vi khuẩn \_\_\_\_\_ .
10. Telithromycin là một thành phần của nhóm kháng sinh \_\_\_\_\_ .
11. Bởi vì phổ tác dụng của nó, telithromycin hữu ích nhất để điều trị các nhiễm khuẩn \_\_\_\_\_ .

#### Đọc thêm

Clark JP, Langston E. Ketolides: a new class of antibacterial agents for treatment of community- acquired respiratory tract infections in a primary care setting. *Mayo Clinic Proc.* 2003;78:1113–1124.

Leclercq R. Mechanisms of resistance to macrolides and lincosamides: nature of the resistance elements and their clinical implications. *Clin Infect Dis.* 2002;34:482–492.

Lonks JR, Goldmann DA. Telithromycin: a ketolide antibiotic for treatment of respiratory tract i nfections. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1657–1664.

Neu HC. New macrolide antibiotics: azithromycin and clarithromycin. *Ann Intern Med.* 1992;116: 517–519.

Zuckerman JM. The newer macrolides: azithromycin and clarithromycin. *Infect Dis Clin North Am.* 2000;14:449–462.

## Nhóm Tetracycline và Glycylcycline

Nhóm tetracycline là một nhóm các kháng sinh xuất hiện từ những năm 1950. Ngày nay, ba thuốc của nhóm này thường được sử dụng: **tetracycline**, **doxycycline**, và **minocycline** (Bảng 6-8). **Tigecycline**, một thuốc thuộc nhóm glycylcycline có liên quan cấu trúc với nhóm tetracycline, gần đây đã được phê duyệt cho sử dụng. Cấu trúc cốt lõi của tetracycline bao gồm bốn vòng 6 cạnh hợp nhất (Hình. 6-5). Cấu trúc này cho phép các tetracycline tương tác với các tiểu đơn vị 30S của ribosom vi khuẩn và ngăn cản sự gắn bởi các phân tử tRNA với các axit amin. Bằng cách này, tổng hợp protein bị chặn lại. Đề kháng với tetracycline thường xảy ra bởi một trong hai cơ chế. Gen ngoại sinh mã hóa cho bơm tống thuốc, ngăn cản sự tích lũy trong tế bào của các loại thuốc này. Ngoài ra, có sự góp phần của gen mã hóa các protein bảo vệ ribosome. Những yếu tố làm thay đổi cấu tạo của ribosome vi khuẩn làm tetracycline không còn gắn vào chúng được nữa, do đó quá trình dịch mã protein không bị ảnh hưởng.

Các tetracycline có tác dụng chống lại một số vi khuẩn Gram dương hiếu khí, như *S. pneumoniae*, và một số vi khuẩn gram âm hiếu khí, như *H. influenzae* và *N. meningitidis* (Bảng 6-9). Các thuốc này cũng có một số tác dụng trên vi khuẩn kỵ khí và có thể được sử dụng để điều trị nhiễm khuẩn gây ra bởi một số xoắn khuẩn, chẳng hạn như *Borrelia burgdorferi* và *Treponema pallidum*. Tuy nhiên, ưu điểm của nhóm thuốc này là có tác dụng đối với vi khuẩn không điển hình, bao gồm cả *Rickettsia*, *Chlamydiae*, và vi khuẩn *Mycoplasma*.

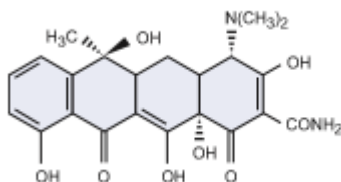
### Tetracycline

Tetracycline được phát hiện năm 1953 nhưng vẫn sử dụng cho tới nay. Nó có sẵn ở dạng uống.

### Doxycycline

Phổ tác dụng của doxycycline là cơ bản giống như tetracycline. Nó thường được sử dụng vì thời gian bán thải dài hơn, cho phép dùng liều hai lần mỗi ngày.

Bảng 6-8	Nhóm Tetracycline và Glycylcycline
Thuốc dùng ngoài đường ruột	Thuốc dùng đường uống
Doxycycline	Tetracycline
Tigecycline	Doxycycline
	Minocycline



Hình 6-5. Cấu trúc tetracycline

**Minocycline**

Phổ tác dụng của minocycline tương tự những tetracycline khác nhưng thuốc này thích hợp cho việc điều trị các bệnh nhiễm khuẩn tụ cầu kháng methicillin hơn. Minocycline đôi khi cũng được sử dụng cho bệnh phong do *Mycobacterium leprae*.

**Tigecycline**

Tigecycline không phải một tetracycline nhưng là một thuốc thuộc nhóm kháng sinh có cấu trúc liên quan là nhóm glycylcycline, trong đó tigecycline là thuốc duy nhất được thương mại hóa. Sự khác biệt chính của nhóm glycylcycline là có thêm một nhóm glycy amide vào vòng sáu cạnh cuối cùng của cấu trúc cốt lõi tetracycline (Hình. 6-6). Ngoài ra, điều này ngăn cản sự nhận ra của tigecycline bởi các bơm tống thuốc của vi khuẩn và làm cho nó vẫn có thể gắn với ribosom kể cả khi tiểu đơn vị 30S của ribosome biến đổi để kháng lại tetracycline. Bởi vì cơ chế này chiếm phần lớn trong các cơ chế kháng tetracycline, nhóm tigecycline có phổ kháng khuẩn rất rộng. Nó có tác dụng chống lại hầu hết các vi khuẩn gram âm hiếu khí, bao gồm cả vi khuẩn đa kháng thuốc *Acinetobacter spp.* Tuy nhiên, *P. aeruginosa* và *Proteus spp.*, sinh ra các bơm tống thuốc này, thường đề kháng với nó (Bảng 6-10).

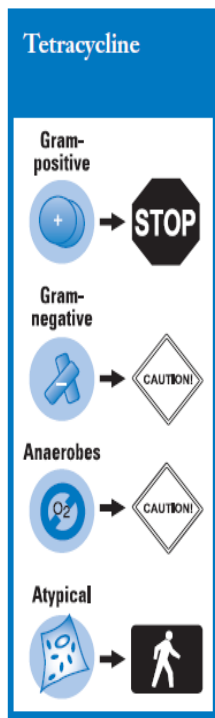
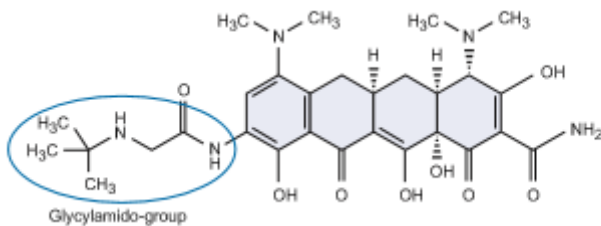


Table 6-9 Antimicrobial Activity of Tetracycline	
Gram-positive bacteria	Some <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Gram-negative bacteria	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>
Anaerobic bacteria	Some <i>Clostridia</i> spp.
Spirochetes	<i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Treponema pallidum</i>
Atypical bacteria	<i>Rickettsia</i> spp. <i>Chlamydia</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp.

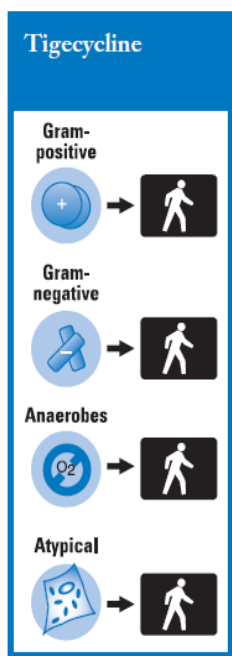


Hình 6-6. Cấu trúc của tigecycline

Hầu hết các vi khuẩn Gram dương hiếu khí, bao gồm cả tụ cầu kháng methicillin, enterococci kháng vancomycin, và *S. pneumoniae* kháng penicillin, dễ nhạy cảm với tigecycline. Nó cũng có tác dụng tốt đối với vi khuẩn kỵ khí, mặc dù kém hơn các carbapenem và piperacillin-tazobactam. Như dự kiến của thuốc liên quan tetracycline, tigecycline dường như có tác dụng tốt chống lại các vi khuẩn không điển hình.

### Độc tính

Nhóm tetracycline là những thuốc tương đối an toàn, nhưng một số chống chỉ định cần phải nhớ. Một trong các điều cốt lõi của các thuốc này là gắn phức chelate mạnh của các ion kim loại như canxi. Điều này có thể dẫn đến làm răng bị xám hay vàng và ảnh hưởng tới sự phát triển xương. Đối với những lý do này, tetracycline không nên sử dụng cho phụ nữ mang thai và thận trọng cho trẻ em dưới 8 tuổi. Phản ứng quá mẫn như phát ban và sốc phản vệ xảy ra nhưng không phổ biến. Một ngoại lệ là tăng sắc tố màu xanh-đen của da và niêm mạc được quan sát tương đối thường xuyên với việc sử dụng minocycline. Tetracycline cũng liên quan gây phản ứng nhạy cảm ánh sáng. Tác dụng phụ trên tiêu hóa như buồn nôn, nôn, và loét thực quản cũng có thể xảy ra, cũng như gây độc gan.



Gram-positive bacteria	<i>Streptococcus pyogenes</i> Viridans group streptococci <i>Streptococcus pneumoniae</i> Staphylococci Enterococci <i>Listeria monocytogenes</i>
Gram-negative bacteria	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Neisseria</i> spp. Enterobacteriaceae
Anaerobic bacteria	<i>Bacteroides fragilis</i> Many other anaerobes
Atypical bacteria	<i>Mycoplasma</i> spp.

Nhóm Tetracycline là một nhóm kháng sinh cũ mà vẫn còn được sử dụng để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn do một số vi khuẩn nhất định, đặc biệt là vi khuẩn không điển hình. Tigecycline thuộc nhóm glycylcycline là một dẫn xuất mới của các thuốc đó với hoạt tính rộng chống lại các vi khuẩn hiếu khí và kỵ khí, bao gồm một số loài đề kháng với nhiều loại kháng sinh khác. Độc tính của các thuốc này ngăn cản việc sử dụng ở phụ nữ có thai và cần được sử dụng thận trọng ở trẻ nhỏ.

### Câu hỏi

12. Nhóm Tetracycline ức chế sự phát triển của vi khuẩn bằng cách gắn với... của vi khuẩn.
13. Nhóm Tetracycline có tác dụng tốt trị vi khuẩn....
14. Bởi vì các vấn đề làm biến đổi màu của răng và xương, nhóm tetracycline không nên dùng ở... và nên dùng thận trọng ở...
15. Tigecycline là một thành viên của nhóm kháng sinh gọi là.

16. Tigecycline có tác dụng trị nhiều vi khuẩn...và...hiệu khí đề kháng cao..

### Đọc thêm

Chopra I, Roberts M. Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2001;65:232–260. Joshi N, Miller DQ. Doxycycline revisited. *Arch Intern Med.* 1997;157:1421–1428. Livermore DM. Tigecycline: what is it, and where should it be used? *J Antimicrob Chemother.* 2005;56:611–614. Roberts MC. Tetracycline therapy: update. *Clin Infect Dis.* 2003;36:462–467. Slover CM, Rodvold KA, Danziger LH. Tigecycline: a novel broad-spectrum antimicrobial. *Ann Pharmacother.* 2007;41:965–972.

### Chloramphenicol

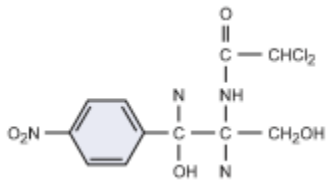
Chloramphenicol là một kháng sinh rất cũ mà lần đầu tiên được sử dụng trên lâm sàng vào năm 1947. Mặc dù vẫn có hiệu quả chống lại vi khuẩn khác nhau, độc tính của nó đã khiến cho việc sử dụng của nó chỉ hạn chế cho các trường hợp mà về chi phí và đề kháng đã không có lựa chọn nào khác. Cấu trúc của chloramphenicol (Hình. 6-7) cho phép gắn với tiểu đơn vị 50S của ribosome, nơi nó ngăn cản việc gắn của tRNA với một axit amin. Đề kháng xảy ra khi vi khuẩn có được gen mã hóa cho một enzyme mà acetyl hóa chloramphenicol, mà ngăn cản nó gắn với mục tiêu của nó. Bom tổng thuốc nhận ra thuốc này cũng đã được mô tả. Chloramphenicol là chỉ có dạng tiêm tại Hoa Kỳ, nhưng viên nang uống có sẵn ở nhiều nơi khác trên thế giới. Chloramphenicol có phổ tác dụng chống lại nhiều loại vi khuẩn khác nhau (Bảng 6-11). Nó hiệu quả chống lại nhiều streptococci Gram dương hiếu khí, trong đó có một tỷ lệ cao của *S. pneumoniae* và các chủng *S. pyogenes*. Nhiều vi khuẩn hiếu khí gram âm cũng nhạy cảm, kể cả các chủng *H. influenzae*, *Neisseria spp.*, *Salmonella spp.*, và *Shigella spp.* Chloramphenicol là một trong những loại thuốc kháng sinh hiệu quả nhất chống lại các vi khuẩn kỵ khí và có thể được sử dụng để điều trị nhiễm khuẩn gây ra bởi *Bacteroides fragilis* và một số *Clostridium spp.* Cuối cùng, thuốc này có tác dụng rất tốt chống lại các vi khuẩn không điển hình, bao gồm *Chlamydia trachomatis*, *M. pneumoniae*, và *Rickettsia spp.*

### Độc tính

Không thể tóm tắt tác dụng của chloramphenicol mà không thảo luận độc tính của nó, vì nó có tác động lớn về tính hữu ích của các thuốc này. Nghiêm trọng nhất là những ảnh hưởng liên quan đến tủy xương. Chloramphenicol thường gây ức chế tủy xương phụ thuộc vào liều và tác dụng này có thể phục hồi trong quá trình điều trị. Độc tính này được cho là kết quả từ sự gắn chloramphenicol với ribosome ti thể, giống như các ribosome của vi khuẩn. Đáng sợ hơn, nhưng rất hiếm gặp là sự phát triển của bệnh thiếu máu bất sản không thể phục hồi, thường xảy ra sau khi hoàn thành một liệu trình điều trị. Đúng như dự đoán, những độc tính đã nhanh chóng giới hạn việc sử dụng chloramphenicol. Chất này cũng có thể dẫn đến tử vong ở trẻ sơ sinh với hội chứng xanh xám và những bất thường về thần kinh như viêm dây thần kinh thị giác.



Tóm lại, chloramphenicol có phổ tác dụng rộng bao gồm nhiều vi khuẩn Gram dương hiếu khí, Gram âm hiếu khí, vi khuẩn kỵ khí và vi khuẩn không điển hình. Việc sử dụng nó, tuy nhiên, bị hạn chế bởi độc tính của nó.



Hình 6-7. Cấu trúc của chloramphenicol

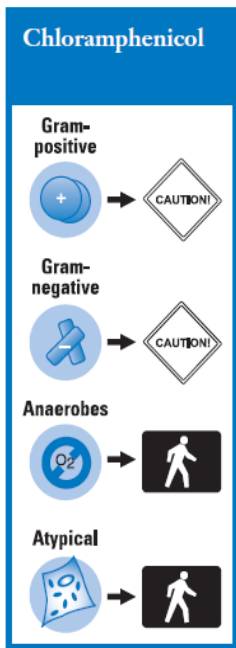


Table 6-11 Antimicrobial Activity of Chloramphenicol	
Gram-positive bacteria	<i>Streptococcus pyogenes</i> Viridans group streptococci Some <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Gram-negative bacteria	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Neisseria</i> spp. <i>Salmonella</i> spp. <i>Shigella</i> spp.
Anaerobic bacteria	<i>Bacteroides fragilis</i> Some <i>Clostridia</i> spp. Other anaerobic gram-positive and gram-negative bacteria
Atypical bacteria	<i>Rickettsia</i> spp. <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Mycoplasma</i> spp.

### Câu hỏi

17. Chloramphenicol ức chế sự phát triển của vi khuẩn bằng cách gắn với...của vi khuẩn.
18. Chloramphenicol có tác dụng tốt trị vi khuẩn....và .... Nó còn tác dụng trên nhiều vi khuẩn gram dương hiếu khí và gram âm hiếu khí.
19. Đề kháng với chloramphenicol có thể xuất hiện khi vi khuẩn có khả năng bất hoạt thuốc bằng cách....hoặc sản xuất....cản trở tích lũy thuốc.
20. Yếu tố chính hạn chế việc sử dụng chloramphenicol là...của nó, mà tác dụng chủ yếu là ức chế....phục hồi và ....không phục hồi được.

### Đọc thêm

Feder HM Jr, Osier C, Maderazo EG. Chloramphenicol: a review of its use in clinical practice. *Rev Infect Dis.* 1981;3:479–491. Trevett AJ, Naraqı S. Saint or sinner? A look at chloramphenicol. *PNG Med J.* 1992;35:210–216. Wallerstein RO, Condit PK, Kasper CK, et al. Statewide study of chloramphenicol therapy and fatal aplastic anemia. *JAMA.* 1969;208:2045–2050.

### Clindamycin

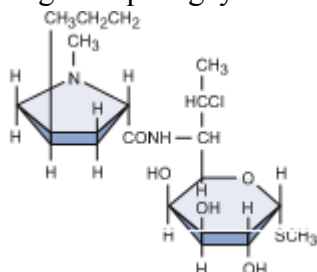
Clindamycin, được giới thiệu vào năm 1966, là một dẫn xuất tổng hợp của lincomycin. Cùng với nhau, các thuốc này thuộc nhóm kháng sinh lincosamide và được đặc trưng bởi các cấu trúc chung của một axit amin liên kết với một đường amin (Hình. 6-8). Chỉ clindamycin, trong đó có sẵn cả dạng uống và tiêm tĩnh mạch, thường được sử dụng ngày nay. Gần đây, có sự tái quan tâm clindamycin vì tác dụng chống lại nhiều chủng *S. aureus* kháng methicillin ở cộng đồng và hiệu quả tiềm tàng trong điều trị bệnh trung gian qua độc tố gây ra bởi tụ cầu và liên cầu khuẩn.

Các kháng sinh lincosamide gắn với tiểu đơn vị 50S của ribosom vi khuẩn và ức chế tổng hợp protein. Về mặt lý thuyết, sau đó, những chất này ngăn ngừa sản sinh độc tố của vi khuẩn, và chúng thường được sử dụng vì lý do này như một liệu pháp hỗ trợ trong hội chứng sốc độc tố do liên cầu khuẩn hoặc tụ cầu. Cơ chế tác động của clindamycin tương tự như của các macrolid. Trong thực tế, các vị trí liên kết của chúng chồng chéo lên nhau. Vì vậy, một số chủng vi khuẩn có khả năng kháng erythromycin vì sự biến đổi ribosom cũng đề kháng với clindamycin. Hầu hết các vi khuẩn gram âm đề kháng với clindamycin vì màng ngoài của chúng chống lại sự xâm nhập của thuốc này.

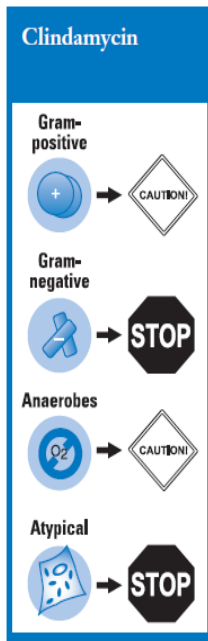
Lợi ích của clindamycin là tác dụng của nó đối với hai nhóm vi khuẩn: Vi khuẩn Gram dương hiếu khí và vi khuẩn kỵ khí (Bảng 6-12). Đặc biệt, nó có tác dụng chống lại nhiều chủng tụ cầu và liên cầu, bao gồm cả một số chủng *S. aureus* kháng methicillin ở cộng đồng. Tương tự như vậy, nó có phổ tác dụng chống lại các vi khuẩn kỵ khí tương đối rộng, mặc dù một số *B. fragilis* và chủng *clostridial* kháng. Như đã đề cập trước đó, nó không hữu ích đối với các vi khuẩn Gram âm hiếu khí.

### Độc tính

Độc tính chính của clindamycin, mà đã hạn chế việc sử dụng nó, là sự xuất hiện viêm đại tràng do *Clostridium difficile* ở 0.01% đến 10% bệnh nhân sử dụng nó. Clindamycin tiêu diệt nhiều thành phần của vi khuẩn bình thường trong ruột, cho phép phát triển quá mức của *C. difficile* vốn kháng thuốc này. Ở dạng viêm đại tràng do *C. difficile* nghiêm trọng nhất, các mảng vụn hoại tử được thấy nằm trong đại tràng, được gọi là viêm đại tràng giả mạc. Clindamycin cũng liên quan gây tiêu chảy không phải do *C. difficile* và phát ban.



Hình 6-8. Cấu trúc của clindamycin



<b>Table 6-12 Antimicrobial Activity of Clindamycin</b>	
Gram-positive bacteria	Some <i>Streptococcus pyogenes</i> Some viridans group streptococci Some <i>Streptococcus pneumoniae</i> Some <i>Staphylococcus aureus</i>
Anaerobic bacteria	Some <i>Bacteroides fragilis</i> Some <i>Clostridium</i> spp. Most other anaerobes

Clindamycin vẫn là một thuốc hữu ích cho việc điều trị một số bệnh nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram dương hiếu khí và vi khuẩn kỵ khí. Nó không có tác dụng chống lại vi khuẩn gram âm hiếu khí. Cần thận trọng khi sử dụng do liên quan đến sự xuất hiện tương đối thường xuyên của viêm đại tràng giả mạc do *C. difficile*.

**Lịch sử**

Các nhóm kháng sinh lincosamide được đặt tên từ tên địa điểm nơi mà các vi khuẩn sản xuất lincomycin được cô lập: Lincoln, Nebraska.

**Câu hỏi**

- 21. Clindamycin có tác dụng trị nhiều vi khuẩn...hiếu khí và vi khuẩn....
- 22. Đề kháng với...có thể dẫn đến đề kháng với clindamycin ở một số chủng vi khuẩn.
- 23. Dùng clindamycin có thể gây...nguy hiểm đến tính mạng.

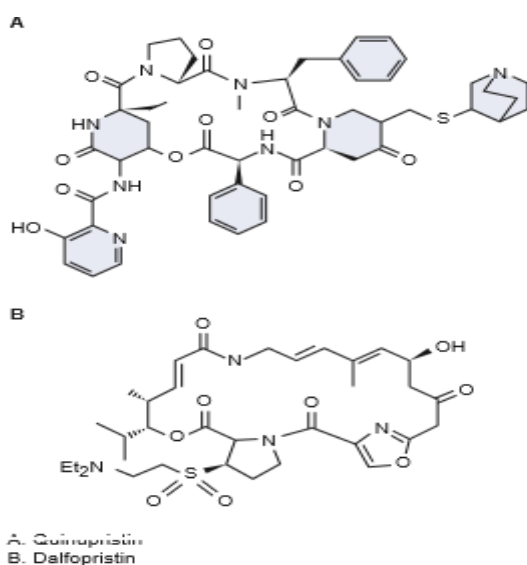
**Đọc thêm**

Falagas ME, Gorbach SL. Clindamycin and metronidazole. Med Clin North Am. 1995;79:845–867. Fass RJ, Scholand JF, Hodges GR, et al. Clindamycin in the treatment of serious anaerobic infections. Ann Intern Med. 1973;78:853–859. Russell NE, Pachorek RE. Clindamycin in the treatment of streptococcal and staphylococcal toxic shock syndromes. Ann Pharmacother. 2000;34:936–939. Sutter VL. In vitro susceptibility of anaerobes: comparison of clindamycin and other antimicrobial agents. J Infect Dis. 1977;135(suppl):S7–S12.

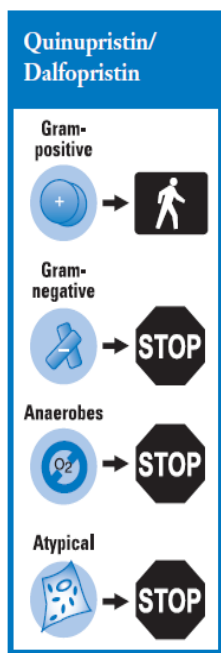
### Nhóm Streptogramin

Trong vài thập kỷ qua, chúng ta đã phát hiện ra rằng phối hợp một số thuốc kháng sinh đã tăng tác dụng hiệp đồng để diệt khuẩn. Tuy nhiên, không bất ngờ khi chính vi khuẩn cũng đã tự phát hiện ra điều này trước cả chúng ta. *Streptomyces. spp* tự nhiên tiết ra cặp kháng sinh thuộc nhóm streptogramin kết hợp với nhau để tiêu diệt vi khuẩn khác. Thật khó khăn để nói các streptogramin là kháng sinh cũ hay mới. Chúng được phân lập năm 1953, nhưng mãi đến năm 1968, các thuốc đầu tiên của nhóm này, **pristinamycin**, mới đã được bán trên thị trường ở châu Âu và phải đến năm 1999, một cặp nhóm này, **quinupristin / dalfopristin**, mới có mặt tại Hoa Kỳ. Hiện nay, **quinupristin / dalfopristin** ở dạng tiêm tĩnh mạch là streptogramin duy nhất có bán ở Hoa Kỳ.

Nhóm Streptogramin bao gồm hai hợp chất macrocyclic khác nhau (Hình. 6-9), mỗi hợp chất liên kết với tiểu đơn vị 50S của ribosom vi khuẩn để ức chế tổng hợp protein. Trong khi đó, mỗi hợp chất độc lập có hoạt tính chống vi khuẩn trung bình, khi phối hợp cả hai thì tác dụng này mạnh lên nhiều. Tác dụng hiệp lực này được giải thích bởi thực tế là mỗi hợp chất riêng lẻ ức chế một bước khác nhau trong quá trình kéo dài protein và dalfopristin gây ra sự thay đổi về hình dạng trong ribosome làm tăng cường liên kết của quinupristin. Đề kháng streptogramin xảy ra bởi ba cơ chế: sự biến đổi của các tiểu đơn vị 50S ribosome ngăn cản gắn streptogramin, bất hoạt streptogramin bởi enzyme, và sản xuất bơm tống thuốc. Bởi vì quinupristin và dalfopristin gắn vào cùng một vùng của các ribosome như các macrolides và clindamycin, cơ chế đề kháng đầu tiên kể trên đôi khi dẫn đến sự đề kháng chéo giữa ba thuốc này. Quinupristin / dalfopristin có tác dụng chống lại vi khuẩn Gram dương hiếu khí, kể cả tụ cầu kháng methicillin, *S. pneumoniae* kháng penicilin, và một số enterococci kháng vancomycin (Bảng 6-13). Hầu hết các vi khuẩn Gram dương hiếu khí khác cũng nhạy cảm. Mặc dù quinupristin / dalfopristin có tác dụng in vitro chống lại một số vi khuẩn gram âm hiếu khí và một số vi khuẩn kỵ khí, hiệu quả lâm sàng của nó trong điều trị các bệnh nhiễm khuẩn hiện nay chưa rõ ràng, và không nên được sử dụng cho những mục đích này.



Hình 6-9: Cấu trúc của quinupristin/dalfopristin



**Table 6-13**

**Antimicrobial Activity of Quinupristin/  
Dalfopristin**

Gram-positive bacteria	<i>Streptococcus pyogenes</i> Viridans group streptococci <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Some enterococci
------------------------	---

**Độc tính**

Các tác dụng phụ liên quan tại vị trí truyền thuốc là rất phổ biến khi quinupristin / dalfopristin được dùng thông qua một ống thông tĩnh mạch ngoại biên. Chúng bao gồm đau, nhiễm khuẩn, và viêm tắc tĩnh mạch. Vì lý do này, thuốc này được khuyến khích dùng thông qua một ống thông tĩnh mạch trung tâm. Đau khớp, đau cơ, và tăng bilirubin máu cũng phổ biến. Quinupristin / dalfopristin ức chế cytochrome P-450 và do đó có thể ảnh hưởng đến nồng độ của các thuốc khác.

Quinupristin / dalfopristin có hoạt tính chống tụ cầu, liên cầu, và một số vi khuẩn ruột kháng thuốc cao. Tuy nhiên kèm với một số tác dụng phụ.

**Ghi nhớ**

Quinupristin/dalfopristin có tác dụng trị *Enterococcus faecium* nhưng không có tác dụng trị *Enterococcus faecalis*. *E. faecalis* có bơm tổng kháng sinh ra khỏi vi khuẩn một cách tích cực.

**Câu hỏi**

24. Nhóm Streptogramin gồm các kháng sinh.../.... làm việc hợp đồng hiệp lực với nhau.
25. Quinupristin/dalfopristin có tác dụng tốt trị vi khuẩn...hiếu khí.
26. Độ mạnh của quinupristin/dalfopristin là trên vi khuẩn staphylococci kháng..., *Streptococcus pneumoniae* kháng..., and một số enterococci kháng....

**Đọc thêm**

Allington DR, Rivey MP. Quinupristin/dalfopristin: a therapeutic review. Clin Ther. 2001;23:24–44. Bouanchaud DH. In-vitro and in-vivo antibacterial activity of quinupristin/dalfopristin. J Antimicrob Chemother. 1997;39(suppl A):15–21. Cocito C, Di Giambattista M, Nyssen E, et al. Inhibition of protein synthesis by streptogramins and related antibiotics. J Antimicrob Chemother. 1997;39(suppl A):7–13.

### Linezolid

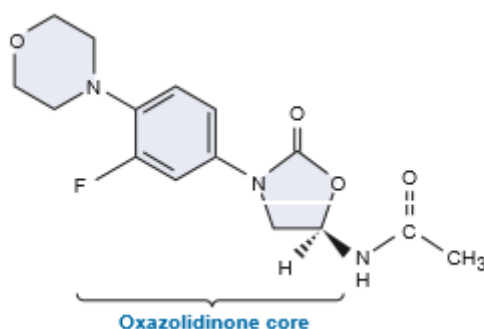
Linezolid là thuốc gần đây đã được phê duyệt thuốc nhỏ kháng sinh oxazolidinone. Không giống như nhiều loại thuốc thảo luận cho đến thời điểm này, đã được phân lập từ vi khuẩn hoặc nấm, nhóm oxazolidinone là những hợp chất tổng hợp. Cấu trúc linezolid gồm có một lõi oxazolidinone đã được biến đổi tại một số vị trí (Hình. 6-10). Bằng cách liên kết các tiểu đơn vị 50S của ribosom vi khuẩn, nó ngăn chặn quá trình liên kết của các tiểu đơn vị này với tiểu đơn vị 30S, nhằm làm mất sự lắp ráp ribosome. Nó cũng ức chế tổng hợp protein bằng cách ngăn chặn sự hình thành của các peptit đầu tiên của peptide mới. Mặc dù linezolid là một thuốc mới không được tìm thấy trong tự nhiên và cấu trúc của nó độc nhất trong số các tác nhân kháng khuẩn, đề kháng đã được phát hiện. Đó là hậu quả của đột biến gen mã hóa amino acid một phần của ribosome. Điều thú vị là, một số trực khuẩn gram âm hiếu khí như *Escherichia coli* là kháng tự nhiên với linezolid vì chúng sản xuất bom tổng thuốc hoạt động chống lại hợp chất này.

Linezolid có tác dụng tuyệt vời chống lại hầu hết các vi khuẩn Gram dương hiếu khí, bao gồm cả tụ cầu kháng methicillin, *S. pneumonia* kháng penicillin, và enterococci kháng vancomycin (Bảng 6-14). Nó cũng có tác dụng in vitro chống lại một số vi khuẩn gram âm hiếu khí, vi khuẩn kỵ khí và vi khuẩn không điển hình, nhưng hiện không được sử dụng để điều trị các nhiễm khuẩn do các vi sinh vật này. Linezolid có sẵn ở dạng uống và tiêm tĩnh mạch và đạt nồng độ cao trong huyết thanh tương tự khi dùng cả 2 dạng này.

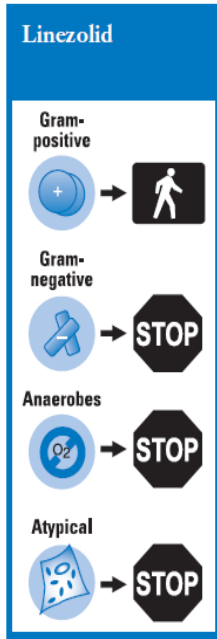
### Độc tính

Linezolid nói chung được dung nạp tốt. Giống như hầu hết các loại thuốc kháng sinh, nó gây ra các triệu chứng trên tiêu hóa như buồn nôn, nôn mửa và tiêu chảy. Giảm tiểu cầu, thiếu máu, giảm bạch cầu xảy ra khá thường xuyên nhưng có thể hồi phục. Linezolid không nên dùng với các thuốc ức chế monoamine oxidase (MAO). Sử dụng thận trọng với các thuốc ức chế thụ thể serotonin vì sự kết hợp này có thể dẫn đến hội chứng serotonin, bao gồm sốt, kích động, thay đổi trạng thái tâm thần, và run.

Linezolid là một sự bổ sung quan trọng vào danh sách kháng sinh của chúng ta. Thuốc này có tác dụng tuyệt vời chống lại các vi khuẩn Gram dương hiếu khí, trong đó có nhiều chủng đề kháng với các kháng sinh khác.



Hình 6-10. Cấu trúc của linezolid



**Table 6-14**

**Antimicrobial Activity of Linezolid**

Gram-positive bacteria

*Streptococcus pyogenes*  
 Viridans group streptococci  
*Streptococcus pneumoniae*  
 Staphylococci  
 Enterococci

**Câu hỏi**

27. Linezolid có tác dụng tốt trên vi khuẩn gram dương đề kháng như staphylococci kháng....và enterococci kháng....

28. Thuốc này gắn với...vi khuẩn và ức chế tổng hợp protein.

29. Một lợi thế của linezolid là đạt nồng độ trong huyết thanh tương tự nhau dù dùng đường....hay đường.....

**Đọc thêm**

Hamel JC, Stapert D, Moerman JK, et al. Linezolid, critical characteristics. *Infection*. 2000;28:60–64. Moellering RC. Linezolid: the first oxazolidinone antimicrobial. *Ann Intern Med*. 2003;138:135–142. Swaney SM, Aoki H, Ganoza MC, et al. The oxazolidinone linezolid inhibits initiation of protein synthesis in bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42:3251–3255.

### Nitrofurantoin

Nitrofurantoin là một loại thuốc cũ, lần đầu đưa ra thị trường vào năm 1953. Nó thuộc nhóm các hợp chất được gọi là nitrofuran (Hình. 6-11). Bởi vì nitrofurantoin chỉ đạt nồng độ thấp trong máu nhưng được tập trung trong nước tiểu, nó được sử dụng hầu như để điều trị viêm bàng quang cấp tính. Nó không được khuyến cáo cho viêm bể thận vì các bệnh nhiễm khuẩn này thường liên quan gây nhiễm khuẩn huyết. Cơ chế tác dụng của nitrofurantoin vẫn kém đặc trưng nhưng nó có thể liên kết ribosome và ức chế dịch mã. Điều này có thể ảnh hưởng xấu đến quá trình chuyển hóa carbohydrate trong vi khuẩn. Nitrofurantoin có hoạt tính chống lại nhiều loài sinh vật thường gây ra nhiễm khuẩn đường tiết niệu, bao gồm cả vi khuẩn gram âm hiếu khí (trừ *Proteus spp.* và *P. aeruginosa*) và vi khuẩn Gram dương hiếu khí, chẳng hạn như vi khuẩn ruột và *Staphylococcus saprophyticus* (Bảng 6-15). Đề kháng với thuốc này là hiếm gặp. Nitrofurantoin chỉ có sẵn dạng uống.

### Độc tính

Sử dụng Nitrofurantoin liên quan với một số phản ứng bất lợi, bao gồm buồn nôn, nôn, phát ban, phản ứng quá mẫn ở phổi và viêm phổi kẽ, viêm gan, thiếu máu tan máu, và thần kinh ngoại biên.

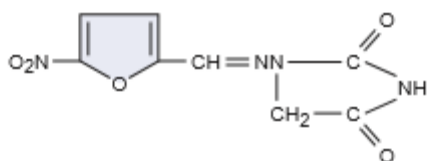
Nitrofurantoin là một "ngách" kháng sinh với hoạt động tuyệt vời chống lại nhiều loại vi khuẩn thường gây viêm bàng quang cấp tính. Nó không đạt được mức tác dụng trị liệu trong các mô cơ thể bên ngoài đường tiết niệu và không nên sử dụng để điều trị các loại bệnh nhiễm trùng khác.

### Câu hỏi

30. Nitrofurantoin có tác dụng tốt trị nhiều vi khuẩn...hiếu khí và vi khuẩn...thường gây viêm bàng quang cấp.

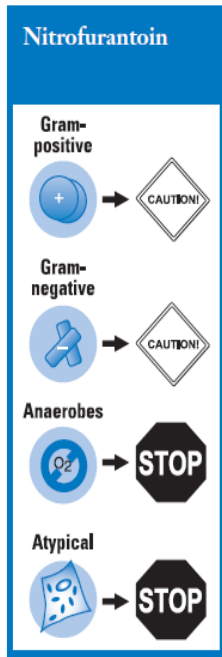
31. Nitrofurantoin không đạt nồng độ cao trong ...và vì vậy không nên dùng để trị các bệnh nhiễm khuẩn hệ thống hoặc viêm bể thận.

32. Dù hàng thập kỉ sử dụng, rất ít...với nitrofurantoin xuất hiện.



Hình 6-11. Cấu trúc của nitrofurantoin





**Table 6-15** Antimicrobial Activity of Nitrofurantoin\*

Gram-positive bacteria	<i>Staphylococcus saprophyticus</i> Enterococci
Gram-negative bacteria	Most Enterobacteriaceae

\*Only in context of acute cystitis.

### Đọc thêm

Cunha BA. Nitrofurantoin: an update. *Obstet Gynecol Surv.* 1989;44:399–406.  
 Cunha BA. New uses for older antibiotics: nitrofurantoin, amikacin, colistin, polymyxin B, doxycycline, and minocycline revisited. *Med Clin North Am.* 2006;90:1089–1107. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010:515–520.

## **Chương 7: Kháng sinh tác động tới ADN và sự sao chép**

*Ngô Hồng Quân, sinh viên DHYD Hải Phòng*

Trong trận chiến giữa các vi khuẩn xâm lược và sự đáp ứng của hệ miễn dịch con người, ưu thế về số lượng thường xuyên là yếu tố quyết định. Vi khuẩn có lợi thế trong vấn đề này do chúng có khả năng phân chia nhanh; về một ý nghĩa nào đó, chúng có thể tự tiếp tục tiếp viện qua sự sao chép nhanh chóng. Một số kháng sinh ngăn chặn sự tiếp viện này bằng cách ức chế DNA sao chép của vi khuẩn và theo đó nhân rộng lên vi khuẩn. Trong các điều sau đây, chúng ta sẽ thảo luận về các tác nhân kháng khuẩn một cách chi tiết.

### **Nhóm thuốc Sulfa**

Các thuốc Sulfa có từ rất lâu đời và sử dụng lại vào đầu thế kỉ 20. Như thế, thế hệ kháng sinh này sử dụng trước cả các nhóm penicillin. Trong phần này, chúng ta sẽ thảo luận hai thuốc của nhóm thuốc này vẫn được sử dụng rộng rãi: trimethoprim-sulfamethoxazole and dapsone (Table 7-1). Thuốc thứ 3, sulfi soxazole, được sử dụng kết hợp với erythromycin để chữa viêm tai giữa ở trẻ em. Như cái tên của nó đã gợi ý, trimethoprim-sulfamethoxazole thực ra là sự kết hợp của 2 tác nhân kháng khuẩn: trimethoprim và sulfamethoxazole. Trimethoprim không thuộc nhóm sulfa nhưng cơ chế tác dụng giống với các thuốc nhóm này. Không lâu đời như nhóm sulfa nhưng dù sao các vết tích về nguồn gốc từ năm 1950 – 1960. Các đột phá trong sự phát triển của trimethoprim-sulfamethoxazole, tuy nhiên, chỉ đến năm 1968 phát hiện ra rằng hai chất kết hợp gây ra hiệu lực mạnh. Trong 30 năm qua, trimethoprim-sulfamethoxazole đã được sử dụng để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn khác nhau.

Trimethoprim-sulfamethoxazole ức chế sự phát triển của vi khuẩn bằng cách ngăn chặn sự tổng hợp của tetrahydrofolate (**THF**), trạng thái hoạt động của acid folic. **THF** là một yếu tố cần thiết cho con đường chuyển hóa tạo nên các deoxynucleotid, cần thiết cho cấu trúc AND(Fig.7-1). Sulfamethoxazole có cấu trúc tương tự para- aminobenzoate (PABA) và do đó cạnh tranh ức chế enzyme dihydropteroate synthase, cái enzym này kết hợp với PABA vào quá trình tổng hợp **THF**(Figs. 7-1 and 7-3). Trimethoprim, mặt khác có cấu trúc tương tự dihydrofolate do đó ức chế dihydrofolate reductase, enzym cần thiết cho sự chuyển của dihydrofolate thành **THF** (Figs. 7-1 và 7-3). Như vậy, hai kháng sinh ức chế hai bước riêng biệt trong quá trình tổng hợp, và theo cách đó ngăn chặn các sản phẩm kết hợp cần thiết cho sự phát triển của vi khuẩn trong khi giảm xác suất vi khuẩn kháng thuốc phát triển. Tuy nhiên, sự nổi lên của các chủng kháng thuốc đã hạn chế việc sử dụng trimethoprim-sulfamethoxazole. Vi khuẩn trở nên kháng với cả 2 yếu tố bằng cách sản xuất ra các enzym đích biến đổi không bị ức chế bởi kháng sinh hay sự thay đổi tính thấm ngăn chặn sự tích tụ của kháng sinh bên trong vi khuẩn. Một số chủng sản xuất thừa PABA, đạt đến ngưỡng nồng độ có khả năng cạnh tranh thành công với sulfamethoxazole cho dihydropteroate synthase, dẫn đến kháng sulfamethoxazole.

Trimethoprim-sulfamethoxazole hoạt động chống lại một phạm vi rộng các vi khuẩn Gram dương và âm ưa khí (Table 7-2). Tuy nhiên, việc sử dụng rộng rãi trong một thời gian dài, nhiều chủng đã nhạy cảm nay đề kháng. Nhiều liên cầu và tụ cầu vẫn nhạy cảm với sự

kết hợp thuốc này. Một số dòng của Enterobacteriaceae như *Escherichia coli*, *S. almonella* spp., và *Shigella* spp., cũng nhạy cảm, cũng như một số chủng của *Haemophilus influenzae*. Vi khuẩn kỵ khí và ưa khí có xu hướng kháng với trimethoprim-sulfamethoxazole. Tác nhân này có trong cả dạng uống và dạng tiêm. Khi dùng đường uống, cả hai thuốc hấp thu tốt, và nồng độ thuốc trong huyết thanh tương đương với đường tiêm tĩnh mạch. Dapsone là loại thuốc sulfa đứng thứ hai về sử dụng phổ biến. Cấu trúc của nó liên quan đến sulfamethoxazole (Fig. 7-4) và nó có cùng cơ chế tác dụng. Tuy nhiên phổ tác dụng của nó khá là khác biệt. Sử dụng Dapsone như là một yếu tố kháng khuẩn được giới hạn để điều trị bệnh phong, do vi khuẩn *Mycobacterium leprae* (Table 7-2).

### Lịch sử

Thuốc sulfa là những thuốc kháng khuẩn đầu tiên ở Mỹ. Năm 1935, sulfachryoidine đã được sử dụng để chữa cho bé gái 10 tuổi bị viêm màng não do *Haemophilus influenzae*. Cha của bệnh nhân là một nhà vật lý, đã nghe được rằng sử dụng thuốc sulfa ở Đức được sử dụng để điều trị thành công các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn. Vì thế ông tự hỏi một số sulfachryoidine có thể điều trị cho con gái mình. Điều này đã được thực hiện nhưng thất bại và cô con gái chết.

- Việc sử dụng kháng sinh đầu tiên ở Mỹ- *Am J Dis* 1974; 128: 207-211.

### Độc tính

Bởi vì các tế bào người không tổng hợp được acid folic, do thiếu dihydropteroate synthetase, đích của sulfamethasone. Tế bào người chứa dihydrofolate reductase, để tái chế **THF** thành dihydrofolate, nhưng trimethoprim hoạt động ức chế enzym của vi khuẩn gấp 50k – 100k lần so với enzym của người. Vì vậy, người ta hi vọng rằng trimethoprim-sulfamethoxazole sẽ ít độc, nhưng không phải. kèm theo các tác dụng đường tiêu hóa như sốt, phát ban (bao gồm hội chứng Steve and Johnson), giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, viêm gan và tăng kali máu. Vì những lí do không rõ ràng, các cá nhân nhiễm HIV dễ dàng bị ngộ độc trimethoprim-sulfamethoxazole. Dapsone gây ra các tác dụng phụ tương tự, thêm vào đó, nó còn liên quan đến bệnh tan huyết và methemoglobinemia. Các thuốc sulfa là các kháng sinh lâu đời mà vẫn được sử dụng phổ biến ngày hôm nay. Trimethoprim-sulfamethoxazole được sử dụng để điều trị các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn ưa khí Gram dương và âm. Dapsone là một lựa chọn cho bệnh phong.

### Kết luận

Một số vi khuẩn, như các tế bào người, có khả năng chiếm acid folic từ môi trường và không cần phải tổng hợp yếu tố này. Ví dụ, enterococci bị ức chế bởi trimethoprim-sulfamethoxazole ở mức độ trung bình trong phòng thí nghiệm không chứa acid folic. Tuy nhiên, trimethoprim-sulfamethoxazole không hiệu quả trong điều trị nhiễm khuẩn đường ruột bởi vì các vi khuẩn này có thể sử dụng acid folic trong cơ thể con người.

Table 7-1 Sulfa Drugs	
Parenteral Agents	Oral Agents
Trimethoprim-sulfamethoxazole	Trimethoprim-sulfamethoxazole
	Dapsone
	Sulfisoxazole (with erythromycin)

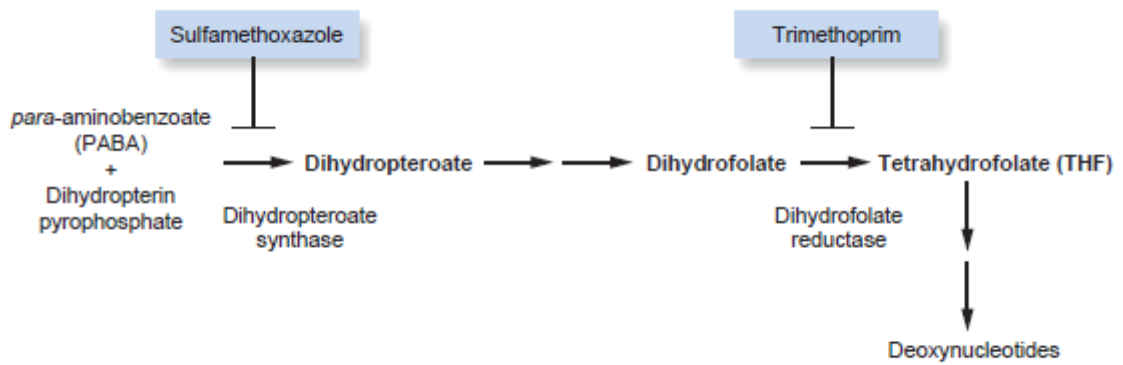


FIGURE 7-1. Inhibition of tetrahydrofolate synthesis by trimethoprim-sulfamethoxazole.

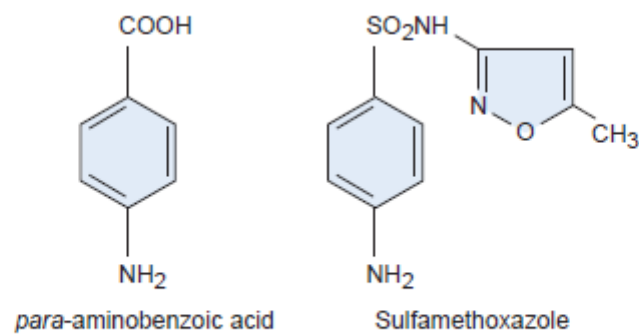


FIGURE 7-2. The structure of sulfamethoxazole is similar to that of *para*-aminobenzoic acid.

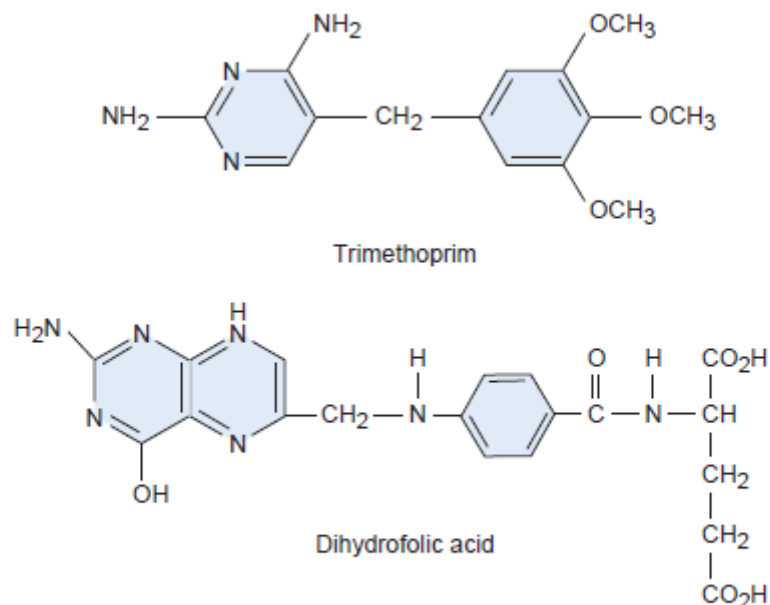


FIGURE 7-3. The structure of trimethoprim is similar to that of dihydrofolic acid.

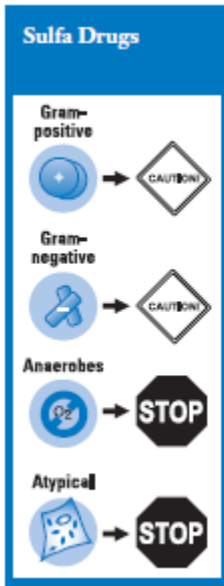
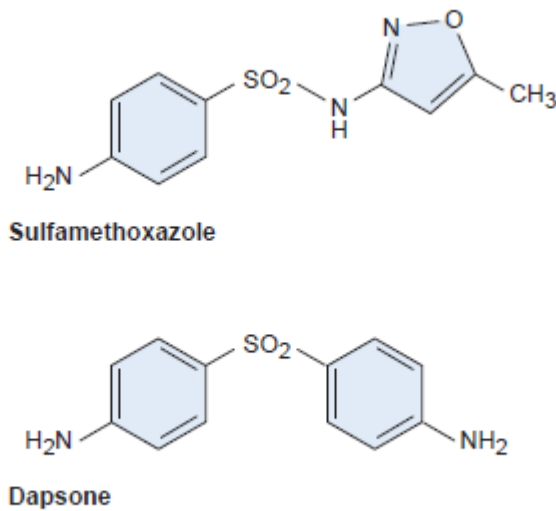


Table 7-2 Antimicrobial Activity of Sulfa Drugs	
<b>Trimethoprim-sulfamethoxazole</b>	
Gram-positive bacteria	Some <i>Streptococcus pneumoniae</i> Some staphylococci <i>Listeria monocytogenes</i>
Gram-negative bacteria	Some <i>Haemophilus influenzae</i> Some Enterobacteriaceae
<b>Dapsone</b>	<i>Mycobacterium leprae</i>



**FIGURE 7-4.** Comparison of the structures of sulfamethoxazole and dapsone.

**Câu hỏi**

1. Trimethoprim và sulfamethoxazole là các kháng sinh có cấu trúc không liên quan và cùng ức chế sự tổng hợp của .....
2. Sự kết hợp của các kháng sinh có hoạt động chống lại vi khuẩn ưa khí ..... và .....
3. Các cá nhân bị bệnh ..... dễ dàng bị mắc các độc tính của trimethoprim-sulfamethoxazole
4. Chất kháng khuẩn đầu tiên Dapsone được sử dụng để điều trị .....

**ADDITIONAL READINGS**

Burchall JJ. Mechanism of action of trimethoprim-sulfamethoxazole. II. J Infect Dis. 1973;128 (suppl):437–441.

Huovinen P. Increases in rates of resistance to trimethoprim. *Clin Infect Dis.* 1997;24(suppl 1):

S63–S66.

Masters PA, O'Bryan TA, Zurlo J, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole revisited. *Arch Intern Med.*

2003;163:402–410.

Meyers WM. Leprosy. *Dermatol Clin.* 1992;10:73–96.

## Quinolones

Nhóm quinolone, như penicillin, đều được may mắn phát hiện ra. Việc khám phá ra thể hệ kháng khuẩn này có thể bắt nguồn từ việc quan sát thấy một sản phẩm phụ trong quá trình tổng hợp chloroquine, một hợp chất chống sốt rét, có tác dụng kém với vi khuẩn Gram âm. Các sự thay đổi tiếp theo của hợp chất này dẫn đến các yếu tố với hiệu lực chống lại vi khuẩn ưa khí Gram âm và dương, thậm chí cả một số vi khuẩn kỵ khí. Phổ tác dụng rộng, khả năng hấp thụ cao khi dùng đường uống, và những độc tính thấp là những nguyên nhân nhóm quinolon trở thành một trong những kháng sinh được sử dụng phổ biến nhất hiện nay. Trong số các quinolon, ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin, moxifloxacin và gemifloxacin được sử dụng nhiều nhất (bảng 7-3). Tất cả các quinolon thương mại đều có cấu trúc vòng đôi (hình 7-5). Trong thay đổi của chính cấu trúc này, ta phát hiện ra nếu thêm vào fluorine thì sẽ tăng cường hiệu lực vì thế tất cả các quinolon sử dụng ngày nay đều được tích hợp thêm fluorine. Vì lý do này, những thuốc ngày nay được gọi là fluoroquinolon để phân biệt với các nhóm cũ hơn như acid nalidixic (không có fluorine). Nhóm quinolon hoạt động bằng cách ức chế hai enzym topoisomerase, là enzym của vi khuẩn điều chỉnh vòng xoắn của vi khuẩn. Các topoisomerase này gọi là DNA-gyrase và topoisomerase IV. Nhóm quinolon ổn định sự phức tạp của cấu trúc giữa topoisomerase và DNA ở giai đoạn DNA đứt vỡ nhưng trước khi tái thắt lại, kết quả hàng đồng các mảnh vỡ kép bị vỡ trong nhiễm sắc thể. Những mảnh vỡ này bắt giữ các thiết bị sao chép DNA, dẫn đến sự ức chế tổng hợp DNA và làm chết vi khuẩn.

Sự đề kháng với quinolon là kết quả từ các đột biến tự phát xuất hiện trong các khu vực cụ thể do các gen mã hóa DNA gyrase và topoisomerase IV. Không may, một đột biến duy nhất trong các gen là đủ để giảm khả năng nhạy cảm với quinolon. Vi khuẩn với một đột biến như vậy sống sót tốt hơn khi gặp quinolon, vì vậy đột biến thứ hai xuất hiện làm tăng khả năng kháng quinolon. Cuối cùng, vi khuẩn với những đột biến gen trong cả DNA gyrase và topoisomerase xuất hiện, vì vậy có khả năng kháng thuốc cao. Bởi vì một đột biến đơn độc có khả năng bắt đầu quá trình này, không ngạc nhiên khi dẫn đến kháng quinolon là yếu tố chính hạn chế sử dụng những thuốc này. Một cơ chế thứ hai của sự kháng khuẩn là sự hoạt động quá mức của bơm protein trong một số vi khuẩn. Bởi vì các bơm này

### Ciprofloxacin

Ciprofloxacin là một trong những fluoroquinolon lâu đời nhất vẫn thường xuyên được sử dụng. Như nhiều loại fluoroquinolon, nó có chứa một dẫn xuất piperazin tại chuỗi R1, giúp tăng cường hoạt động chống lại vi khuẩn Gram âm ưa khí (hình 7-6)(chú thích: bổ sung piperazine trong cấu trúc của penicillin cũng làm tăng cường khả năng chống lại vi khuẩn Gram âm). Nó có phần lớn hiệu lực của nhóm quinolon chống lại vi khuẩn Gram âm ưa khí và hiệu quả với *Pseudomonas aeruginosa*. Nó khá là cân bằng với sự hoạt động yếu của chúng trên vi khuẩn Gram dương. Ví dụ, ciprofloxacin không nên được sử dụng để điều trị bệnh nhiễm khuẩn nặng do *Streptococcus pneumoniae*. Ciprofloxacin cũng có tác dụng chống lại nhiều vi khuẩn điển hình và một số vi khuẩn mycobacterium

### Levofloxacin và ofloxacin

Về mặt cấu trúc, levofloxacin và ofloxacin gần giống nhau. Ofloxacin là một hỗn hợp racemic của chất đồng phân lập thể dạng hoạt động và không hoạt động, trong khi levofloxacin chỉ gồm dạng chất đồng phân lập thể hoạt động. Như vậy, hai thuốc này có cùng phổ tác dụng, nhưng levofloxacin thường có tác dụng mạnh hơn vì thế thường được sử

dụng hơn. Levofloxacin không mạnh so với ciprofloxacin chống lại vi khuẩn gram âm ưa khí nhưng vẫn hiệu quả chống lại các bệnh nhiễm trùng gây ra bởi các vi khuẩn bao gồm *P. aeruginosa*. Liên quan với ciprofloxacin, levofloxacin đã tăng cường khả năng chống lại vi khuẩn Gram dương ưa khí và có hiệu quả trong điều trị các bệnh truyền nhiễm nặng do *S. pneumoniae*, bao gồm những chủng kháng penicillin.

### MOXIFLOXACIN AND GEMIFLOXACIN

Những thuốc mới hơn, đặc biệt là gemifloxacin, đã tăng cường khả năng chống vi khuẩn *S. pneumoniae* (gồm cả các chủng kháng penicillin) và vi khuẩn không điển hình. Điều này không có lợi cho tác dụng trên vi khuẩn Gram âm ưa khí, đặc biệt là đối với *P. aeruginosa*. Moxifloxacin chứa một nhóm methoxy tại R2, làm tăng hiệu lực chống lại vi khuẩn kỵ khí.

### ĐỘC TÍNH

Bởi vì các gyrase và topoisomerase của người khá không tương đồng để tương ứng với enzym của vi khuẩn, quinolon nói chung là khá tốt. Tác dụng phụ thường gặp nhất là các triệu chứng tiêu hóa ở 5-10% bệnh nhân uống thuốc nhóm này. Các tác dụng phụ liên quan đến hệ thống thần kinh như đau đầu và chóng mặt xuất hiện khoảng 5% bệnh nhân, trong khi phát ban xuất hiện xấp xỉ 1-2%. Quinolon gây dị dạng sụn ở động vật, vì thế cần tránh sử dụng ở trẻ em dưới 18 tuổi và không sử dụng ở phụ nữ có thai. Đứt gân Achilles đã được báo cáo ở người cao tuổi. Quinolon có liên quan tới sự kéo dài khoảng QT trong điện tâm đồ. Do đó, các thuốc này có thể ảnh hưởng tới sự loạn nhịp tâm thất như là xoắn đỉnh, đặc biệt khi chúng được sử dụng cùng với các thuốc khác cũng kéo dài khoảng QT. Một số báo cáo cho rằng việc sử dụng quinolon trong quá trình tiến triển của *Clostridium difficile* thì có liên quan tới sự xuất hiện thường xuyên của bệnh tiêu chảy so với các kháng sinh khác. Quinolon là kháng sinh tương đối tốt, hiệu quả trong điều trị bệnh nhiễm trùng bởi vi khuẩn gram âm ưa khí, vi khuẩn không điển hình, và một số vi khuẩn Gram dương ưa khí và mycobacteria. Một số thuốc cũng có khả năng chống *P. aeruginosa*, vi khuẩn kỵ khí.

### Kết luận

Nói chung, nhóm quinolon có hoạt động tốt với *Streptococcus pneumoniae* và đặc biệt hiệu quả với các nhiễm trùng do các chủng kháng penicillin của chính vi khuẩn này. Tuy nhiên, ciprofloxacin nên được sử dụng thận trọng trong các nhiễm trùng nặng do *S. pneumoniae* bởi vì điều trị thất bại đã được báo cáo.

Table 7-3 The Quinolones	
Parenteral Agents	Oral Agents
Ciprofloxacin	Ciprofloxacin
Levofloxacin	Levofloxacin
Moxifloxacin	Moxifloxacin
	Gemifloxacin
	Ofloxacin



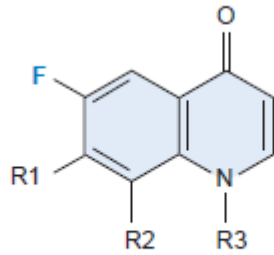


FIGURE 7-5. The core structure of the quinolones.

Quinolones	
Gram-positive 	
Gram-negative 	
Anaerobes 	
Atypical 	

Table 7-4 Antimicrobial Activity of the Quinolones	
Gram-positive bacteria	Some <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Viridans group streptococci <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Gram-negative bacteria	<i>Neisseria</i> spp. <i>Haemophilus influenzae</i> Many Enterobacteriaceae Some <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobic bacteria	Some <i>Clostridia</i> spp. Some <i>Bacteroides</i> spp.
Atypical bacteria	<i>Chlamydia</i> and <i>Chlamydophila</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Legionella</i> spp.
Mycobacteria	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium avium</i> complex <i>Mycobacterium leprae</i>



FIGURE 7-6. The R1 side chain of ciprofloxacin is a piperazine derivative, which enhances activity against aerobic gram-negative bacteria.

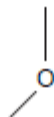


FIGURE 7-7. The R2 side chain of moxifloxacin is a methoxy group, which enhances activity against anaerobic bacteria.

**Câu hỏi**

4. nhóm fluoroquinolon được sử dụng hiệu quả nhất để điều trị bệnh truyền nhiễm do vi khuẩn ưa khí ....., mặc dù chúng cũng có khả năng chống lại vi khuẩn ưa khí ....., vi khuẩn không điển hình và mycobacteria.
5. Với fluoroquinolon, ..... hiệu quả nhất khi chống lại vi khuẩn *Pseudomonas Aeruginosa*
7. .... là kháng sinh nhóm quinolon hiệu quả nhất chống lại vi khuẩn kỵ khí.
8. Nhóm kháng sinh quinolon tác dụng lên vi khuẩn ..... và ..... dẫn đến sự đứt đoạn trong nhiễm sắc thể của vi khuẩn.
9. nhóm Fluoroquinolon nên được dùng cho trẻ em một cách thận trọng vì những lo ngại về thương tổn tới .....

**METRONIDAZOL**

Metronidazol, 5- nitroimidazole, được phát hiện vào những năm 1950. Nó tiếp tục là kháng sinh quan trọng và thường xuyên được sử dụng để điều trị các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn kỵ khí.

Metronidazol là một phân tử nhỏ có thể khuếch tán thụ động vào vi khuẩn. Một thành phần quan trọng của cấu trúc là nhóm nitro mở rộng từ 5 vòng chính. Nhóm này phải bị oxy hóa (tức là nhận thêm electron) để metronidazol hoạt động. Như là một phần của bộ máy trao đổi chất, vi khuẩn kỵ khí có electron oxy hóa khử yếu, có khả năng thêm những electron vào nhóm nitro. Vi khuẩn kỵ khí rất ít protein bởi vì chúng không thích ứng sự có mặt của oxy, mà chính nó là chất nhận oxy rất mạnh. Vì lí do này, phổ tác dụng của metronidazol được giới hạn để chống lại các vi khuẩn kỵ khí và vi khuẩn ưa khí ở nồng độ thấp. Khi bị oxy hóa, nhóm nitro được cho là hình thành các gốc tự do dẫn đến phá vỡ các phân tử DNA và làm vi khuẩn chết. Sự đề kháng với metronidazol khá hiếm khi xảy ra khi chống lại vi khuẩn kỵ khí. Khi điều này xảy ra, người ta cho rằng do kết quả từ sự sụt giảm protein vận chuyển electron để oxy hóa metronidazol. Sự phát triển đề kháng ở vi khuẩn ít ưa khí là phổ biến hơn, nhưng cơ chế chưa rõ ràng.

Metronidazol có hiệu quả chống lại hầu hết các vi khuẩn kỵ khí bao gồm cả *Bacteroides fragilis*, và phần lớn vi khuẩn kỵ khí gram dương, kể cả *Clostridium spp.* (Bảng 7-5). Đây là một trong những số ít kháng sinh có hoạt tính chống *C. difficile* và là lựa chọn để điều trị bệnh nhiễm trùng bởi vi khuẩn này. Vi khuẩn ít ưa khí (tức là tăng trưởng tối ưu ở nồng độ oxy thấp) vi khuẩn *H.Pylori* cũng thường nhạy cảm. Cả đường uống và tiêm tĩnh mạch của metronidazol đều được sử dụng. Đường uống thì hấp thu tốt và nồng độ thuốc cũng tương đương với tiêm tĩnh mạch.

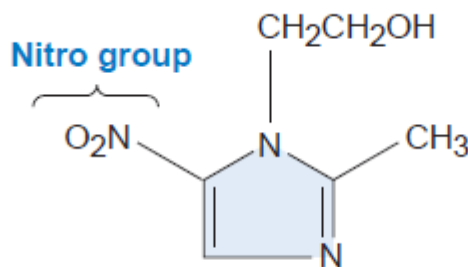
**ĐỘC TÍNH**

Metronidazol tương đối an toàn nhưng có một số độc tính như là buồn nôn và khó chịu vùng thượng vị. Nó cũng có thể gây ra mùi vị như kim loại và đóng cặn ở đầu lưỡi.

Thỉnh thoảng metronidazol gây ra triệu chứng thần kinh như đau đầu, chóng mặt, và bệnh thần kinh ngoại biên. Metronidazol có thể dẫn đến một phản ứng như disulfuram; tránh uống rượu khi dùng thuốc này. Metronidazol cực kỳ tốt khi chống lại vi khuẩn kỵ khí và hữu ích trong điều trị một số vi khuẩn ít ưa khí, như là H.pylori.

**LỊCH SỬ**

Metronidazole được phát hiện bởi vì các hoạt động của nó đối với sinh vật đơn bào. Tuy nhiên, một bệnh nhân đang được điều trị với metronidazole cho Trichomonas vaginalis viêm âm đạo, một sinh vật đơn bào nhiễm trùng, được ghi nhận đã đánh dấu sự cải thiện trong bệnh viêm lợi của mình, đó là gây ra bởi vi khuẩn kỵ khí. Điều này dẫn đến cuộc điều tra của metronidazole hoạt động chống lại các vi khuẩn kỵ khí.



**FIGURE 7-8.** The structure of metronidazole.

Metronidazole	
Gram-positive	STOP
Gram-negative	STOP
Anaerobes	Person icon
Atypical	STOP

Table 7-5 Antimicrobial Activity of Metronidazole	
Anaerobic bacteria	<i>Bacteroides fragilis</i> <i>Clostridium</i> spp. Most other anaerobes

**CÂU HỎI**

10. Metronidazol nhạy cảm cực tốt với hầu hết các vi khuẩn .....
11. Metronidazol nhạy cảm cực tốt với các vi khuẩn ....., như là H.pylori.
12. Vi khuẩn ưa khí không nhạy cảm với metronidazole bởi vì chúng không ..... nhóm nitro

## **Chương 8. Tác nhân kháng Mycobacterium**

*Dịch: DS. Nguyễn Quang Việt, Cựu sinh viên dược ĐH Dược HN*

*Hiệu đính: DS. Võ Thị Hà*

Giống như người dân ở các khu vực bị chiến tranh tàn phá kéo dài, người bệnh mắc bệnh lao có xu hướng ngày càng gây yếu, suy nhược và thậm chí tử vong do quá trình bệnh kéo dài. Lây nhiễm tiến triển chậm vì trực khuẩn gây bệnh phát triển khá chậm. Bởi vì nhiều thuốc kháng khuẩn chống lại quá trình phân chia chậm của vi khuẩn có hoạt tính thấp, trực khuẩn lao dễ có khả năng kháng thuốc kháng sinh. Kết quả là để điều trị các nhiễm khuẩn do mycobacteria gây ra đòi hỏi dùng phối hợp nhiều loại kháng sinh trong thời gian dài. Các chủng mycobacteria khác nhau gây các bệnh khác nhau, mỗi bệnh đòi hỏi phải có phác đồ điều trị riêng biệt. Trong chương này, chúng ta tập trung vào một số tác nhân sử dụng điều trị nhiễm khuẩn phổ biến gây ra bởi mycobacteria.

Trực khuẩn *Mycobacterium tuberculosis* gây bệnh lao. Phức hợp *Mycobacterium avium* là nhóm các vi khuẩn mycobacteria thường gây bệnh ở vật chủ bị suy giảm miễn dịch, đặc biệt ở những người bị nhiễm HIV. Vi khuẩn *Mycobacterium leprae* gây bệnh phong. Một danh sách dài mycobacteria khác thường gọi là các vi khuẩn mycobacteria không điển hình, cũng gây ra các bệnh khác nhau ở người. Các thuốc thường được sử dụng để điều trị nhiễm khuẩn mycobacteria gồm **isoniazid, rifampin, rifabutin, pyrazinamid, ethambutol, clarithromycin và azithromycin**. Các thuốc khác đôi khi sử dụng trong điều trị nhiễm khuẩn mycobacteria gồm amikacin, streptomycin, cycloserin, ethionamid, acid capreomycin *p*-aminosalicylic, clofazimin, dapson và các quinolon.

### **ISONIAZID**

Isoniazid có hoạt tính kháng khuẩn thấp với hầu hết các vi khuẩn nhưng có khả năng giết chết vi khuẩn *M. tuberculosis* nội bào và ngoại bào. Isoniazid được cho là ức chế enzym chủ yếu tham gia tổng hợp acid mycolic - thành phần quan trọng của màng tế bào vi khuẩn *M. tuberculosis*. Điều này có thể giải thích sự đặc hiệu của isoniazid đối với Mycobacteria bởi vì các vi khuẩn khác không tạo ra acid mycolic. Kháng thuốc xảy ra khi có đột biến ở gen mã hóa catalase-peroxidase cần thiết để chuyển đổi isoniazid thành dạng có hoạt tính.

Tương tự như vậy, các đột biến gen mã hóa các enzym đích cần thiết cho tổng hợp acid mycolic cũng gây kháng thuốc. Tác dụng phụ liên quan tới Isoniazid gồm: phát ban, sốt, độc tính trên gan và bệnh thần kinh ngoại biên. Uống dự phòng pyridoxin để ngăn ngừa bệnh thần kinh.

### **RIFAMPIN, RIFABUTIN VÀ RIFAPENTIN**

Không giống như isoniazid, các rifamycin có phổ hoạt tính kháng khuẩn rộng. Các thuốc này ức chế RNA polymerase của vi khuẩn, đã thảo luận chi tiết hơn trong phần “các Rifamycin”. Mycobacteria dễ dàng trở nên kháng các rifamycin khi chúng được sử dụng như đơn trị liệu. Kháng thuốc là do đột biến ở gen mã hóa RNA polymerase.

## **PYRAZINAMID**

Giống như isoniazid, pyrazinamid có đích tác dụng là một enzym cần thiết cho quá trình tổng hợp acid mycolic. Thuốc này chỉ giết mycobacteria ở pH acid. May mắn thay, *M. tuberculosis* nội bào nằm trong một thể thực bào có tính acid. Do đó, thuốc này có hoạt tính kháng lại vi khuẩn nội bào. Kháng thuốc do những đột biến ở gen mã hóa pyrazinamidase - một loại enzym cần thiết để chuyển đổi pyrazinamid thành dạng có hoạt tính. Các tác dụng có hại bao gồm độc tính với gan và tăng nồng độ acid uric trong huyết thanh có thể dẫn đến bệnh gút.

## **ETHAMBUTOL**

Ethambutol nhắm đến một enzym tham gia vào quá trình tổng hợp vách tế bào trực khuẩn lao. Các đột biến ở gen mã hóa enzym này dẫn đến kháng thuốc. Độc tính chính của thuốc là gây viêm dây thần kinh thị giác, có thể dẫn đến giảm thị lực và mù màu (đỏ-xanh).

## **CLARITHROMYCIN VÀ AZITHROMYCIN**

Clarithromycin và azithromycin ngăn chặn quá trình dịch mã để tạo protein bằng cách nhắm vào các ribosome của nhiều loại vi khuẩn khác nhau, bao gồm cả một số vi khuẩn mycobacteria. Các tác nhân này đã được thảo luận chi tiết hơn trong phần các “Macrolid”.

Một số kháng sinh có hoạt tính kháng khuẩn với các mycobacteria. Một số thuốc trong nhóm này như isoniazid được sử dụng đặc hiệu để điều trị nhiễm khuẩn mycobacteria, trong khi các tác nhân khác chẳng hạn như rifampin, biểu thị phổ hoạt tính kháng khuẩn rộng với nhiều chủng vi khuẩn. Bởi vì mycobacteria có xu hướng kháng đối với các thuốc kháng khuẩn và rất khó loại trừ, phác đồ điều trị thường gồm nhiều thuốc và phải kéo dài nhiều tháng. Độc tính là vấn đề và phải theo dõi cẩn thận trong thời gian dài với các thuốc được được chỉ định.

## **CÂU HỎI**

1. Nhiễm khuẩn mycobacteria thường được điều trị với ----- thuốc trong ----- thời gian dài.

2.....,.....,..... và ----- là những tác nhân hàng đầu để điều trị *Mycobacterium tuberculosis*.

3. Isoniazid, rifampin và pyrazinamide tất cả có thể gây ra -----

## **ĐỌC THÊM**

Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *AmJRespir Crit Care Med*. 2003;167:603-662.

Di Perri G, Bonora S. Which agents should we use for the treatment of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*? *J Antimicrob Chemother*. 2004;54:593-602.

Petri WA Jr. Drugs used in the chemotherapy of tuberculosis, *Mycobacterium avium* complex disease, and leprosy. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman and

Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2006:1203-1224.

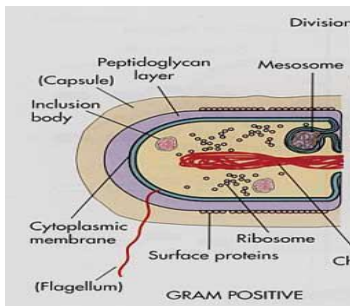
Vilcheze C, Wang F, Arai M, et al. Transfer of a point mutation in Mycobacterium tuberculosis inhA resolves the target of isoniazid. Nature Med. 2006;12:1027-1029

## Chương 9: Tổng hợp ngắn về các kháng sinh

Th.S-DS Trương Lê Thùy Nguyên

Thực tế là có nhiều loại kháng sinh để điều trị một tình trạng nhiễm khuẩn. vì thế việc nhóm các kháng sinh này lại dựa trên phổ kháng khuẩn là điều cần thiết để quản lý kháng sinh.

### 1. Tác nhân gây bệnh là vi khuẩn Gr (+) hiếu khí.



#### Nhóm kháng sinh có hoạt tính kháng khuẩn mạnh:

1. Nhóm Aminopenicillin + ức chế  $\beta$ -lactamase
2. Nhóm Các Penicillin phổ rộng + ức chế  $\beta$ -lactamase
3. Nhóm Carbapenem
4. Nhóm Glycopeptid
5. Nhóm Streptogramin
6. Linezolid
7. Daptomycin

#### Nhóm kháng sinh có hoạt tính kháng khuẩn trung bình

1. Nhóm penicillin tự nhiên
2. Nhóm penicillin kháng staphylococcus
3. Nhóm aminopenicillin
4. Nhóm penicillin phổ rộng
5. Nhóm cephalosporin
6. Nhóm rifamycin
7. Nhóm aminoglycoside
8. Nhóm macrolid
9. Nhóm tetracyclin
10. Clindamycin
11. Nhóm sulfapicin
12. Nhóm quinolon

**Hình 1.** Kháng sinh điều trị nhiễm khuẩn do vk gram(+) hiếu khí

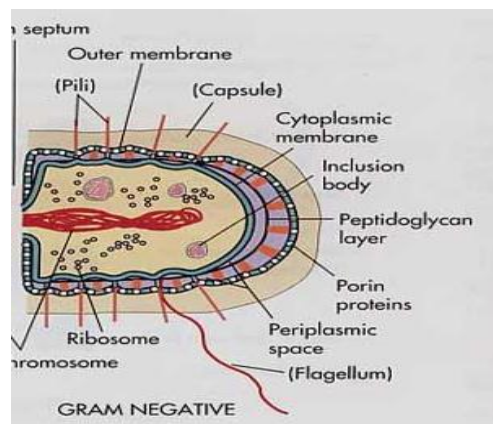
Những kháng sinh có hoạt tính kháng khuẩn mạnh trên vi khuẩn Gr(+) bao gồm  $\beta$ -lactam/  $\beta$ -lactamase, carbapenem, glycopeptide, streptogramin, linezolid, and daptomycin. Trong điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm, lựa chọn nhóm kháng sinh này là tối ưu, có hoạt tính kháng khuẩn

mạnh. Tuy nhiên, phải nhớ rằng, ngay cả nhóm kháng sinh này cũng không phải là hoàn hảo, mỗi loại sẽ có các nhược điểm riêng, ví dụ như Carbapenem hay  $\beta$ -lactam/  $\beta$ -lactamase không có hoạt tính kháng khuẩn trên *Staphylococcus aureus* kháng Methicillin. Cũng như Vancomycin thì không hiệu quả trên enterococci kháng Vancomycin, hay các kháng sinh họ Streptogramin như Quinupristin, Dalfopristin không có hoạt tính kháng khuẩn trên *Enterococcus faecalis*.  
 Đã có báo cáo về sự đề kháng của các vi khuẩn Gr (+) đối với linezolid và daptomycin. Vì thế đừng quên kiểm tra tính nhạy cảm của vi khuẩn đối với kháng sinh và thay đổi phác đồ điều trị theo kháng sinh đồ hợp lý.

Có nhiều kháng sinh có hoạt tính kháng khuẩn trung bình các trên vi khuẩn Gr (+) \_ hình 1, các kháng sinh có chỉ có hoạt tính trên một số chủng vi khuẩn Gr (+), còn các chủng còn lại thì không. Do đó các nhóm kháng sinh như amiglycosid, nhóm rifampicin chỉ được sử dụng phối hợp với các họ kháng sinh khác khi điều trị các nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gr (+) gây ra.

## 2. Tác nhân gây bệnh là các vi khuẩn Gr (-) hiếu khí.

Các vi khuẩn Gr (-) hiếu khí là nguyên nhân đặc biệt rắc rối trong nhiễm trùng, một số lượng lớn các kháng sinh đã được nghiên cứu phát triển nhằm chủ yếu tác động lên nhóm vi khuẩn này. Trong có các kháng sinh có hoạt tính kháng khuẩn rộng bao gồm penicillin phổ rộng/ chất ức chế  $\beta$ -lactamase; Cephalosporin thế hệ 3,4,5; Carbapenem; Monobactam; Aminoglycosid; Colistin; Quinolon. Những kháng sinh này có khả năng thâm qua màng ngoài của các vi khuẩn Gr (-) và không bị bất hoạt bởi cơ chế đề kháng chung. Tuy nhiên, có một số vi khuẩn Gr(-) sẽ đề kháng với một hay nhiều họ kháng sinh thuộc nhóm này, do đó phải kiểm tra tính nhạy cảm của từng chủng vi khuẩn để đảm bảo việc trị liệu là tối ưu. Nhóm thứ hai là nhóm kháng sinh có hoạt tính kháng khuẩn trung bình, nhóm này chỉ sử dụng điều trị với nhiễm khuẩn do một số chủng vi khuẩn Gr (-) gây ra-hình 2.



### Nhóm kháng sinh có hoạt tính kháng khuẩn mạnh

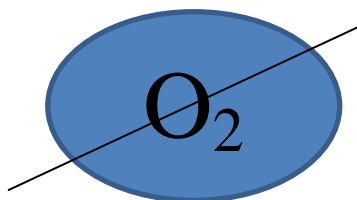
- 1 Nhóm penicillin phổ rộng/ chất ức chế  $\beta$ -lactamase.
- 2 Nhóm Cephalosporin thế hệ 3,4,5.
- 3 Nhóm Carbapenem
- 4 Nhóm Monobactam
- 5 Nhóm aminoglycosid
- 6 Nhóm Colistin
- 7 Nhóm Quinolon

Hình 2: Kháng sinh có phổ kháng khuẩn trên vi khuẩn Gr (-) hiếu khí



### 3. Tác nhân gây bệnh là vi khuẩn kỵ khí.

Các vi khuẩn kỵ khí thường có khuynh hướng gây ra các nhiễm khuẩn phức hợp, và rất khó nuôi cấy trong phòng thí nghiệm. Vì vậy những nhiễm khuẩn này thường được điều trị theo kinh nghiệm, điều này đòi hỏi sự hiểu biết toàn diện về phổ hoạt động của từng họ kháng sinh. Có 5 họ kháng sinh có hoạt tính kháng khuẩn đặc biệt rộng trên nhiều vi khuẩn kỵ khí: aminopenicillin/ chất ức chế  $\beta$ -lactamase; Penicillin phổ rộng/ chất ức chế  $\beta$ -lactamase; Carbapenem; Metronidazol; Chloramphenicol – hình 3. Những kháng sinh thuộc nhóm này có hiệu quả trên hầu hết các chủng vi khuẩn kỵ khí gặp phải trong lâm sàng. Trừ một chủng vi khuẩn quan trọng là *Clostridium difficile*, thường liên qua đến nhiễm khuẩn tiêu chảy, chỉ còn nhạy cảm với Metronidazol và Vancomycin. Mặc dù không phổ biến như nhóm họ kháng sinh đầu, có một số họ kháng sinh khác vẫn hiệu quả trong điều trị các nhiễm khuẩn do vi khuẩn kỵ khí gây ra, và trở thành lựa chọn thứ hai trong điều trị vi khuẩn kỵ khí. Nhóm kháng sinh này được sử dụng để điều trị các nhiễm khuẩn do một hay một nhóm nhỏ các vi khuẩn kỵ khí gây ra khi đã kiểm tra tính nhạy cảm.



#### Nhóm kháng sinh có hoạt tính kháng khuẩn mạnh

1. Aminopenicillin +  $\beta$ -lactamase
2. Penicillin phổ rộng +  $\beta$ -lactamase
3. Carbapenem
4. Metronidazol
5. Chloramphenicol

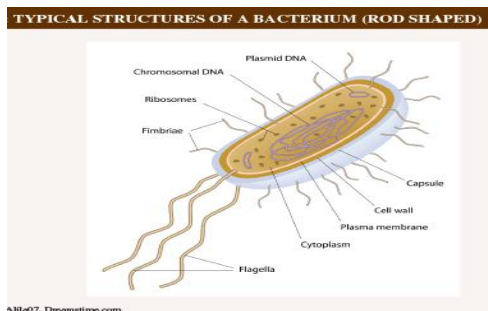
#### Nhóm kháng sinh có hoạt tính kháng khuẩn trung bình

1. Penicillin tự nhiên
2. Aminopenicillin
3. Penicillin phổ rộng
4. Một số Cephalosporins thế hệ 2
5. Vancomycin
6. Tetracycline
7. Clindamycin
8. Daptomycin

**Hình 3.** Kháng sinh có phổ kháng khuẩn trên vi khuẩn kỵ khí

#### 4. Vi khuẩn điển hình.

Chủng vi khuẩn điển khó phát hiện bằng các phương pháp thường quy như nhuộm Gram và khó nuôi cấy trong phòng thí nghiệm. Tuy sự phân loại không rõ ràng, nhưng nó cũng giúp định hướng các kháng sinh trị liệu trên nhóm vi khuẩn này. Các chủng vi khuẩn thuộc nhóm này bao gồm: *Chlamydia/ Chlamydophila* spp., *Mycoplasma* spp., *Legionella pneumophila*, *Brucella* spp., *Francisella tularensis*, và *Rickettsia* spp.. Nhiều chủng vi khuẩn trong nhóm này cư trú trong đại thực bào, hoặc các loại tế bào khác. Do đó, các kháng sinh có thể thâm nhập vào các tế bào vật chủ này sẽ có hoạt tính kháng khuẩn tốt. Các nhóm kháng sinh đó là tetracyclin, quinolone; macrolid cũng có hoạt tính với một số chủng vi khuẩn không điển hình. Hình 4.



Kháng sinh hoạt tính kháng khuẩn mạnh:

- Tetracyclin
- Quinolon

Kháng sinh hoạt tính kháng khuẩn trung bình

- Macrolid

Hình 4. Kháng sinh có phổ kháng khuẩn trên vi khuẩn không điển hình

Phân loại hoạt tính kháng khuẩn của kháng sinh trên từng chủng vi khuẩn sẽ giúp lựa chọn kháng sinh phù hợp trong điều trị. Tuy nhiên phải nhớ là hoạt tính kháng khuẩn của từng kháng sinh trong mỗi nhóm là khác nhau. Ví dụ như Quinolon không có hoạt tính trên vi khuẩn kỵ khí nhưng moxifloxacin có hoạt tính tốt trên vi khuẩn này. Hay như tegecyclin và tekithromycin tương ứng có phổ kháng khuẩn rộng hơn so với các kháng sinh khác cùng nhóm tetracyclin và macrolid. Do đó, các kháng sinh tổng kết trong chương này chỉ là các hướng dẫn chung, mang tính tham khảo.

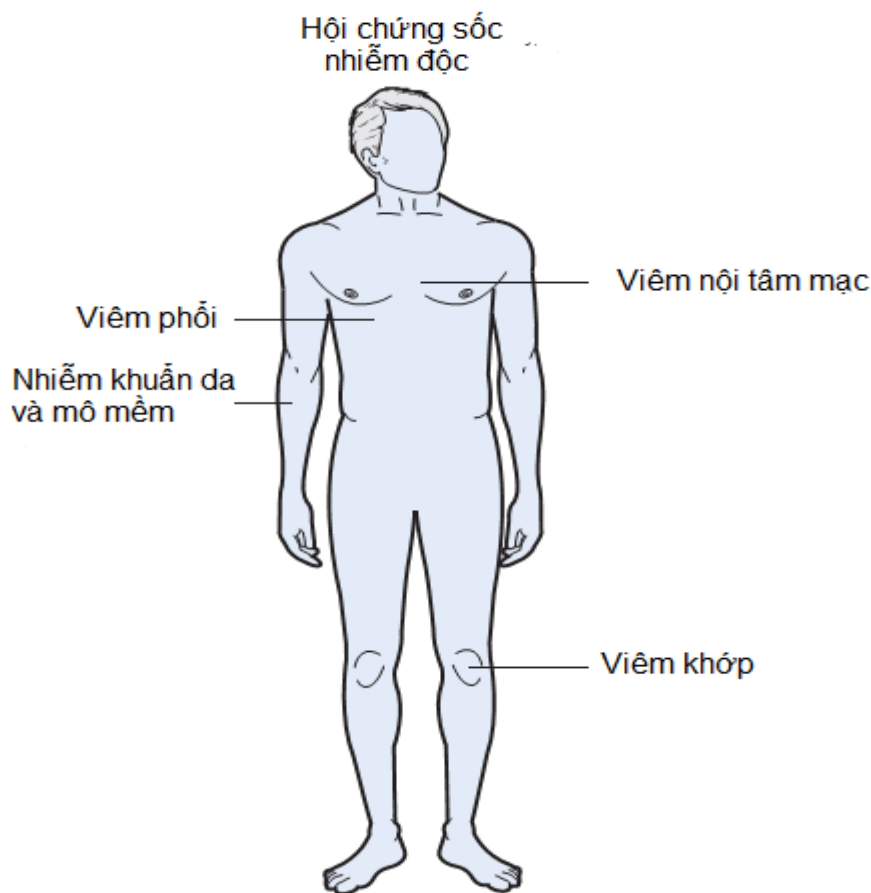
### PHẦN III. ĐIỀU TRỊ ĐẶC HIỆU

#### Chương 10- Vi khuẩn gram dương

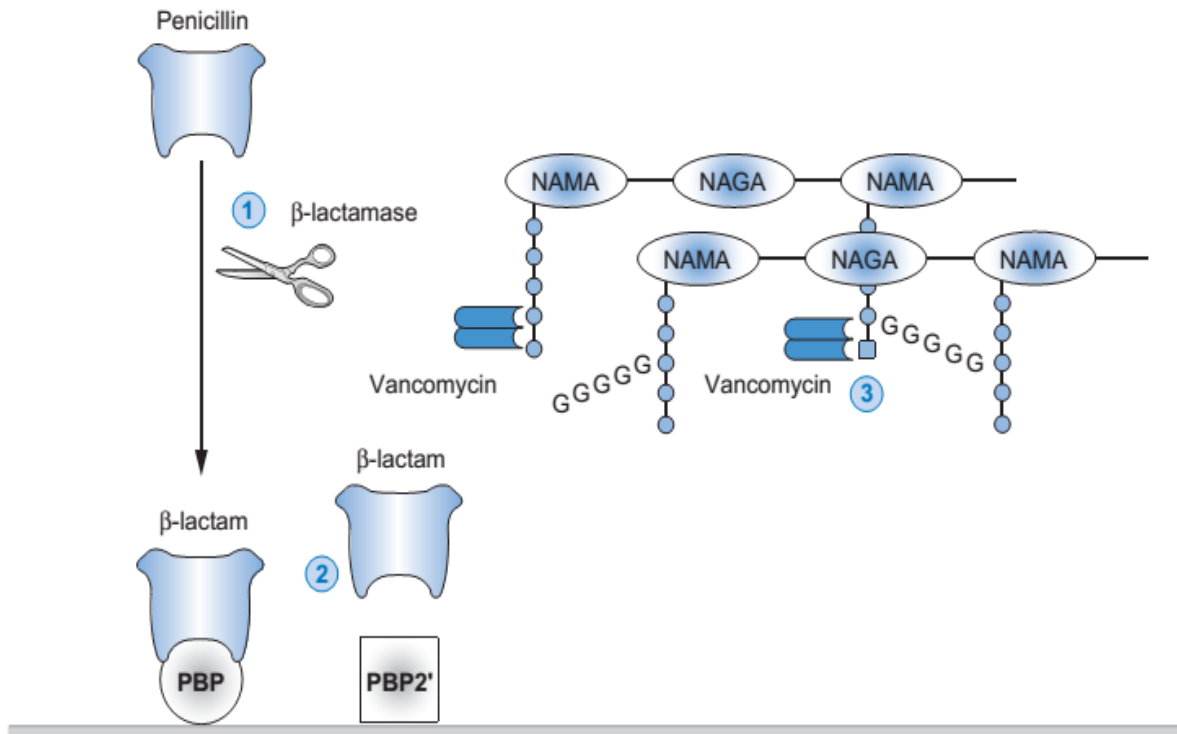
Trần Thị Hồng Vân, sinh viên Dược ĐH Dược HN

##### 1. Staphylococci (Tụ cầu)

Ba loài tụ cầu quan trọng trong y tế là *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* và *S. saprophyticus*. *S. aureus* (tụ cầu vàng) là tác nhân gây bệnh “tham công tiếc việc” nhất. Nó không chỉ là vi khuẩn thường xuyên gây ra các nhiễm trùng ở người mà còn đưa đến hàng loạt mối quan tâm về các biểu hiện bệnh, bao gồm nhiễm khuẩn huyết, viêm nội tâm mạc, nhiễm trùng da và mô mềm, viêm tủy xương, viêm phổi và hội chứng sốc nhiễm độc (Hình 10 - 1). Chúng có khả năng đó là nhờ việc sản sinh ra một lượng lớn độc tố gây hại lên cơ thể vật chủ hoặc điều khiển đáp ứng miễn dịch của nó. *S. aureus* là một cầu khuẩn Gram (+) phát triển thành từng cụm như chùm nho và thường hình thành các khuẩn lạc màu vàng trên môi trường thạch (do đó có tên aureus, có nghĩa là vàng). *S. epidermidis* là thành viên quan trọng nhất của một nhóm vi khuẩn lớn hơn được gọi là tụ cầu coagulase âm tính. Những vi khuẩn này có hình thái tương tự *S. aureus* nhưng ít nguy hiểm và ít di động hơn. Chúng chủ yếu liên quan đến các nhiễm trùng do các foreign objects như ống thông tĩnh mạch, van tim giả và khớp giả. *S. saprophyticus* là một vi khuẩn thuộc nhóm tụ cầu coagulase âm tính, gây ra nhiễm trùng đường tiết niệu tại cộng đồng.



HÌNH 10 - 1: Vị trí nhiễm *Staphylococcus aureus*



**HÌNH 10 – 2:** Cơ chế đề kháng kháng sinh của *Staphylococcus aureus*

(1) Mặc dù penicillin bước đầu có hiệu quả chống lại vi khuẩn này, tuy nhiên hiện nay hầu hết các chủng đã sinh  $\beta$  – lactamase phân hủy được penicillin. Vì lý do này, người ta đã phát triển các penicillin kháng tụ cầu có khả năng chống lại sự phân hủy của tụ cầu sinh  $\beta$  – lactamase. (2) Tuy nhiên, những chủng tụ cầu kháng methicillin (MRSA) đã thay đổi protein liên kết với penicillin (PBP) (được gọi chung là PBP2') khiến cho methicillin hay các  $\beta$  – lactam khác không nhận diện được nó. Vancomycin – một glycopeptid – tránh được những khó khăn này do nó liên kết với nhóm alanin – alanin tận cùng ở chuỗi bên peptid của peptidoglycan và do đó ngăn cản sự tạo thành liên kết ngang của peptidoglycan mà không liên kết với các PBP. (3) Các chủng tụ cầu kháng Vancomycin hiện đã được ghi nhận. Một trong số những chủng này đề kháng Vancomycin bằng cách thay đổi cấu trúc của chuỗi bên peptid của tiểu đơn vị peptidoglycan mới được hình thành làm cho Vancomycin không nhận dạng được chúng.

Một cái nhìn khái quát về những cố gắng trong việc điều trị nhiễm trùng do *S. aureus* là một minh chứng cho khả năng của vi khuẩn có thể chống lại những nỗ lực của chúng ta trong việc tiêu diệt vi khuẩn (Hình 10 – 2). Trong những năm 1940 và 1950, nhiễm trùng gây ra bởi *S. aureus* được điều trị bằng penicillin, kháng sinh có tác động chống lại thành tế bào dày của loài vi khuẩn này. Tuy nhiên, sự đề kháng sớm được hình thành ở những vi khuẩn sinh  $\beta$  – lactamase – enzym có khả năng phân giải penicillin (Bước 1 trong Hình 10 -2). May mắn thay, những penicillin kháng tụ cầu được biến đổi để ngăn chặn sự phá hủy của  $\beta$  – lactamase đã có mặt và đạt hoạt lực kháng *S. aureus* tốt. Những đại diện của nhóm này bao gồm nafcillin, oxacillin, and methicillin (Methicillin hiện không còn lưu hành ở Mỹ) (Bảng 10 – 1). Bởi vì có hoạt phổ và hoạt lực hẹp, những kháng sinh này vẫn là lựa chọn trong rất nhiều nhiễm trùng gây ra bởi *S. aureus*. Ngoài ra, các cephalosporin kháng lại sự phá hủy của  $\beta$  – lactamase sinh ra từ tụ cầu cũng đã được phát triển.

Những cephalosporin thế hệ I (như cefazolin) và một vài cephalosporin thế hệ II (ví dụ cefuroxime) khá có hiệu lực, trong khi các cephalosporin thế hệ III (như ceftriaxone, cefotaxim) có hiệu lực kém hơn. Sau này, các chất ức chế  $\beta$  – lactamase như clavulanat, sulbactam và tazobactam cũng được phát triển. Do đó, sự phối hợp  $\beta$  – lactam/chất ức chế  $\beta$  – lactamase như ampicillin – sulbactam, piperacillin – tazobactam và ticarcillin – clavulanat đã xuất hiện để điều trị nhiễm khuẩn gây ra bởi *S. aureus*. Bên cạnh đó, một số carbapenem (imipenem, meropenem, doripenem) không bị thủy phân bởi  $\beta$  – lactamase và cũng rất hiệu quả trong điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn này.

**Bảng 10 - 1** Các kháng sinh trong điều trị nhiễm trùng gây ra bởi *Staphylococcus aureus*

Nhóm kháng sinh	Kháng sinh
Antistaphylococcal penicillins	Nafcillin, oxacillin
First-generation cephalosporins	Cefazolin
Second-generation cephalosporins	Cefuroxime
Third-generation cephalosporins	Ceftriaxone, cefotaxime
Fourth-generation cephalosporins	Cefepime
$\beta$ -Lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations	Ampicillin-sulbactam, piperacillin-tazobactam, ticarcillin-clavulanate
Carbapenems	Imipenem, meropenem, doripenem
<b>Đôi khi cũng có tác dụng</b>	
Clindamycin	
Sulfa drugs	Trimethoprim-sulfamethoxazole
Quinolones	Ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin
Tetracyclines	Minocycline, doxycycline
Macrolides	Erythromycin, azithromycin
Rifamycins	Rifampin
Aminoglycosides	Gentamicin (liều hiệp đồng)
<b>Nếu là tụ cầu kháng methicillin</b>	
Glycopeptides	Vancomycin, telavancin
Linezolid	
Streptogramins	Quinupristin-dalfopristin
Daptomycin	
Tetracycline-like	Tigecycline
Fifth-generation cephalosporins	Ceftaroline

Tuy nhiên tụ cầu vàng *S. aureus* đã tìm mọi cách để chống lại, theo đó chúng thay đổi một trong số các bơm PBP của mình. Một trong số các PBP có tên gọi là PBP2', nó không liên kết với bất cứ hợp chất  $\beta$  – lactam nào cả. Chúng tụ cầu có PBP2' này được gọi chung là tụ cầu vàng kháng Methicillin (MRSA), và thực sự chúng đã đề kháng tất cả các penicillin (bao gồm tất cả các penicillin kháng tụ cầu), các cephalosporin và carbapenem. Những chủng này trở thành vấn đề phổ

biến và nguy hiểm trong hầu hết các ca hội sức tích cực, là một trong những nguyên nhân thường xuyên của nhiễm trùng mắc phải tại cộng đồng. Chúng được điều trị bằng Vancomycin, một trong số ít kháng sinh vẫn còn giữ lại được hoạt tính đáng tin cậy chống lại những chủng này. Không may thay, đã có những báo cáo về những chủng tụ cầu đề kháng Vancomycin (VRSA). Những chủng này đã có được khả năng làm thay đổi phần peptidoglycan hay liên kết với Vancomycin, do đó ngăn cản kháng sinh này gây ra tác dụng (bước 3 trong hình 10 – 2). Chỉ có một vài loại kháng sinh tương đối mới, chẳng hạn như linezolid, tygecyclin, quinupristin-dalfopristin, daptomycin, và ceftarolin là có hoạt lực đáng tin cậy chống lại các tụ cầu này.

Những kháng sinh khác, như clindamycin, các quinolon (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin), trimethoprim-sulfamethoxazole, một số tetracyclin (mynocyclin, doxycyclin) và các macrolid (erythromycin, azithromycin) đôi khi cũng có tác dụng trên *S. aureus*, nhưng nhìn chung, chỉ sử dụng những kháng sinh này khi đã biết rõ độ nhạy cảm hoặc trong trường hợp không thể sử dụng những kháng sinh đầu tay (bảng 10 – 1). Rifampin hoặc những liều hiệp đồng của gentamycin đôi khi cũng được sử dụng cùng với  $\beta$  – lactam hoặc Vancomycin trong điều trị viêm nội tâm mạc hoặc viêm tủy xương do *S. aureus*. Rifampin được cho là tạo điều kiện làm sạch vi khuẩn này trên bề mặt của các thiết bị giả như van tim nhân tạo hoặc khớp giả.

Nhiễm trùng *S. epidermidis* được điều trị tương tự như nhiễm trùng *S. aureus*. Gần như tất cả các chủng đề kháng penicillin và rất nhiều chủng đề kháng lại các penicillin kháng tụ cầu. Do vậy, Vancomycin thường được lựa chọn để điều trị những nhiễm trùng này.



## PEARL

Mỗi năm, số lượng *Staphylococcus aureus* phân lập được đề kháng lại kháng sinh  $\beta$  - lactam ngày càng tăng. Ở một vài quốc gia, hơn một nửa số vi khuẩn phân lập được từ khoa hội sức tích cực là chủng tụ cầu kháng methicillin (MRSA). Mọi quan tâm lớn rằng nhiễm trùng gây ra bởi MRSA không còn được hạn chế ở những bệnh nhân nhập viện nữa. Một nghiên cứu gần đây cho thấy rằng 12% nhiễm tụ cầu vàng mắc phải tại cộng đồng là do chủng MRSA, và ở một số vùng, tỷ lệ này còn cao hơn đáng kể.

### CÂU HỎI

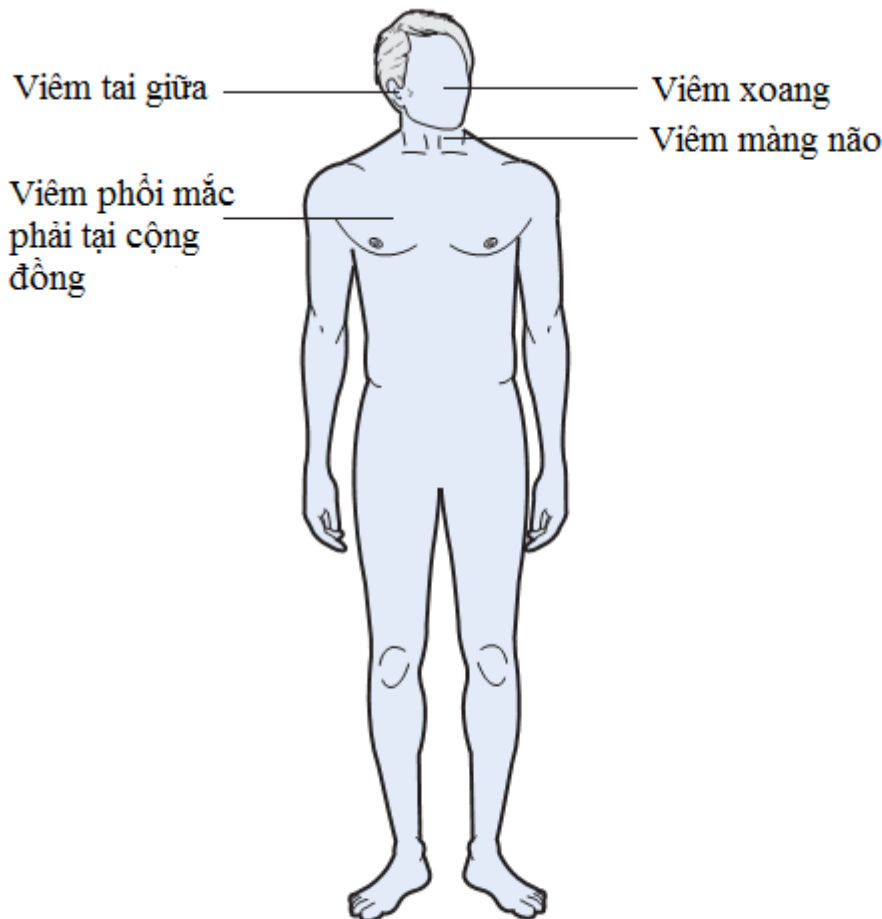
1. Hai penicillin kháng tụ cầu được sử dụng qua đường tiêm tĩnh mạch là \_\_\_\_\_ và \_\_\_\_\_
2. Chủng *Staphylococcus aureus* kháng các penicillin kháng tụ cầu được gọi là \_\_\_\_\_
3. Ngoài việc đề kháng methicillin, chủng tụ cầu kháng methicillin cũng kháng tất cả các \_\_\_\_\_
4. Các chủng tụ cầu vàng đề kháng methicillin dễ bị \_\_\_\_\_

## 2. Pneumococci (Phế cầu)

Phế cầu là nguyên nhân thường gặp của viêm phổi mắc phải tại cộng đồng, viêm tai giữa, viêm xoang và viêm màng não (Hình 10 – 3). Những vi khuẩn này, nói rõ ra chính là *S. pneumoniae*, không hoạt động một cách âm thầm. Thay vì trốn tránh khỏi sự phát hiện, phế cầu tấn công cơ thể con người một cách mạnh mẽ và trực diện, gây ra một lượng đáng kể các tổn thương mô. Kết quả là, việc nhiễm phế cầu có liên quan đến phản ứng viêm lan tỏa, làm gia tăng thêm tình trạng tổn thương mô.

Trong nhiều năm, việc điều trị nhiễm trùng gây ra bởi *S. pneumoniae* là đơn giản: **Penicillin G hoặc Ampicillin** được chỉ định. Tuy nhiên, việc lựa chọn điều trị đã trở nên phức tạp. Tỷ lệ các chủng phế cầu sản xuất PBPs ngày càng gia tăng, theo đó chúng khó mà bị phát hiện bởi các penicillin tự nhiên và các aminopenicillin, dẫn đến tình trạng kháng thuốc. Có khoảng 40% số lượng *S. pneumoniae* được phân lập tại Hoa Kỳ hiện nay có tình trạng kháng kháng sinh ở mức độ trung bình hoặc cao. Tuy nhiên, trong nhiều trường hợp, tình trạng đề kháng này có thể được khắc phục bằng cách nâng liều penicillin hoặc ampicillin cao hơn, dẫn đến đạt được nồng độ thuốc cao hơn, và kết quả là, đủ để gắn vào PBPs và gây diệt khuẩn.

Tình trạng này trở nên phức tạp hơn khi mà một số  $\beta$  – lactam, ví dụ như penicillin, đạt được nồng độ trong máu và trong phổi cao hơn gấp khoảng 100 lần



**HÌNH 10 - 3:** Vị trí nhiễm *Streptococcus pneumoniae*

trong dịch não tủy. Như vậy, một chủng phế cầu đề kháng với penicillin có thể bị giết chết bởi nồng độ cao penicillin có mặt trong phổi nhưng vẫn tồn tại với số lượng thấp ở trong dịch não tủy.

So với cùng thời kỳ, việc đề kháng lại các cephalosporin vẫn thường được sử dụng để điều trị nhiễm phế cầu cũng đã tăng lên. Những cephalosporin này bao gồm cefuroxim, ceftotaxim, ceftriaxon và cefepim. Giống như các penicillin, các cephalosporin đạt được nồng độ ở trong huyết tương và trong phổi cao hơn trong hệ thống thần kinh trung ương. Do đó, lập luận tương tự được áp dụng cho việc đề kháng cả cephalosporin và penicillin.

<b>Bảng 10 - 2</b>	
<b>Các kháng sinh sử dụng trong điều trị nhiễm trùng gây ra bởi <i>Streptococcus pneumoniae</i></b>	
<b>Nhóm kháng sinh</b>	<b>Kháng sinh</b>
Natural penicillins	Penicillin G
Aminopenicillins	Ampicillin
<b>Một số kháng sinh cũng có hoạt tính</b>	
Clindamycin	
Sulfa drugs	Trimethoprim-sulfamethoxazole
Macrolides	Azithromycin
Tetracyclines	Doxycycline
<b>Nếu đề kháng penicillin</b>	
Second-generation cephalosporin	Cefuroxime
Third-generation cephalosporin	Cefotaxime, ceftriaxone
Fourth-generation cephalosporin	Cefepime
Fifth-generation cephalosporin	Ceftaroline
Quinolones	Moxifloxacin, levofloxacin, gemifloxacin
Glycopeptide	Vancomycin
Macrolide-like agents	Telithromycin
<b>Lựa chọn thay thế</b>	
Linezolid	
Carbapenems	Imipenem, meropenem, doripenem
Streptogramins	Quinupristin/dalfopristin

Vậy thì, làm thế nào để điều trị các bệnh nhiễm trùng này? Nói chung, các hướng dẫn điều trị sau đây được áp dụng trong việc điều trị nhiễm phế cầu với các penicillin (Bảng 10 - 2). Viêm phổi, viêm tai giữa, viêm xoang và các nhiễm khuẩn gây ra bởi tất cả nhưng nhất là các chủng *S. pneumoniae* kháng thuốc có thể được điều trị với liều cao của penicillin. Tuy nhiên, kháng sinh này không nên được sử dụng để điều trị viêm màng não gây ra bởi các chủng ngay cả chỉ có đề kháng ở mức độ trung gian. Tương tự như vậy, các cephalosporin thế hệ III như cefotaxim và ceftriaxon có thể được sử dụng để điều trị hầu hết các trường hợp nhiễm phế cầu không phân biệt độ nhạy cảm, ngoại trừ viêm màng não gây ra bởi chủng kháng thuốc cao.



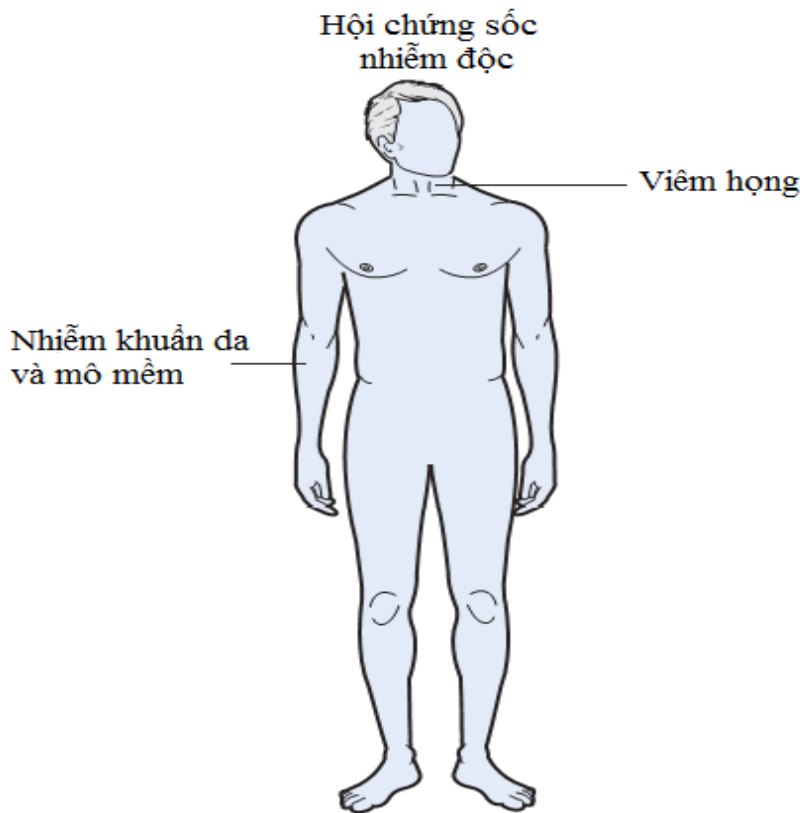
Những khó khăn trong việc điều trị các nhiễm trùng gây ra bởi những phế cầu kháng penicillin sẽ trở nên phức tạp bởi thực tế rằng những vi khuẩn này cũng thường đề kháng một vài loại kháng sinh khác. Vật liệu di truyền mã hóa cho việc đề kháng penicillin cũng thường mang gen gây mất nhạy cảm với các kháng sinh thường được sử dụng để điều trị nhiễm phế cầu khác. Những kháng sinh này bao gồm macrolid (azithromycin), tetracyclin (doxycyclin), clindamycin và thuốc sulfa (trimethoprim và sulfamethoxazol). Đối với các nhiễm trùng gây ra bởi chủng kháng thuốc cao, có một vài lựa chọn (Bảng 10 – 2). Một số quinolon nhất định (moxifloxacin, gemifloxacin, và levofloxacin nhưng không có ciprofloxacin), một số kháng sinh tương tự macrolid (telithromycin) và cephalosporin thế hệ V (ceftarolin) vẫn có hoạt tính chống lại phế cầu đề kháng penicillin cũng như vancomycin. Các lựa chọn thay thế ít được sử dụng hơn bao gồm linezolid, các carbapenem (imipenem, meropenem, doripenem), hoặc các streptogramin (quinupristin/dalfopristin).

### CÂU HỎI

5. Trước sự xuất hiện của các chủng kháng thuốc, nhiễm trùng *Streptococcus pneumoniae* thường điều trị với \_\_\_\_\_ hoặc \_\_\_\_\_.
6. Hiện nay, có nhiều chủng phế cầu đề kháng penicillin do chúng sản xuất ra \_\_\_\_\_ khiến các kháng sinh khó phát hiện ra.
7. Các kháng sinh thường được sử dụng trong điều trị nhiễm trùng gây ra bởi các chủng phế cầu kháng penicillin bao gồm \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ và \_\_\_\_\_.
8. Các chủng phế cầu đề kháng penicillin cũng thường đề kháng với các kháng sinh khác sử dụng trong điều trị nhiễm trùng gây ra bởi vi khuẩn này, bao gồm \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ và \_\_\_\_\_.

### 3. Liên cầu khuẩn khác

*S. pneumoniae* chỉ là một trong số rất nhiều loài liên cầu quan trọng trong y tế. Vi khuẩn được phân loại như là *Streptococcus pyogenes* (còn được gọi là liên cầu nhóm A) là một nguyên nhân thường xuyên gây ra viêm họng, nhiễm khuẩn da và mô mềm, và hội chứng sốc nhiễm độc liên cầu (Hình 10 – 4). Các chủng *Streptococcus agalactiae* (còn được gọi là liên cầu nhóm B) xâm chiếm đường sinh dục nữ, gây ra nhiễm khuẩn huyết và viêm màng não ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 3 tháng tuổi. Nhóm liên cầu viridans, một nhóm lớn không đồng nhất của liên cầu được xác định bởi mô hình gây tan máu khi được nuôi cấy trong môi trường thạch máu, xâm chiếm đường tiêu hóa và đường sinh dục ở người, và là căn nguyên của nhiều nhiễm trùng nghiêm trọng, trong đó có nhiễm trùng gây viêm nội tâm mạc và apxe.



**HÌNH 10 - 4:** Vị trí nhiễm trùng của *Streptococcus pyogenes*

**Bảng 10 – 3****Các kháng sinh trong điều trị nhiễm trùng gây ra bởi các loài liên cầu không phải là *Streptococcus pneumoniae***

Nhóm kháng sinh	Kháng sinh
Natural penicillins	Penicillin G
Aminopenicillins	Ampicillin
Aminoglycosides are sometimes added for synergy	Gentamicin
Clindamycin is added for severe invasive <i>Streptococcus pyogenes</i> infections	
<b>Lựa chọn thay thế</b>	
First-generation cephalosporin	Cefazolin
Macrolide	Azithromycin
<b>Nếu đề kháng với penicillin</b>	
Glycopeptide	Vancomycin
Second-generation cephalosporin	Cefuroxime
Third-generation cephalosporin	Cefotaxime, ceftriaxone

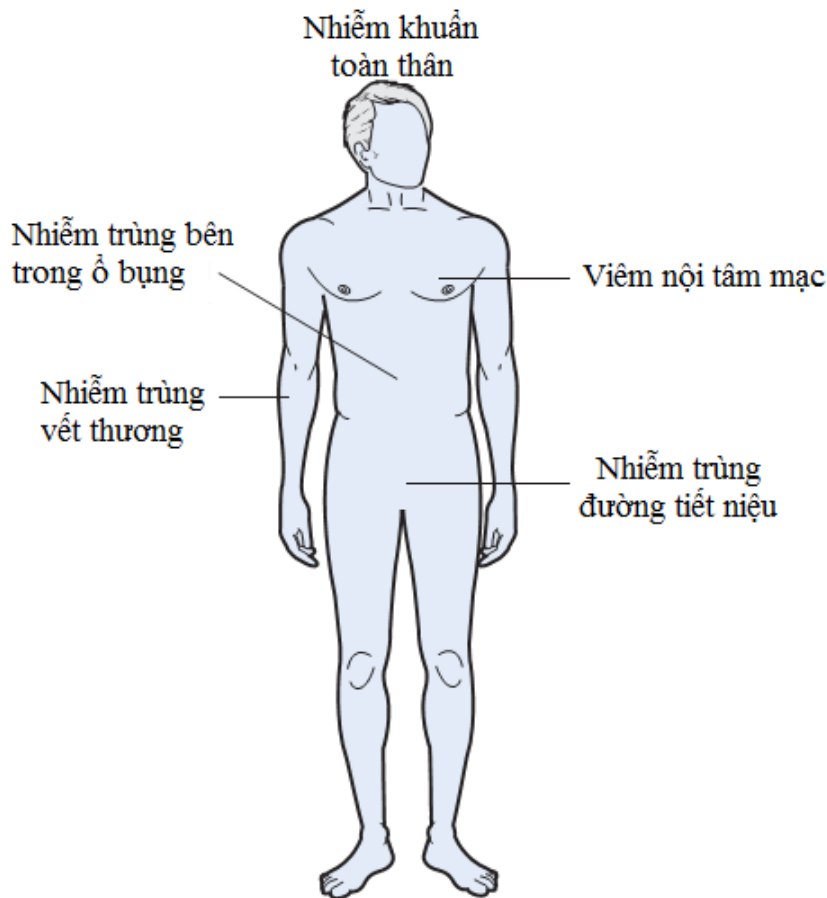
Hướng điều trị thường thấy trong các nhiễm trùng gây ra bởi liên cầu bao gồm các penicillin tự nhiên hoặc các aminopenicillin (Bảng 10 – 3). Nhiễm trùng gây ra bởi *S. pyogenes* thường được điều trị bằng penicillin hoặc ampicillin. Các lựa chọn thay thế khác như là cephalosporin thế hệ I (như cefazolin) hoặc một macrolid (như azithromycin), mặc dù việc đề kháng với macrolid ngày càng trở nên phổ biến. Trong nhiễm khuẩn nặng do xâm lấn bởi liên cầu nhóm A, như là hoại tử cơ, clindamycin được thêm vào một chế độ penicillin liều cao. Về mặt lý thuyết, clindamycin ức chế sự dịch mã tạo thành protein, ngăn chặn sự sản xuất của một vài độc tố liên cầu liên quan đến cơ chế bệnh sinh của những bệnh này. Globulin miễn dịch đường tiêm tĩnh mạch (IVIG) cũng thường được áp dụng trong các tình trạng này do nó có thể chứa kháng thể liên kết và trung hòa các độc tố này. *S. agalactiae* đều còn nhạy cảm với penicillin và ampicillin. Liều hiệp đồng của một aminoglycosid như là gentamicin thường được thêm vào đầu trong các phác đồ điều trị nhiễm trùng nặng. Mặc dù penicillin vẫn là kháng sinh được lựa chọn đối với nhiễm trùng gây ra bởi nhóm liên cầu viridans, tuy nhiên sự đề kháng với kháng sinh này ngày càng gia tăng phổ biến. Cũng giống như *S. pneumoniae*, sự đề kháng là do sự thay đổi PBPs. Vancomycin hay các cephalosporin (ví dụ cefotaxim) được sử dụng để điều trị các chủng kháng thuốc này. Một aminoglycosid (ví dụ gentamicin) đôi khi được kết hợp với các kháng sinh này để mang lại tác dụng hiệp đồng.

**CÂU HỎI**

- Không giống như *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* tiếp tục gần như là nhạy cảm với \_\_\_\_\_
- Trong điều trị nhiễm trùng xâm lấn nghiêm trọng do liên cầu nhóm A, \_\_\_\_\_ nên được sử dụng kết hợp với penicillin.
- Liên cầu nhóm viridans khác với liên cầu nhóm A và B là chúng thường đề kháng với \_\_\_\_\_
- Trong điều trị nhiễm trùng gây ra bởi *S. agalactiae* và liên cầu nhóm viridans, \_\_\_\_\_ đôi khi được sử dụng cùng với penicillin bởi vì tác dụng hiệp đồng của các kháng sinh này.

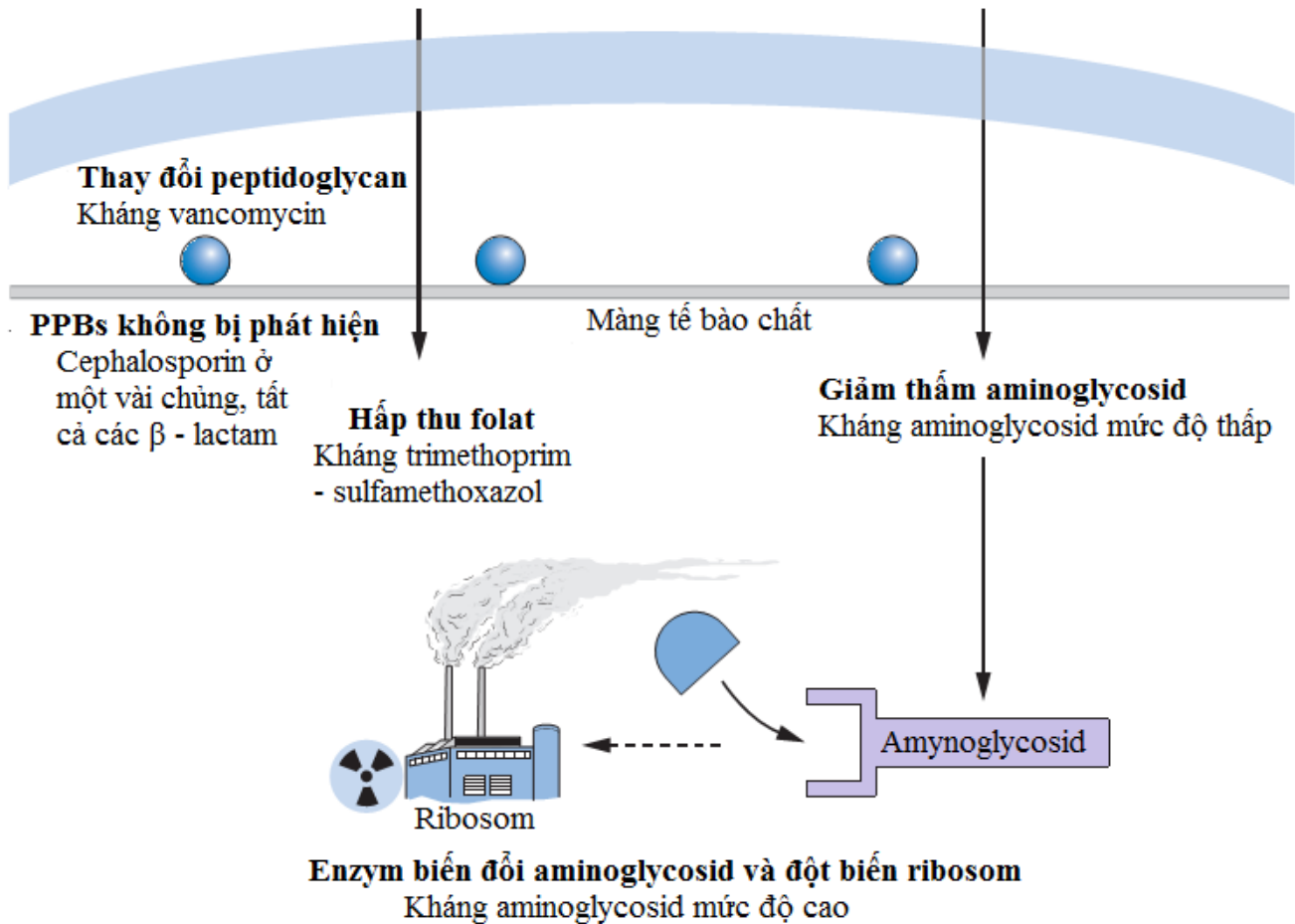
#### 4. Enterococci (cầu khuẩn ruột)

Cầu khuẩn ruột có thể được xem như là “cư dân” hay thay đổi của đường tiêu hóa. Bình thường, chúng trú ngụ trong môi trường này một cách vô hại, sinh trưởng và nhân lên trong môi trường ruột non giàu chất dinh dưỡng mà không gây nên bất cứ vấn đề gì cho cơ thể vật chủ. Tuy nhiên, nếu cơ thể trở nên dễ bị gây hại theo một cách nào đó, những vi khuẩn này có thể quay ra tấn công và gây ra các nhiễm trùng nghiêm trọng. Các vị trí nhiễm trùng bao gồm ống thông mạch máu hay tiết niệu, phẫu thuật bụng, hoặc là cấy ghép cơ quan. Bệnh đường ruột biểu hiện như là nhiễm trùng đường tiết niệu, nhiễm khuẩn huyết, viêm nội tâm mạc, nhiễm trùng vết thương hoặc nhiễm trùng bên trong ổ bụng (Hình 10 – 5). Loài cầu khuẩn ruột hay gặp gây bệnh cho người nhất là *Enterococcus faecalis* và *Enterococcus faecium*.



**HÌNH 10 - 5:** Vị trí nhiễm Enterococci

Một vấn đề đáng quan tâm đối với những cầu khuẩn ruột này chính là khả năng đề kháng với rất nhiều kháng sinh của chúng (hình 10 – 6). Bản thân những vi khuẩn này đã đề kháng với các cephalosporin do chúng thay đổi PBPs. Chúng cũng có khả năng tận dụng nguồn dẫn xuất acid folic từ môi trường xung quanh, khiến chúng đề kháng được trimethoprim – sulfamethoxazol. Ngay cả với các penicillin và vancomycin là những kháng sinh có tác dụng diệt khuẩn đối với các vi khuẩn còn nhạy cảm, cũng chỉ có tác dụng kìm khuẩn đối với những vi khuẩn này.



**HÌNH 10 – 6:** Cơ chế đề kháng kháng sinh của Enterococci. Ở một vài chủng, việc thay đổi peptidoglycan ngăn cản việc gắn với Vancomycin. PBPs của cầu khuẩn ruột không bị nhận ra bởi các cephalosporin, và ở một số chủng nó không gắn với bất cứ một  $\beta$  – lactam nào cả. Enterococci không cần tổng hợp folat bởi vì chúng đồng hóa từ chính cơ thể vật chủ, kết quả là kháng trimethoprim – sulfamethoxazol. Việc giảm tính thấm với aminoglycosid gây ra tình trạng đề kháng mức độ thấp, trong khi đó việc biến đổi aminoglycosid và đột biến ribosom làm cho đề kháng ở mức độ cao.

**Bảng 10 - 4 Kháng sinh sử dụng trong điều trị nhiễm trùng gây ra bởi *Enterococci***

Nhóm kháng sinh	Kháng sinh
Natural penicillins	Penicillin G
Aminopenicillins	Ampicillin
Extended-spectrum penicillins	Piperacillin
<b>Đôi khi có tác dụng</b>	
Carbapenems	Imipenem, meropenem, doripenem
For serious infections, add an aminoglycoside for synergy	Gentamicin, streptomycin
<b>Nếu đề kháng penicillin</b>	
Vancomycin	
<b>Nếu đề kháng cả Vancomycin</b>	
Linezolid	
Tetracycline-like	Tigecycline
<b>Đôi khi có tác dụng</b>	
Daptomycin	
Quinupristin/dalfopristin ( <i>Enterococcus faecium</i> )	

Các kháng sinh lựa chọn đầu tay được sử dụng trong điều trị nhiễm cầu khuẩn ruột là các penicillin, đặc biệt là penicillin G, ampicillin và piperacillin (bảng 10-4). Những carbapenem như imipenem, meropenem và doripenem đôi khi cũng có hoạt tính. Thật không may thay, sự đề kháng với các kháng sinh này của cầu khuẩn ruột ngày càng gia tăng, thường là do chúng thay đổi PBPs khiến cho các  $\beta$  – lactam không thể gắn vào được. Đối với những chủng này, Vancomycin được lựa chọn để thay thế  $\beta$  – lactam. Tuy nhiên, việc đề kháng với vancomycin cũng trở nên phổ biến. Cầu khuẩn ruột đề kháng vancomycin (VRE) sản xuất ra peptidoglycan mà chứa chuỗi bên peptid đã được thay đổi. Phần kết thúc của chuỗi bên peptid được biến đổi từ D – alanin – D – alanin thành D – alanin – D – lactat. Trong khi D- alanin – D- alanin thì liên kết với Vancomycin còn D- alanin – D- lactat thì không, do đó dẫn đến đề kháng với kháng sinh này. Nếu không còn nhạy cảm với penicillin, VRE cần phải được điều trị bằng linezolid, daptomycin, tygecyclin, hoặc quinupristin/dalfopristin. Cần lưu ý rằng, các kháng sinh phía sau chỉ có hoạt lực chống lại *E. faecium*, không có tác dụng trên *E. faecalis*.

Tương tác giữa cầu khuẩn ruột và các aminoglycosid khá phức tạp. Cầu khuẩn ruột thường không thấm tốt các kháng sinh aminoglycosid, kết quả là chúng đề



# PEARL

Tất cả các cầu khuẩn ruột không được tạo ra như nhau. *Enterococcus faecium* có xu hướng đề kháng kháng sinh nhiều hơn *Enterococcus faecalis* rất nhiều. Ví dụ, trong một nghiên cứu gần đây, 52% chủng *Enterococcus faecium* đề kháng với vancomycin và 83% đề kháng với penicillin, trong khi đó chỉ 2% chủng *Enterococcus faecalis* là đề kháng lại những kháng sinh này

kháng mức độ thấp với các kháng sinh này, làm cho các kháng sinh này không mấy hiệu quả khi dùng đơn độc. Tuy nhiên các aminoglycosid tăng tính thấm vào các tế bào vi khuẩn này khi sử dụng kết hợp với một kháng sinh thích hợp có khả năng phá vỡ vách tế bào (ví dụ một penicillin hoặc vancomycin), và do đó có tác dụng hiệp đồng chống lại cầu khuẩn ruột. Tác dụng hiệp đồng này thay đổi hoạt tính của penicillin và vancomycin từ kìm khuẩn sang diệt khuẩn. Ý nghĩa của thay đổi này đó là tác dụng diệt khuẩn được áp dụng trong những nhiễm trùng cầu khuẩn ruột nghiêm trọng như là viêm nội tâm mạc. Không may thay, có một vài yếu tố làm hạn chế tính hữu ích của tác dụng hiệp đồng của aminoglycosid. Tất cả các chủng *E. faecium* có nhiễm sắc thể mã hóa cho acetyltransferase – enzym biến đổi tobramycin và cản trở kháng sinh này ngay cả khi nó có tác dụng hiệp đồng. Như vậy, chỉ có gentamicin và streptomycin là được khuyến cáo sử dụng trong điều trị nhiễm cầu khuẩn ruột. Thêm vào đó, sự gia tăng tỷ lệ đề kháng aminoglycosid ở mức độ cao trong cầu khuẩn ruột cũng đã được quan sát thấy. Điều này xảy ra khi mà các cầu khuẩn ruột có được vật liệu di truyền mã hóa cho sự tổng hợp các enzym biến đổi aminoglycosid, làm mất đi tác dụng hiệp đồng. Các đột biến cũng có thể xảy ra làm cho thay đổi vị trí gắn lên ribosom ở cầu khuẩn ruột của các aminoglycosid, ngăn cản việc liên kết với aminoglycosid. Trong cả hai trường hợp, tác dụng hiệp đồng đều bị mất đi.

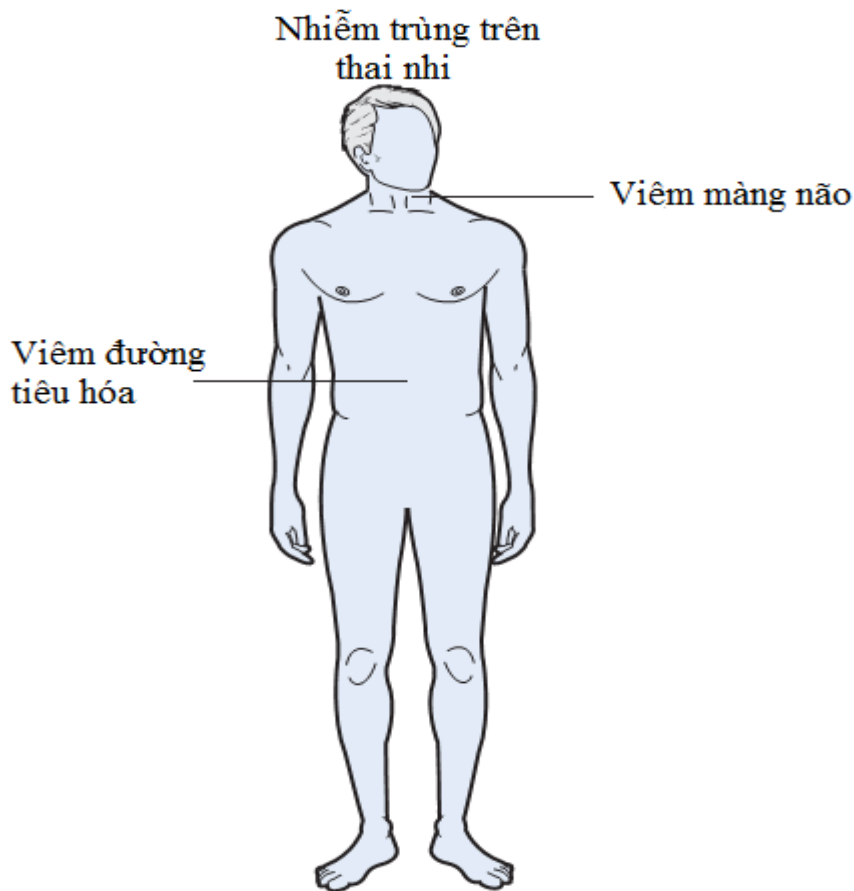
## CÂU HỎI

13. Những kháng sinh lựa chọn đầu tay cho nhiễm cầu khuẩn ruột là  $\beta$  – lactam, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, và \_\_\_\_\_
14. Cầu khuẩn ruột đề kháng penicillin thường được điều trị bằng \_\_\_\_\_
15. Khi sử dụng đơn độc, những kháng sinh tác động lên thành tế bào như  $\beta$  – lactam và vancomycin chỉ \_\_\_\_\_ cầu khuẩn ruột. Để đạt được tác dụng \_\_\_\_\_, cần phải kết hợp với gentamicin hoặc streptomycin.
16. Những kháng sinh sau đây được sử dụng trong điều trị cầu khuẩn ruột kháng vancomycin: \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ và \_\_\_\_\_

## 5. Các vi khuẩn Gram (+) khác

### ❖ *Listeria monocytogenes*

*L. monocytogenes* là một trực khuẩn Gram + phổ biến rộng rãi trong tự nhiên. Chúng thường được tìm thấy trong đất và phân của động vật ăn cỏ. Việc nhiễm một lượng lớn độc tố của vi khuẩn này có thể dẫn đến viêm dạ dày ruột ở những người khỏe mạnh, trong khi đó ở những người rất trẻ, người cao tuổi và người suy giảm miễn dịch có thể tiến triển thành nhiễm khuẩn toàn thân dẫn đến viêm màng não (Hình 10 – 7). Phụ nữ đang mang thai cũng có thể bị nhiễm trùng toàn thân, dẫn đến sảy thai.



**HÌNH 10 – 7:** Vị trí nhiễm *Listeria monocytogenes*

Ampicillin là kháng sinh được lựa chọn cho nhiễm trùng gây ra bởi *L. monocytogenes* (Bảng 10 – 5). Thoạt nhìn, sự lựa chọn này có vẻ không hợp lý bởi *L. monocytogenes* được xem như là một tác nhân gây bệnh nội bào còn ampicillin vào các tế bào kém. Lời giải thích cho sự bất hợp lý này là mặc dù *L. monocytogenes* xâm nhập và tồn tại trong nhiều loại tế bào, màng não và dịch não tủy, nhưng phần lớn chúng nằm ở bên ngoài tế bào. Ampicillin dùng đơn độc chỉ có tác dụng kìm khuẩn đối với *L. monocytogenes*. Kết hợp với gentamicin mang lại tác dụng hiệp đồng diệt khuẩn, vì vậy mà kháng sinh này thường được kết hợp cùng với ampicillin. Gentamicin thâm nhập kém vào dịch não tủy, tuy nhiên chỉ cần một lượng nhỏ kháng sinh này có mặt trong khoang là đã đủ để gây ra tác dụng hiệp đồng diệt khuẩn. Bản thân *L. monocytogenes* đã đề kháng một số kháng sinh hay được sử dụng. Ví dụ, *L. monocytogenes* không nhạy cảm với các cephalosporin bởi vì PBPs

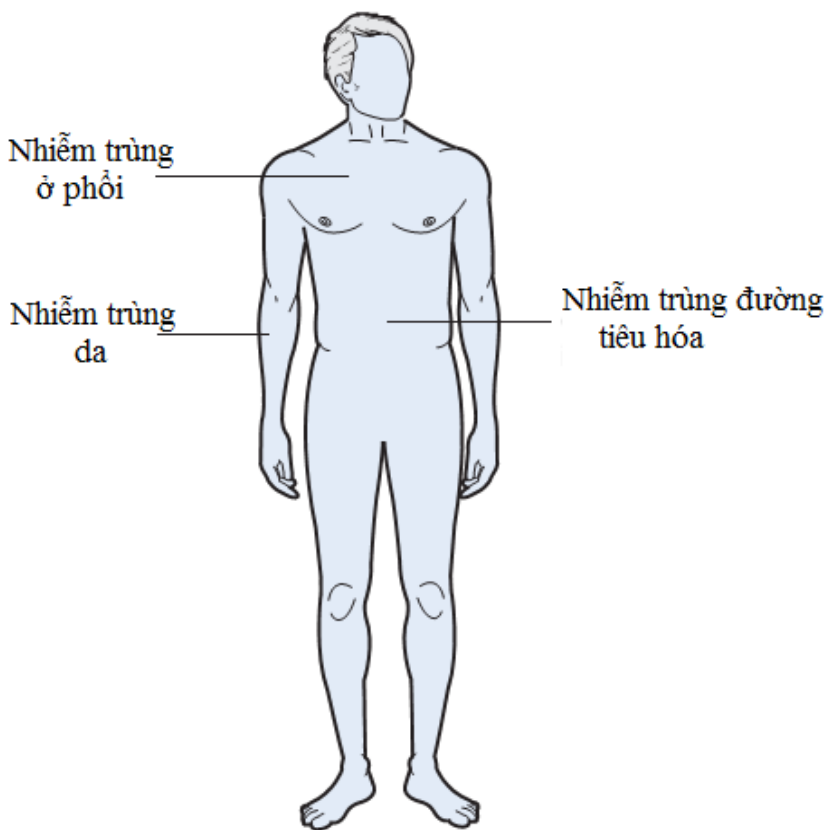


của vi khuẩn này không gắn với các kháng sinh này. Do các cephalosporin thường được sử dụng đơn độc như một điều trị kinh nghiệm trong viêm màng não, người ta cần phải nhớ thêm ampicillin vào phác đồ điều trị ở những bệnh nhân có nguy cơ nhiễm *L. monocytogenes*. Ngay cả vancomycin là một kháng sinh có tác dụng tốt trên các vi khuẩn Gram (+) cũng có thể không đạt được hiệu quả điều trị trên mỗi bệnh nhân bị viêm màng não do *L. monocytogenes*. Bệnh nhân nếu không thể dung nạp được ampicillin có thể được điều trị bằng trimethoprim – sulfamethoxazol.

<b>Bảng 10 - 5</b>	<b>Kháng sinh sử dụng trong điều trị nhiễm trùng <i>Listeria monocytogenes</i></b>
Ampicillin + gentamicin	
<b>Nếu dị ứng với penicillin</b>	
Trimethoprim-sulfamethoxazole	

❖ **Bacillus anthracis**

*B. anthracis* là một bào tử vi khuẩn Gram dương và là nguyên nhân gây bệnh than. Bệnh than biểu hiện ở một trong ba thể: đường hô hấp, da và đường tiêu hóa (Hình 10 – 8). Trong bệnh than ở đường hô hấp, bào tử than được hít vào trong phổi, gây nên viêm hạch xuất huyết trung thất, tràn dịch màng phổi có máu và nhiễm khuẩn huyết. Việc sử dụng bào tử bệnh than như một tác nhân khủng bố sinh học đã diễn ra vào năm 2001 tại Hoa Kỳ và dẫn đến 11 trường hợp được xác nhận là bệnh than đường hô hấp. Bệnh than ở da được đặc trưng bởi một vết loét có vảy đen ở trung tâm và được bao quanh bởi các vùng phù nề.



**HÌNH 10 - 8:** Vị trí nhiễm *Bacillus anthracis*

Bệnh than đường tiêu hóa tương đối hiếm và thường xảy ra sau khi ăn thịt bị nhiễm khuẩn dẫn đến nhiễm trùng đường ruột vào cổ trướng.

<b>Bảng 10 - 6 Kháng sinh sử dụng trong điều trị nhiễm trùng <i>Bacillus anthracis</i></b>	
<b>Nhóm kháng sinh</b>	<b>Kháng sinh</b>
<b>Kháng sinh lựa chọn đầu tay</b>	
Quinolone	Ciprofloxacin
Tetracycline	Doxycycline
<b>Kháng sinh hàng thứ hai có thể được sử dụng kết hợp với kháng sinh đầu tay trong điều trị bệnh than đường hô hấp</b>	
Rifamycin	Rifampin
Glycopeptide	Vancomycin
Natural penicillin	Penicillin
Aminopenicillin	Ampicillin
Chloramphenicol	
Carbapenem	Imipenem
Clindamycin	
Macrolide	Clarithromycin
<b>Dự phòng sau phơi nhiễm</b>	
Quinolone	Ciprofloxacin

Trong lịch sử, penicillin đã được sử dụng để điều trị bệnh than, nhưng sau đó người ta nhận ra rằng vi khuẩn này có một gen cảm ứng đã dẫn đến khuyến cáo rằng không thể sử dụng đơn độc penicillin cho chỉ định này. Hiện nay, ciprofloxacin hoặc doxycyclin được lựa chọn trong điều trị bệnh than (Bảng 10 – 6). Bệnh than đường hô hấp có thể được điều trị với một trong hai kháng sinh trên kết hợp với các kháng sinh hàng thứ hai, ví dụ như rifampin, vancomycin, penicillin, ampicillin, chloramphenicol, imipenem, clindamycin hoặc clarithromycin. Do mức độ nghiêm trọng tiềm tàng của bệnh than, người ta cho rằng lợi ích của ciprofloxacin hoặc doxycyclin vượt trội so với nguy cơ của chúng trên trẻ em và phụ nữ mang thai, do đó mà chúng được khuyến cáo sử dụng trên hai nhóm bệnh nhân này. Do mức độ nghiêm trọng của bệnh than đường hô hấp, những người tiếp xúc với bào tử *B. anthracis* nên được điều trị dự phòng bằng ciprofloxacin.

### CÂU HỎI

- \_\_\_\_\_ có hoạt tính chống lại *L. monocytogenes*, nhưng \_\_\_\_\_ thường được sử dụng với kháng sinh này để đạt được tác dụng hiệp đồng diệt khuẩn.
- L. monocytogenes* đề kháng với \_\_\_\_\_ - kháng sinh thường được sử dụng để điều trị viêm màng não theo kinh nghiệm.
- Ở những bệnh nhân không thể sử dụng penicillin do dị ứng, \_\_\_\_\_ được sử dụng để điều trị nhiễm trùng *L. monocytogenes*.

20. Những khuyến cáo gần đây cho rằng tất cả các bệnh nhân mắc bệnh than sẽ được sử dụng một trong các kháng sinh sau: \_\_\_\_\_ hoặc \_\_\_\_\_
21. Bệnh nhân mắc bệnh than đường hô hấp nên được điều trị với ít nhất \_\_\_\_\_ kháng sinh.

## **Chương 11. Vi khuẩn gram âm**

Dịch: Phạm Ngọc Anh Quý – ĐH Y Dược Huế

Hiệu đính: DS. Võ Thị Hà

Vi khuẩn gram âm được đặc trưng bởi một cấu trúc bao bọc tế bào mà những liên kết chéo peptidoglycan ở thành tế bào đóng vai trò tăng cường bảo vệ. Giống như những chiến binh trung cổ được bao bọc bởi giáp trụ, vi khuẩn gram âm bao bọc bởi lớp thành bằng peptidoglycan với một màng ngoài giàu lipopolysaccharide (LPS). Màng ngoài này hình thành một hàng rào dày ngăn cản sự xâm nhập của nhiều kháng sinh vào trong khoảng gian màng và tế bào chất của vi khuẩn. Như vậy, để chống lại vi khuẩn gram âm một cách hiệu quả, kháng sinh phải xuyên thấu được một lớp bảo vệ bổ sung này.

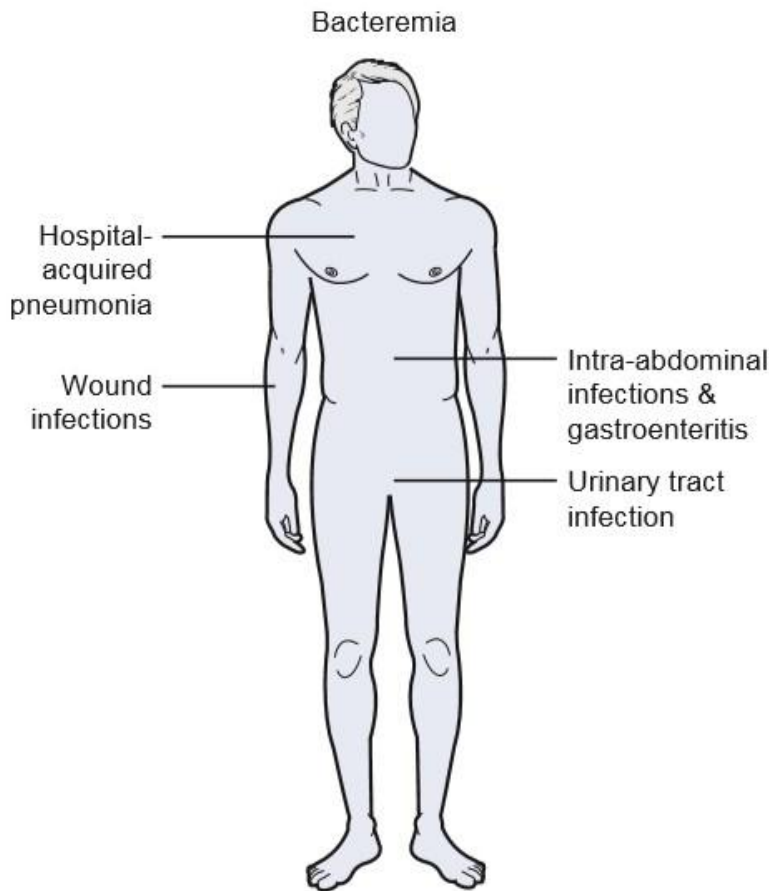
Vi khuẩn gram âm là một trong những tác nhân gây nhiễm khuẩn phổ biến nhất ở người. Nhóm vi khuẩn này bao gồm *Enterobacteriaceae*, một họ vi khuẩn lớn gây ra nhiều nhiễm khuẩn đường tiêu hóa, tiết niệu và nhiễm trùng cơ hội. *Pseudomonas aeruginosa* là một tác nhân thường gặp của nhiễm khuẩn mắc phải tại bệnh viện và được cảnh báo về sự đề kháng của nó với nhiều thế hệ khác sinh. *Neisseria spp.*, trực khuẩn cong gram âm *Helicobacter pylori* và *Campylobacter jejuni*, và vi khuẩn đường hô hấp *Haemophilus influenzae* và *Bordetella pertussis* cũng có thể là những mầm bệnh cho người. Trong chương này, chúng ta sẽ đề cập về phương pháp điều trị cho từng loại vi sinh vật này.

### **Enterobacteriaceae**

Họ *Enterobacteriaceae* là một họ trực khuẩn gram âm lớn, phần lớn chúng đều có khả năng trú ngụ trong ống tiêu hóa của người. Bởi vì lý do này, chúng thường được đề cập đến như là trực khuẩn gram âm đường ruột. Nhiều thành viên trong họ này là một phần của khuẩn chí bình thường ở người và chỉ gây bệnh trong trường hợp vật chủ bị tổn thương. Như vậy, chúng là những mầm bệnh “cơ hội”. Những thành viên khác của *Enterobacteriaceae*, tuy nhiên, lại là những tác nhân nguy hại, sự phân lập những vi khuẩn này từ phân, thường cho thấy chúng là tác nhân gây bệnh. Một vài loài vi khuẩn nằm trong cả hai nhóm. Chẳng hạn, trong khi phần lớn vi khuẩn *Escherichia coli* sống vô hại trong lòng ruột, một số chủng tiếp nhận vật liệu di truyền ngoại lai khiến chúng gây nên các nhiễm khuẩn tiết niệu hay tiêu chảy ngay cả khi chủ thể khỏe mạnh.

### **ESCHERICHIA COLI, KLEBSIELLA SPP., AND PROTEUS SPP.**

*E. coli*, *Klebsiella spp.*, và *Proteus spp.* là những mầm bệnh dễ lây hay gây nên các nhiễm khuẩn mắc phải tại cộng đồng ở các cá thể khỏe mạnh và cũng thường xuyên dẫn đến các nhiễm khuẩn liên quan đến chăm sóc y tế. Vi khuẩn từ cả ba chi này gây nên các nhiễm khuẩn đường tiết niệu mắc phải tại cộng đồng, trong đó *E. coli* là tác nhân gây bệnh thường gặp nhất (Hình 11-1). Ở cá thể khỏe mạnh, một vài chủng *E. coli* có khả năng gây viêm ống tiêu hóa, bao gồm tiêu chảy khi du lịch và tiêu chảy có liên quan tới hội chứng tan huyết ure huyết. Ở trẻ sơ sinh, nó là nguyên nhân hàng đầu của viêm màng não. *Klebsiella spp.* gây viêm phổi mắc phải tại cộng đồng ở người nghiện rượu. Ngoài ra, cả ba mầm bệnh cũng thường gây nên các nhiễm khuẩn do chăm sóc sức khỏe như nhiễm khuẩn đường tiết niệu ở bệnh nhân đặt catheter, viêm phổi mắc phải ở bệnh viện, nhiễm trùng máu, nhiễm khuẩn vết thương và nhiễm khuẩn trong ổ bụng.



**FIGURE 11-1.** Common sites of Enterobacteriaceae infections.

Chúng ta không thể nắm được cách điều trị các nhiễm khuẩn Enterobacteriaceae nếu không tìm hiểu về men  $\beta$ -lactamase. Chẳng hạn, một vài chủng *E. coli* và *Proteus* mắc phải tại cộng đồng vẫn nhạy cảm với các aminopenicillin như ampicillin (Bảng 11-1). Tuy nhiên, nhiều chủng giờ đây đã thu nhận các plasmid TEM-1  $\beta$ -lactamase (xem mục “Điểm quan trọng”), cho phép chúng đề kháng lại ampicillin ngoại trừ các cephalosporin thế hệ 1, như **cefazolin**. Tuy nhiên, tất cả các chủng *Klebsiella* cho thấy có nhiễm sắc thể mã hóa cho men  $\beta$ -lactamase, giúp chúng có khả năng đề kháng ampicillin. Hầu hết các nhiễm khuẩn mắc phải tại cộng đồng do *E. coli*, *Proteus spp.*, và *Klebsiella spp* đều có thể điều trị bởi các quinolones (**ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin**), **trimethoprim-sulfamethoxazole** hay các cephalosporin thế hệ 1 (**cefazolin**). Một ngoại lệ đáng lưu ý đó là *Proteus vulgaris*, chủng sản xuất ra một  $\beta$ -lactamase được mã hóa trên nhiễm sắc thể, giúp chúng đề kháng lại cả ampicillin và các cephalosporin thế hệ 1. Các cephalosporin thế hệ ba như **cefotaxime** hay **ceftriaxone**, thường được dùng để điều trị viêm bể thận nặng gây ra bởi những vi khuẩn này. **Aztreonam** cũng có thể được sử dụng.

**Bảng 11-1** Các kháng sinh dùng trong điều trị nhiễm khuẩn Enterobacteriaceae

Nhóm kháng sinh	Kháng sinh
<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella spp.</i> , <i>Proteus spp.</i>	
Aminopenicillins (ngoại trừ cho <i>Klebsiella spp</i> ) và <i>Proteus vulgaris</i> )	Ampicillin
Các cephalosporins thế hệ đầu	Cefazolin

(ngoại trừ cho <i>P. vulgaris</i> )	
Các thuốc sulfa	Trimethoprim-sulfamethoxazole
Các quinolone	Ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin
<b>Nếu đề kháng với các kháng sinh trên</b>	
Cephalosporin thế hệ ba	Cefotaxime, ceftriaxone
Monobactam	Aztreonam
Penicillin phổ rộng + chất ức chế $\beta$ -lactamase	Piperacillin + tazobactam, ticarcillin + clavulanate
Carbapenem	Imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem
+ aminoglycoside trong nhiễm khuẩn nặng	Gentamicin, tobramycin, amikacin
<b><i>Enterobacter, Serratia, Citrobacter, Providencia, Morganella spp.</i></b>	
Carbapenem	Imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem
Các thuốc sulfa	Trimethoprim-sulfamethoxazole
Các quinolone	Ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin
Cephalosporin thế hệ bốn	Cefepime
+ aminoglycoside trong nhiễm khuẩn nặng	Gentamicin, tobramycin, amikacin
<b><i>Salmonella enterica, Shigella spp.</i></b>	
Quinolone	Ciprofloxacin
Cephalosporin thế hệ ba	Cefotaxime, ceftriaxone
Macrolides	Azithromycin
Một vài chủng còn nhạy cảm với	
Aminopenicillin	Ampicillin
Các thuốc sulfa	Trimethoprim-sulfamethoxazole
<b><i>Yersinia spp.</i></b>	
Amioglycoside	Gentamicin, streptomycin
Tetracycline	Doxycycline
Quinolone ( <i>Yersinia enterocolitica</i> )	Ciprofloxacin
Các thuốc sulfa ( <i>Y. enterocolitica</i> )	Trimethoprim-sulfamethoxazole

Những nhiễm khuẩn liên quan chăm sóc y tế thì rất khó để điều trị bởi vì những chủng *E. coli*, *Klebsiella spp.*, và *Proteus spp.* gây bệnh này thường là những chủng kháng đa thuốc.

Những tác nhân tiềm năng hữu ích bao gồm các cephalosporin thế hệ ba, bốn và năm (ví dụ, cefotaxime, ceftriaxone, cefepime, ceftazidime); penicillins phổ rộng + chất ức chế  $\beta$ -lactamase (piperacillin-tazobactam, ticarcillin-clavulanate); và carbapenems (ví dụ, imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem), nhưng việc điều trị phải được cá nhân hóa và dựa trên sự nhạy cảm của từng chủng vi khuẩn phân lập. *E. coli*, *Klebsiella spp.*, và *Proteus spp.* thường nhạy cảm với aminoglycosides, như gentamicin, tobramycin, và amikacin. Tuy nhiên, những tác nhân này thường không được sử dụng như một liệu trình đơn độc mà được phối hợp với các tác nhân khác trong các nhiễm khuẩn đe dọa tính mạng (nhiễm trùng huyết).

Những  $\beta$ -lactamase đặc biệt mạnh, còn được gọi là  $\beta$ -lactamase phổ rộng (ESBLs – Extended-spectrum  $\beta$ -lactamases) và các *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPCs), thường là mối lo ngại đặc biệt ở một vài chủng *E. coli* và *Klebsiella* cô lập, cho thấy những  $\beta$ -lactamase này đề kháng với hầu hết các kháng sinh và rất khó để điều trị.

#### **ĐIỂM QUAN TRỌNG**

Họ Enterobacteriaceae đặc biệt rất giỏi trong việc sản xuất ra các  $\beta$ -lactamase để bảo vệ bản thân chống lại các kháng sinh nhóm  $\beta$ -lactamase. Vì vậy, khi thảo luận chọn liệu pháp điều trị thích hợp trị họ Enterobacteriaceae cần có một kiến thức căn bản về những loại  $\beta$ -lactamase mà VK sản sinh ra và các  $\beta$ -lactam bị enzyme này phá hủy. Có bốn loại  $\beta$ -lactamase là TEM-1, AmpC,  $\beta$ -lactamase phổ rộng (extended-spectrum  $\beta$ -lactamases : ESBLs) và carbapenemase sinh bởi *Klebsiella pneumoniae* (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemases : KPCs)

**TEM-1:**  $\beta$ -lactamase này là một plasmid được mã hóa và phiên mã liên tục. Gây đề kháng hoàn toàn với ampicillin và amoxicillin.

**AmpC:**  $\beta$ -lactamase này thông thường được mã hóa trên nhiễm sắc thể và có thể cảm ứng được. Khi được cảm ứng, AmpC  $\beta$ -lactamase gây đề kháng với penicillin, ampicillin/amoxicillin, và các cephalosporin thế hệ 1. Các chủng VK đột biến phiên mã liên tục một lượng lớn enzyme này đều đề kháng với tất cả kháng sinh nhóm  $\beta$ -lactam (bao gồm kết hợp  $\beta$ -lactama/chất ức chế  $\beta$ -lactamase như piperacillin-tazobactam) ngoại trừ các carbapenem.

**ESBL:**  $\beta$ -lactamase của nhóm này thường là plasmid được mã hóa và phiên mã liên tục. Chúng là những nan đề đặc biệt bởi vì những chủng vi khuẩn sản sinh ESBL có thể cho thấy nhạy cảm với cephalosporin thế hệ ba, tuy nhiên trên thực tế chúng lại đề kháng. Những  $\beta$ -lactamase này phá hủy tất cả  $\beta$ -lactam ngoại trừ carbapenem và thỉnh thoảng các kết hợp  $\beta$ -lactama/chất ức chế  $\beta$ -lactamase. Ngoài ra, bởi vì các plasmid mang gen ESBL cũng thường mã hóa cách thức đề kháng nhiều loại kháng sinh khác nữa, nên các chủng VK sinh ESBL cũng thường kháng được nhiều kháng sinh không phải  $\beta$ -lactam.

**KPC:** KPCs là một lớp tương đối mới của  $\beta$ -lactamase được tìm thấy ngày càng nhiều ở *K. pneumoniae* phân lập. Những  $\beta$ -lactamase này phá hủy tất cả  $\beta$ -lactam, bao gồm cả các carbapenem. Các plasmid mang gen mã hóa KPCs cũng mã hóa sự đề kháng với các kháng sinh khác, khiến cho việc điều trị rất khó khăn. Các aminoglycoside, colistin, và tigecycline đã được sử dụng với một vài thành công để trị các VK kháng này. Một quan ngại ở đây đó là plasmid mã hóa KPCs sẽ nhanh chóng lan truyền đến các chủng vi khuẩn khác; những trường hợp của việc lan tỏa này đã được ghi nhận.

#### **ENTEROBACTER, SERRATIA, CITROBACTER, PROVIDENCIA, AND MORGANELLA SPP.**

Hầu hết những vi khuẩn này đều có thể cư ngụ tại ống tiêu hóa của người mà không gây bệnh, nhưng chúng có thể gây viêm phổi, nhiễm đường tiết niệu, nhiễm khuẩn bên trong ổ bụng, nhiễm khuẩn vết thương, và nhiễm khuẩn huyết ở những bệnh nhân nội trú tại bệnh viện. (Hình, 11-1)

Mỗi loài vi khuẩn này đều mang gen  $\beta$ -lactamase AmpC-type cảm ứng được được mã hóa trên nhiễm sắc thể, điều này giúp nó có khả năng đề kháng penicillin, ampicillin/amoxicillin, và cephalosporin thế hệ 1. Phức tạp hơn nữa, những chủng đột biến mà có khả năng phiên mã liên tục một mức độ lớn enzyme này lại có thể được sống sót một cách chọn lọc trong quá trình điều trị với vài kháng sinh  $\beta$ -lactam. Những chủng đột biến này đề kháng với tất cả  $\beta$ -lactam ngoại trừ carbapenems (**imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem**). Một vài chuyên gia thấy rằng **cefepime** cũng có tác động chống lại những chủng VK này. Một hậu quả của việc chọn lọc sống sót các chủng này là khi một chủng vi khuẩn ban đầu cho thấy nhạy cảm với một số  $\beta$ -lactam có thể trở nên kháng thuốc trong quá trình điều trị, dẫn đến điều trị thất bại. Mặc dù nhiều khuẩn gram âm mã hóa AmpC  $\beta$ -lactamase, hiện tượng chọn lọc sống sót những chủng đột biến phiên mã liên tục này là vấn đề nguy hại đặc biệt ở nhiễm khuẩn *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Providencia*, and *Morganella spp.* khi được điều trị với cephalosporin thế hệ ba (xem “Ghi nhớ”).

Các chủng *Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Providencia*, và *Morganella spp.* cũng thường xuyên du nhập những plasmids đề kháng những kháng sinh khác, và việc điều trị phải phù hợp với sự nhạy cảm của riêng từng chủng. Các quinolone (**ciprofloxacin**, **levofloxacin**, **moxifloxacin**) và **trimethoprim-sulfamethoxazole** thường cũng hiệu quả. Như với *E. coli*, *Klebsiella spp.*, và *Proteus spp.*, các aminoglycosides (**gentamicin**, **tobramycin**, **amikacin**) cũng được dùng phối hợp với thuốc khác trong các nhiễm khuẩn đe dọa tính mạng (nhiễm trùng huyết).

### **SALMONELLA ENTERICA, SHIGELLA SPP., AND YERSINIA ENTEROCOLITICA**

Hầu hết dịch bệnh là do *Salmonella enterica*, *Shigella spp.*, và *Yersinia enterocolitica* ngoài ra còn bao gồm viêm ống tiêu hóa ở những cá thể khỏe mạnh (Hình. 11-1). Ngoài ra, vài chủng *S. enterica* gây sốt thương hàn, một nhiễm khuẩn nghiêm trọng đặc trưng bởi nhiễm khuẩn huyết kéo dài.

Tiêu chảy cấp do nhiễm khuẩn gây ra bởi *S. enterica* và *Y. enterocolitica* ở người có hệ miễn dịch bình thường thông thường không yêu cầu điều trị kháng sinh. Tuy nhiên, điều trị được khuyến cáo khi nhiễm khuẩn đã lan ra đến đường ruột, nhiễm khuẩn nặng, hay bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Khi kháng sinh được chỉ định, nhiễm khuẩn *Salmonella* và *Shigella* nên được điều trị với quinolones ( như, **ciprofloxacin**), cephalosporin thế hệ ba (như, **cefotaxime**, **ceftriaxone**), hay **azithromycin**. Một vài chủng vẫn nhạy cảm với aminopenicillins (**ampicillin**) hay **trimethoprim-sulfamethoxazole**. *Y. enterocolitica* thường nhạy cảm với aminoglycosides (**gentamicin**, **streptomycin**), tetracyclines (**doxycycline**), quinolones (**ciprofloxacin**) và **trimethoprim-sulfamethoxazole**.

### **YERSINIA PESTIS**

*Yersinia pestis* là nguyên nhân của dịch hạch, một trong những thảm họa đau thương của lịch sử loài người. Loài vi khuẩn này gây ra một vài đại dịch, một trong đó được biết đến như là Cái Chết Đen, nguyên nhân dẫn đến cái chết của một phần tư đến một phần ba dân số Châu Âu vào thế kỷ 14. Mặc dù một vài trường hợp bệnh dịch hạch vẫn còn được ghi nhận, nhưng mối quan ngại hiện nay về mầm bệnh này là về tiềm năng sử dụng nó như một tác nhân cho cuộc khủng bố về sinh học. Phương pháp điều trị được lựa chọn là **streptomycin** hay **gentamicin** (bảng 11-1). **Doxycycline** cũng hiệu quả.

### **Câu hỏi**

1. Các thành viên của Enterobacteriaceae gây các nhiễm khuẩn mắc phải \_\_\_\_\_ và nhiễm khuẩn liên quan \_\_\_\_\_.
2. Nhiễm đường tiểu mắc phải tại cộng đồng và tiêu chảy gây bởi *Escherichia coli* có thể điều trị thành công bởi \_\_\_\_\_ hoặc \_\_\_\_\_.
3. Extended-spectrum -lactamases thường được sản xuất bởi \_\_\_\_\_ hoặc \_\_\_\_\_.
4. Extended-spectrum -lactamases gây đề kháng với tất cả lactam trừ \_\_\_\_\_ và thỉnh thoảng \_\_\_\_\_.
5. Khi sản xuất một lượng lớn, AmpC -lactamases gây đề kháng với tất cả lactam trừ \_\_\_\_\_.
6. Trong các nhiễm khuẩn nghiêm trọng như nhiễm trùng huyết, \_\_\_\_\_ thường được sử dụng phối hợp với một kháng sinh chuẩn để trị Enterobacteriaceae.
7. Chủng *Salmonella enterica* and *Shigella spp.* gây \_\_\_\_\_ . Những chủng này nhạy cảm với \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, và \_\_\_\_\_ .

### **ĐỌC THÊM**

Livermore DM. Beta-lactamases in laboratory and clinical resistance. Clin Microbiol Rev. 1995;8:557–584. Nataro JP, Kaper JB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. Clin Microbiol Rev.

1998;11:142–201.

O'Hara CM, Brenner FW, Miller JM. Classification, identification, and clinical significance of *Proteus*, *Providencia*, and *Morganella*. *Clin Microbiol Rev.* 2000;13:534–546.

Pitout JD, Sanders CC, Sanders WE Jr. Antimicrobial resistance with focus on beta-lactam resistance in gram-negative bacilli. *Am J Med.* 1997;103:51–59.

Podschun R, Ullmann U. *Klebsiella* spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11:589–603.

Sanders WE Jr, Sanders CC. *Enterobacter* spp. pathogens poised to flourish at the turn of the century. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10:220–241.

Yu VL. *Serratia marcescens*: historical perspective and clinical review. *N Engl J Med.* 1979;300:887–893.

### **Pseudomonas**

Chi *Pseudomonas* bao gồm nhiều loài trực khuẩn gram âm được tìm thấy ở môi trường, một vài trong số đó thường gây ra những nhiễm khuẩn nghiêm trọng ở những cá thể bị suy yếu. *P. aeruginosa* là một trong những mầm bệnh cơ hội phổ biến nhất trên lâm sàng hiện nay. Vi khuẩn này là tác nhân thường thấy ở nhiễm khuẩn mắc phải tại bệnh viện, đặc biệt là viêm phổi, nhiễm khuẩn đường tiết niệu và nhiễm khuẩn vết thương (Hình 11-2). Ngoài ra, đường thở của hầu hết những cá thể với chứng xơ nang (cystic fibrosis) cũng bị nhiễm khuẩn trường diễn với *P. aeruginosa* ở thời điểm họ trưởng thành.

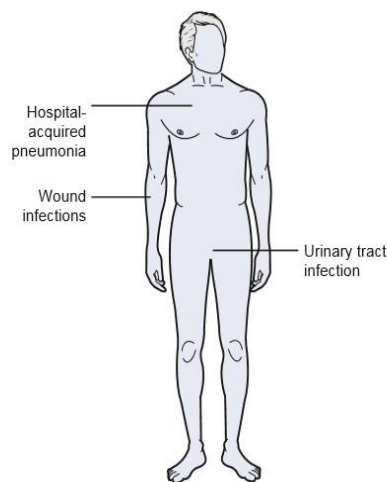
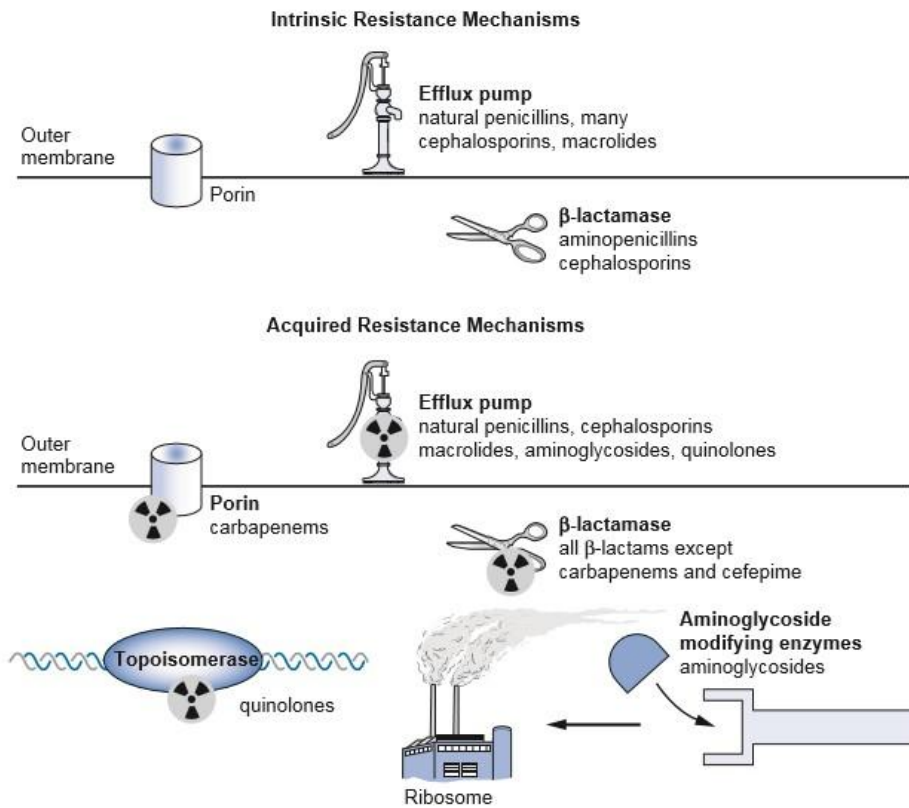


FIGURE 11-2. Sites of *Pseudomonas aeruginosa* infections.

Điều trị nhiễm khuẩn *P. aeruginosa* thường phức tạp bởi chúng có nhiều cơ chế kháng thuốc (Hình 11-3). Vi khuẩn này có một màng ngoài không cho các chất thấm qua mà có những kênh porin chọn lọc cao, sản sinh ra nhiều kênh bơm thuốc đẩy ngược ra khỏi vi khuẩn, và cũng có một nhiễm sắc thể mang gen  $\beta$ -lactamase cảm ứng được. Vì những lý do này, aminopenicillins, macrolides, và hầu hết cephalosporins đều không có hiệu lực với vi khuẩn này. Tuy nhiên, vẫn có một vài phương án điều trị (bảng 11-2). Penicillin phổ rộng **piperacillin** xuyên qua kênh porin ở màng ngoài nhưng ở tỉ lệ thấp. Vì thế, kháng sinh này phải được dùng liều cao để có tác dụng diệt khuẩn. Một số cephalosporin thế hệ ba (e.g., **ceftazidime**), cephalosporin thế hệ bốn (e.g., **cefepime**), monobactam (**aztreonam**), carbapenem (e.g., **imipenem**, **meropenem**, **doripenem**), quinolones (e.g., **ciprofloxacin**, **levofloxacin**), và aminoglycosides (e.g., **gentamicin**, **tobramycin**, và **amikacin**) đều hiệu lực với *P. aeruginosa*. Tuy nhiên, không phải tất cả các thuốc trong một nhóm đều tương đương về hiệu lực chống pseudomonas. Ví dụ, **piperacillin** thì hiệu quả hơn **ticarcillin**, **ciprofloxacin** hiệu quả hơn các quinolone khác, và **tobramycin** hiệu quả hơn



**gentamicin.** Trong số các carbapenem, **ertapenem** không nên dùng để điều trị nhiễm khuẩn *P. aeruginosa*. **Colistin** được sử dụng ngày càng nhiều để điều trị nhiễm khuẩn gây ra bởi những cá thể vi khuẩn kháng các kháng sinh khác.



Hình 13. Cơ chế đề tự nhiên và có được của *Pseudomonas aeruginosa*. Các cơ chế đề kháng tự nhiên có ở tất cả các chủng *P. aeruginosa*. Những đột biến và sự thu nạp vật liệu di truyền ngoại lai cho phép một vài chủng có khả năng đề kháng có được thêm một số kháng sinh nữa thông qua sự tăng cường các cơ chế đề kháng sẵn có và sự sản sinh ra phương thức đề kháng mới. Ký hiệu phóng xạ biểu hiện sự thu nạp của những đột biến làm thay đổi quá trình trình diện protein.

Không may rằng, *P. aeruginosa* cũng đặc biệt giỏi với việc tiếp nhận đề kháng với hầu hết kháng sinh, vì vậy chúng không nhạy cảm chắc chắn với bất cứ thuốc kháng sinh nào. Sự đề kháng có được thông qua nhiều cơ chế ( hình 11-3). Các đột biến có thể làm tăng lên quá trình sản xuất  $\beta$ -lactamase trên nhiễm sắc thể, dẫn đến đề kháng với tất cả  $\beta$ -lactam ngoại trừ carbapenem và **cefepime**. Tương tự thế, những đột biến cũng có thể sản xuất ra nhiều các kênh porin tổng thuốc ra khỏi VK, dẫn đến kháng penicillin, cephalosporin, aminoglycoside và quinolone. Những đột biến trên gen mã hóa một trong các porin màng ngoài, cũng có thể ngăn chặn sự xâm nhập của các carbapenems, và sự sản xuất ra các topoisomerase bị đột biến cũng làm vi khuẩn mất nhạy cảm với các quinolone. Sự đề kháng aminoglycoside cũng có thể xảy ra cùng với sự thu nạp của gen mã hóa cho quá trình sản xuất các yếu tố acetyl hóa hay adenyl hóa aminoglycoside, ngăn cản chúng gắn lên ribosome.

Như một hệ quả của sự đề kháng sẵn có và có được, các chủng *P. aeruginosa* thường không nhạy cảm với một hay nhiều kháng sinh. Ví dụ, những khảo sát gần đây cho thấy rằng có đến 15 – 25 % chủng đề kháng với piperacillin, 20 – 30% đề kháng ceftazidime, 40 – 45% đề kháng aztreonam. Vì vậy, không có phác đồ kháng sinh thống nhất để điều trị *P. aeruginosa* hiệu quả, và liệu trình phải được dựa trên các tài liệu về sự nhạy cảm của từng chủng riêng biệt.

**Bảng 11-2** Các kháng sinh dùng trong điều trị nhiễm khuẩn TKMX

Nhóm kháng sinh	Kháng sinh
Penicillin phổ rộng	Piperacillin
Cephalosporin thế hệ ba	Ceftazidime
Cephalosporin thế hệ bốn	Cefepime
Carbapenem	Imipenem, meropenem, doripenem
Monobactam	Aztreonam
Quinolone	Ciprofloxacin, levofloxacin
Aminoglycoside	Gentamicin, tobramcin, amikacin
Colistin	
<b>Phối hợp kháng sinh trong nhiễm khuẩn nặng</b>	
B-lactam nhạy cảm pseudomonas + aminoglycoside	Ceftazidime + tobramycin
Penicillin phổ rộng + Quinolone nhạy cảm pseudomonas	Piperacillin + ciprofloxacin

Thậm chí còn đáng quan ngại hơn đó là sự kháng thuốc ngay trong quá trình điều trị thích hợp của nhiễm khuẩn *P. aeruginosa*, khiến cho quá trình điều trị thất bại. Để tránh hiện tượng này, nhiễm khuẩn *P. aeruginosa* nặng phải thường được điều trị với hai kháng sinh đồng thời. Một vài phối hợp có tác dụng hiệp đồng diệt khuẩn. Nói cách khác, sử dụng những kháng sinh cùng nhau có thể cho hiệu quả rõ rệt hơn so với đơn trị liệu. Những phối hợp này bao gồm một  $\beta$ -lactam nhạy cảm pseudomonas với một aminoglycoside và cũng có thể một  $\beta$ -lactam nhạy cảm pseudomonas cùng với một quinolone nhạy cảm pseudomonas.

### ĐIỂM QUAN TRỌNG

Tazobactam không có hiệu lực chống lại các  $\beta$ -lactamase phổ biến của *Pseudomonas aeruginosa*. Kết quả là các chủng *P. aeruginosa* đề kháng với piperacillin thường cũng đề kháng với piperacillin-tazobactam

### Câu hỏi

- Các cephalosporins thường được dùng sau có tác dụng trị trực khuẩn mũ xanh: \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_.
- \_\_\_\_\_ thì có hiệu lực với *Pseudomonas aeruginosa* hơn ticarcillin
- Một số hiễm khuẩn *P. aeruginosa* nặng thường được điều trị đồng thời với các kháng sinh \_\_\_\_\_.
- Một vài phối hợp kháng sinh cho tác dụng hiệp đồng diệt khuẩn *P. aeruginosa*. Các kết hợp này bao gồm: \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ và \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_

### ĐỌC THÊM

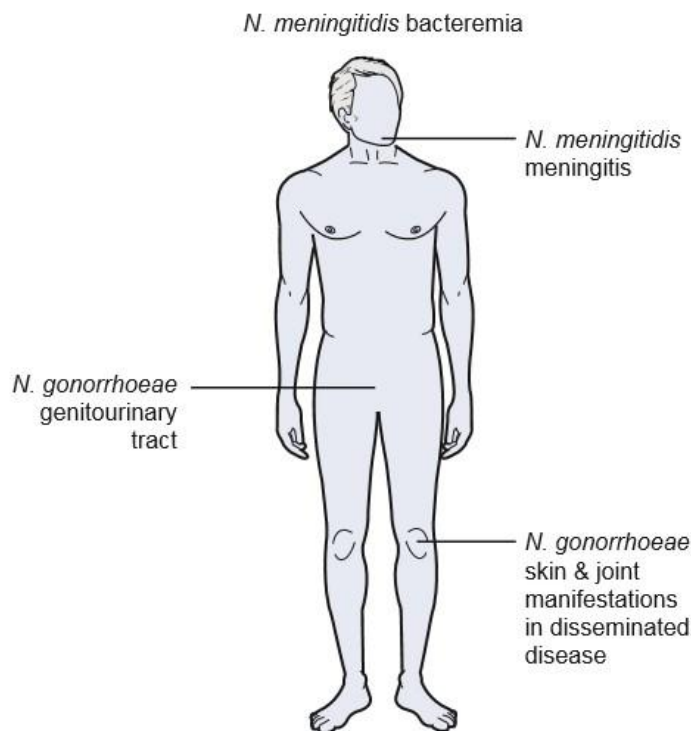
Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multidrug resistance in Acinetobacter species and Pseudomonas aeruginosa. Clin Infect Dis. 2006;43(suppl 2):S49–S56. Cunha BA. Pseudomonas aeruginosa: resistance and therapy. Semin Respir Infect. 2002;17:231–239. Hauser AR, Sriram P.

Severe *Pseudomonas aeruginosa* infections: tackling the conundrum of drug resistance. *Postgrad Med.* 2005;117:41–48. Lambert PA. Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *J R Soc Med.* 2002; 95(suppl 41):22–26.

### Nisseria

Chi *Neisseria* bao gồm hai loài hay gặp và quan trọng với Y khoa: *Neisseria meningitidis* và *Neisseria gonorrhoeae*. *N. meningitidis* là tác nhân rất đáng sợ gây viêm màng não và nhiễm khuẩn huyết (Hình 11-4). Nhiễm trùng có thể diễn ra với tốc độ rất nhanh và dẫn đến tử vong ngay ở những cá thể còn trẻ và khỏe mạnh. *N. gonorrhoeae* là tác nhân gây bệnh lậu, bệnh lây truyền qua đường tình dục. Những nhiễm trùng do vi khuẩn này thường gây các bệnh khu trú với triệu chứng như viêm cổ tử cung, viêm niệu đạo, viêm xương chậu. Tuy nhiên, vi khuẩn này cũng có thể lây lan vào máu, đi đến các khớp và da, gây ra bệnh lậu lan tỏa.

Các chủng của *N. meningitidis* thông thường đều nhạy cảm với **penicillin**, và **penicillin** vẫn là một lựa chọn để điều trị loại vi khuẩn này (Bảng 11-3). Tuy nhiên vấn đề đề kháng với **penicillin** cũng đã được báo cáo, vì thế sự nhạy cảm của một vài chủng riêng lẻ nên được kiểm tra. Cephalosporin thế hệ ba, như **ceftriaxone** và **cefotaxime**, đạt nồng độ cao ở dịch não tủy cho hiệu quả rất toàn diện với *N. meningitidis*. **Chloramphenicol** cũng là một phương án thay thế cho những bệnh nhân không dung nạp các kháng sinh  $\beta$ -lactam. Vì viêm màng não và nhiễm khuẩn máu gây ra bởi vi khuẩn này có thể dẫn đến tử vong rất nhanh, nên các phương án dự phòng được hướng dẫn cho người nhà bệnh nhân để ngăn ngừa lây bệnh. **Ciprofloxacin**, **rifampin**, và **ceftriaxone** được sử dụng với mục đích này.



**FIGURE 11-4.** Sites of *Neisseria* spp. infections.

Trước đây, nhiễm khuẩn *N. gonorrhoeae* cũng thường xuyên được điều trị với **penicillin**. Tuy nhiên, cùng với sự tăng lên của chủng vi khuẩn với đặc tính du nhập gen đề kháng đã làm cho việc điều trị trở nên không còn hiệu quả trong hầu hết các ca viêm phổi. Những đặc tính này bao gồm những plasmid mã hóa cho men  $\beta$ -lactamase, những đột biến làm tăng kênh bơm thuốc ra và giảm sự xâm nhập thông qua các porin, sự thay đổi các protein gắn penicillin (penicillin-binding proteins - PBPs). May thay, những cơ chế này không dẫn đến sự đề kháng cephalosporin thế hệ ba.

Vì vậy, những khuyến cáo hiện hành trong điều trị bệnh lậu không biến chứng ở người lớn đều khuyên sử dụng **ceftriaxone** và **cefixime** (Bảng 11-4). Lưu ý rằng bệnh lậu thường nặng nề hơn khi đồng nhiễm *Chlamydia trachomatis*, nên trong thực tế điều trị *Chlamydia* cũng được khuyến cáo cho bất kỳ bệnh nhân với chẩn đoán nhiễm *N. gonorrhoeae*.

**Bảng 11-3** Các kháng sinh dùng trong điều trị nhiễm khuẩn *Neisseria meningitidis*

Nhóm kháng sinh	Kháng sinh
Penicillin tự nhiên	Penicillin G
Cephalosporin thế hệ ba	Ceftriaxone, cefotaxime
<b>Dự phòng sau khi tiếp xúc</b>	
Quinolone	Ciprofloxacin
Rifamycin	Rifampin
Cephalosporin thế hệ ba	Ceftriaxone, cefotaxime

**Bảng 11-4** Các kháng sinh dùng trong điều trị nhiễm khuẩn *Neisseria gonorrhoeae*

Nhóm kháng sinh	Kháng sinh
Cephalosporin thế hệ ba	Ceftriaxone, cefixime

### Câu hỏi

- Lựa chọn điều trị nhiễm khuẩn *Neisseria meningitidis* là \_\_\_\_\_.
- Lựa chọn điều trị nhiễm khuẩn *Neisseria gonorrhoeae* không biến chứng ở người lớn là \_\_\_\_\_ hay \_\_\_\_\_.
- Bởi vì thường xuyên đồng nhiễm khuẩn, các kháng sinh dùng trị \_\_\_\_\_ nên được chỉ định cho bất kỳ ai đang điều trị bệnh lậu.

### ĐỌC THÊM

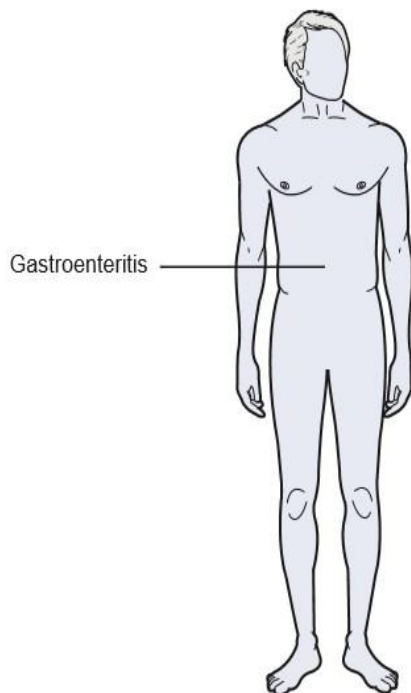
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. MMWR Recomm Rep. 2006;55:1–94.
- Deguchi T, Saito I, Tanaka M, et al. Fluoroquinolone treatment failure in gonorrhea. Emergence of a *Neisseria gonorrhoeae* strain with enhanced resistance to fluoroquinolones. Sex Transm Dis. 1997;24:247–250.
- Lyss SB, Kamb ML, Peterman TA, et al. *Chlamydia trachomatis* among patients infected with and treated for *Neisseria gonorrhoeae* in sexually transmitted disease clinics in the United States. Ann Intern Med. 2003;139:178–185.
- Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 2004;39:1267–1284.

### Phẩy khuẩn Gram âm

*C. jejuni*, *H. pylori*, và *Vibrio cholerae* đều có những điểm chung về hình thái, chúng đều là những trực khuẩn gram âm hình cong. Ngoài ra, những trực khuẩn này đều xâm nhiễm ống tiêu hóa ở người. Tuy nhiên, mỗi loại lại khác nhau ở biểu hiện bệnh và các phác đồ điều trị chúng.

### CAMPYLOBACTER JEJUNI

*C. jejuni* là một trong những nguyên nhân phổ biến gây viêm ruột cấp trên thế giới. Vi khuẩn này cư ngụ ở nhiều loại động vật hoang dã và thuần hóa; con người bị xâm nhập khi ăn thức ăn hay nước uống nhiễm bẩn. Biểu hiện lâm sàng bao gồm tiêu chảy, sốt, và đau bụng (Hình 11-5).



**FIGURE 11-5.** Sites of *Campylobacter jejuni* infections.

Điều trị kháng sinh được chỉ định chỉ một bộ phận nhỏ số bệnh nhân bị nhiễm *C. jejuni*. Số này bao gồm các bệnh nhân biểu hiện sốt cao, tiêu chảy ra máu hay liên tục, các triệu chứng kéo dài, hay những bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Macrolide được ưu tiên hơn trong điều trị (**erythromycin, azithromycin, clarithromycin**) hoặc quinilone (**ciprofloxacin**), dù cho tỉ lệ đề kháng với **ciprofloxacin** đang gia tăng. Các phương án thay thế bao gồm tetracycline (**tetracyclin, doxycycline**), aminoglycoside (**gentamicin, tobramycin, amikacin**), **amoxicillin + acid clavunanic**, hay **chloramphenicol** (Bảng 11-5).

<b>Bảng 11-5</b>	<b>Các kháng sinh dùng trong điều trị nhiễm khuẩn <i>Campylobacter Jejuni</i></b>
------------------	---

<b>Nhóm kháng sinh</b>	<b>Kháng sinh</b>
<b>Lựa chọn điều trị</b>	

Macrolide	Erythromycin, azithromycin, clarithromycin
Quinolone	Ciprofloxacin
<b>Lựa chọn thay thế</b>	
Tetracycline	Tetracycline, doxycycline
Aminoglycoside	Gentamicin, tobramycin, amikacin
Aminopenicillin + Chẹn $\beta$ -lactamase	Amoxicillin + acid clavunanic
Chloramphenicol	

### HELICOBACTER PYLORI

Việc khám phá ra vai trò của *H. pylori* trong bệnh viêm loét dạ dày là một trong những bước ngoặt to lớn trong lịch sử Y học khi mà trước đây bệnh loét dạ dày được xem như là một bệnh tự phát. *H. pylori* trú ngụ ở dạ dày người, nơi mà nó gây ra các phản ứng viêm dẫn đến loét dạ dày (Hình 11-6). Nếu không điều trị kháng sinh, bệnh có xu hướng kéo dài trong nhiều năm, đôi khi là cả đời.

Trên in vitro, *H. pylori* nhạy cảm với một vài kháng sinh. Số này bao gồm **amoxicillin, clarithromycin, metronidazole, và tetracycline** (Bảng 11-6). Ngoài ra, **bismuth subsalicylate**, được biết rộng rãi ở Mỹ với tên **Pepto-Bismol**, tỏ ra hiệu quả với loài vi khuẩn này. Thành phần bismuth trong chế phẩm này làm rối loạn thành tế bào *H. pylori*. Mặc dù nhạy cảm trong thử nghiệm in vitro, *H. pylori* rất khó bị diệt hoàn toàn khi điều trị kháng sinh. Có một vài yếu tố khiến nó khó diệt như vậy. Một đặc tính rất đặc biệt của vi khuẩn này khiến bệnh trở nên mạn tính là nó rất dễ đề kháng kháng sinh. Sự sử dụng cùng một kháng sinh nhiều lần khiến chủng *H. pylori* trú ngụ trường diễn trong dạ dày quen dần, và mỗi khi chúng tiếp xúc lại kháng sinh đó sẽ làm tăng nguy cơ đề kháng. Ngoài ra, môi trường acid ở dạ dày hạn chế hiệu quả của một số kháng sinh, điều đó cho phép *H. pylori* sống sót lâu hơn trong quá trình điều trị và khiến chúng trở nên đề kháng kháng sinh. Vì vậy, không có gì ngạc nhiên khi đến 20-40% chủng cô lập đề kháng với **metridazole** và 10% đề kháng **clarithromycin**. Đề kháng **metronidazole** là kết quả từ đột biến trong gen nitroreductase, gen mã hóa cho một protein có khả năng bất hoạt **metronidazole**. Những đột biến ở một trong các gen mã hóa một phần tiểu thể ribosome 50S ngăn cản **clarithromycin** gắn vào ribosome. Vì nhiều nguyên do, tỷ lệ diệt khuẩn ở cá thể bệnh được điều trị với một kháng sinh khá thấp.

Để đối phó với khả năng đề kháng của *H. pylori*, các phác đồ phối hợp được sử dụng để điều trị loài vi khuẩn này (Bảng 11-6). Mỗi một phác đồ bao gồm ít nhất hai kháng sinh kết hợp với một kháng tiết acid. Thành phần kháng tiết trong phác đồ làm tăng nồng độ pH dịch vị, giúp tối ưu hiệu quả của kháng sinh và cũng hạn chế tiến triển tổn thương mô do tiếp xúc với acid.

**Bảng 11-6** Các kháng sinh dùng trong điều trị nhiễm khuẩn *Helicobacter pylori*

Nhóm kháng sinh	Kháng sinh
Aminopenicillin	Amoxicillin
Macrolide	Clarithromycin
Metronidazole	
Tetracycline	Tetracycline
Bismuth subsalicylate	
<b>Phác đồ khuyến cáo</b>	
Amoxicillin + clarithromycin + proton pump inhibitor	

---

Metronidazole + clarithromycin + proton pump inhibitor

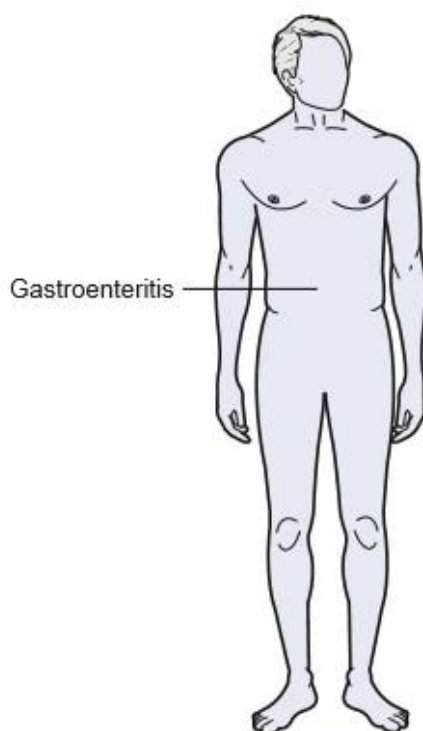
---

Bismuth subsalicylate + metronidazole + tetracycline + proton pump inhibitor

---

## VIBRIO CHOLERAE

*V. cholera* hiện đang là mối nguy hại toàn cầu gây nên các đại dịch tả. Bệnh nhân bị bệnh tả thường tiêu chảy liên tục và có thể dẫn đến tử vong trong vài giờ do mất nước quá nhiều (Hình 11-7). Kháng sinh đóng vai trò quan trọng trong việc giảm số lần đi ngoài và thời gian tiêu chảy ở những bệnh nhân này. Trước đây, **tetracycline** và **doxycycline** là những lựa chọn điều trị bệnh tả, tuy nhiên đề kháng thuốc ngày càng phổ biến và xảy ra khi các chủng tiếp nhận các plasmid trình diện đồng thời các yếu tố quyết định đề kháng đa kháng sinh. Những kháng sinh hiệu lực khác bao



**FIGURE 11-7.** Sites of *Vibrio cholerae* infections.

hồm quinolon (**ciprofloxacin**), macrolide (**erythromycin**, **azithromycin**), hay **trimethoprim-sulfamethoxazole** (Bảng 11-7), mặc dù **trimethoprim-sulfamethoxazole** đang dần trở nên bị đề kháng phổ biến.

<b>Bảng 11-7</b>	<b>Các kháng sinh dùng trong điều trị nhiễm khuẩn <i>Vibrio cholerae</i></b>
------------------	--

---

Nhóm kháng sinh

Kháng sinh

---

Tác nhân có hiệu lực

---

Macrolide	Erythromycin, azithromycin
Quinolone	Ciprofloxacin
Tetracycline	Tetracycline, doxycycline
Sulfa	Trimethoprim-sulfamethoxazole

### ĐIỂM QUAN TRỌNG

Cùng với bệnh loét dạ dày, nhiễm khuẩn *Helicobacter pylori* cũng được cho là có liên quan đến một dạng ung thư dạ dày, được gọi là ung thư mô lympho liên quan đến màng nhầy (mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma). Đáng chú ý là việc tiêu diệt *H. pylori* có liên quan đến sự thuyên giảm lâu dài của những ung thư này. Điều này là một ví dụ tiêu biểu cho sự thành công của việc sử dụng kháng sinh điều trị ung thư.

### Câu hỏi

- Liệu pháp kháng sinh điều trị nhiễm khuẩn *Campylobacter jejuni* nên \_\_\_\_\_ được chỉ định cho các trường hợp bệnh tiêu chảy không biến chứng ở bệnh nhân bình thường.
- Kháng sinh đầu tay trong điều trị nhiễm khuẩn *C. jejuni* bao gồm \_\_\_\_\_ và \_\_\_\_\_.
- Helocobacter pylori* rất dễ đề kháng kháng sinh, nên các phác đồ điều trị khuyến cáo \_\_\_\_\_ kháng sinh kết hợp.
- Điều trị nhiễm khuẩn *H. pylori* bao gồm hai phần: một \_\_\_\_\_ và một \_\_\_\_\_.
- Trước đây, \_\_\_\_\_ và \_\_\_\_\_ là những kháng sinh được lựa chọn để trị bệnh tả, nhưng sự đề kháng đang dần trở nên phổ biến.
- Những kháng sinh kháng được dùng để điều trị bệnh tả bao gồm \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, và \_\_\_\_\_.

### ĐỌC THÊM

- Bhattacharya SK. An evaluation of current cholera treatment. *Expert Opin Pharmacother.* 2003;4:141–146.
- Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2001;32:331–351.
- Howden CW, Hunt RH. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection. Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 1998;93:2330–2338.
- Lariviere LA, Gaudreau CL, Turgeon FF. Susceptibility of clinical isolates of *Campylobacter jejuni* to twenty-five antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother.* 1986;18:681–685.
- Megraud F. Resistance of *Helicobacter pylori* to antibiotics and its impact on treatment options. *Drug Resist Update.* 2001;4:178–186.
- Walsh JH, Peterson WL. The treatment of *Helicobacter pylori* infection in the management of peptic ulcer disease. *N Engl J Med.* 1995;333:984–991.
- Yamamoto T, Nair GB, Albert MJ, et al. Survey of in vitro susceptibilities of *Vibrio cholerae* O1 and O139 to antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:241–244.



### Vi khuẩn Gram âm khác

Nhiều loài vi khuẩn Gram âm khác cũng hay gây ra các nhiễm trùng ở người. Ở đây, chúng ta sẽ bàn luận bốn trong số chúng: *H. influenzae*, *B. pertussis*, *Moraxella catarrhalis*, và *Acinetobacter spp.*

### HAEMOPHILUS INFLUENZAE

*H. influenzae* là một trực khuẩn nhỏ Gram âm gây ra những nhiễm khuẩn nhẹ và thậm chí cũng có thể đe dọa tính mạng. Vi khuẩn này gây ra viêm tai giữa, viêm xoang, viêm phổi mắc phải tại cộng đồng, viêm kết mạc, viêm màng não, viêm thượng vị và viêm khớp tự hoại (Hình 11-8). *H. influenzae* type B đặc biệt nguy hiểm và trong quá khứ là nguyên nhân chính của các nhiễm khuẩn nặng nề như viêm màng não. Tuy nhiên, hiện nay nó trở nên ít phổ biến với việc sử dụng rộng rãi vaccine chứa kháng nguyên vỏ type B.

**Ampicillin** hay **amoxicillin** được sử dụng thường xuyên để trị nhiễm khuẩn gây ra bởi *H. influenzae* trong nhiều năm. Tuy nhiên hiện giờ, có gần 30% chủng du nhập các plasmid mã hóa men  $\beta$ -lactamase có thể phá hủy những kháng sinh này. May mắn thay, những  $\beta$ -lactamase này bị phong bế bởi **clavunate** và **sulbactam**, nên kết hợp **aminopenicillin/chất ức chế  $\beta$ -lactamase** (**amoxicillin + clavulanate**, **ampicillin + sulbactam**) vẫn có hiệu lực (Bảng 11-8). Tương tự, cephalosporin thế hệ hai và ba (**cefuroxime**, **ceftriaxone**, **cefotaxime**) cũng hiệu quả với  $\beta$ -lactamase này. Những khác sinh hiệu quả khác bao gồm quinolone (**ciprofloxacin**, **levofloxacin**, **moxifloxacin**, **gemifloxacin**), kháng sinh giống macrolide (**azithromycin**, **telithromycin**), tetracycline (**tetracyclin**, **doxycycline**), và carbapenem (**imipenem**, **meropenem**, **doripenem**, **ertapenem**). Trimethoprim-sulfamethoxazole cũng hiệu quả, mặc dù đang dần bị đề kháng. Những người hay tiếp xúc với bệnh nhân nhiễm *H. influenzae* serotype B nên được điều trị dự phòng với **rifampin**.

**Bảng 11-8** Các kháng sinh dùng trong điều trị nhiễm khuẩn *Haemophilus influenzae*

Nhóm kháng sinh	Kháng sinh
<b>Lựa chọn điều trị</b>	
Aminopenicillin + phong bế $\beta$ -lactamase	Amoxicillin/clavunate, ampicillin/sulbactam
Cephalosporin thế hệ hai	Cefuroxime
Cephalosporin thế hệ ba	Ceftriaxone, cefotaxime
<b>Hiệu lực tương tự</b>	
Tetracycline	Tetracycline, doxycycline
Giống macrolide	Azithromycin, telithromycin
Quinolone	Ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, gemifloxacin
Carbapenem	Imipenem, doripenem, meropenem, ertapenem
<b>Đôi khi có hiệu lực</b>	

Sulfa	Trimethoprim-sulfamethoxazole
<b>Dự phòng serotype B</b>	
Rifamycin	Rifampin

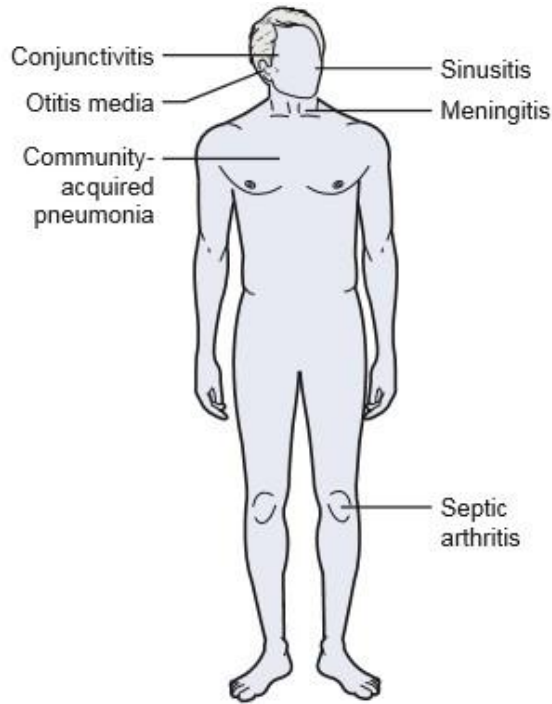


FIGURE 11-8. Sites of *Haemophilus influenzae* infections.

**BORDETELLA PERTUSSIS**

*B. pertussis* hình cầu trực khuẩn rất nhỏ gây bệnh ho gà (Hình 11-9). Ở trẻ em, bệnh này được đặc trưng bởi những tràng ho ngắn và nhanh kèm theo thở ngáp, tạo nên tiếng “whoop”. Mặc dù bệnh thường hay gặp ở trẻ, ho gà đang ngày càng được nhận biết nhiều hơn ở người lớn như là nguyên nhân gây ra các cơn ho kéo dài vài tuần hoặc lâu hơn.

Điều trị kháng sinh cho bệnh ho gà vẫn còn tranh cãi nhưng thường được khuyến cáo sử dụng trong thời kỳ đầu của bệnh bởi vì nó có thể rút ngắn thời gian bị bệnh và hạn chế sự lây lan. **Macrolides (azithromycin, clarithromycin, erythromycin)** là những thuốc được lựa chọn cho cả trẻ em và người lớn dựa trên tác dụng của nó trên in vitro và cả trên các thử nghiệm lâm sàng (Bảng 11-9). Những kháng sinh hiệu quả khác bao gồm quinolone (**ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin**), **telithromycin, trimethoprim-sulfamethoxazole**, và nhóm **tetracycline (tetracycline, doxycycline)**. Dự phòng sau khi tiếp xúc với một macrolide nên được cân nhắc cho những người hay tiếp xúc với bệnh nhân ho gà.

**MORAXELLA CATARRHALIS**

*M. catarrhalis* là một song cầu Gram âm thường gây viêm tai giữa, viêm phổi và viêm xoang (Hình 11-10). Hầu hết tất cả các chủng này đều sản xuất  $\beta$ -lactamase đề kháng được amoxicillin và ampicillin. Kháng sinh có hiệu lực với vi khuẩn này bao gồm penicilin phổ rộng (**piperacillin**),  $\beta$ -lactam/phong bế  $\beta$ -lactamase (**amoxicillin + clavunanate, ampicillin + sulbactam**), cephalosporin thế hệ hai và thế hệ ba (**cefuroxime, ceftriaxone, cefotaxime**), aminoglycosise (**gentamicin, tobramcin, amikacin**), **trimethoprim-sulfamethoxazole**, tetracycline

(tetracycline, doxycycline), macrolide (azithromycin, clarithromycin), và quinolone (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin).

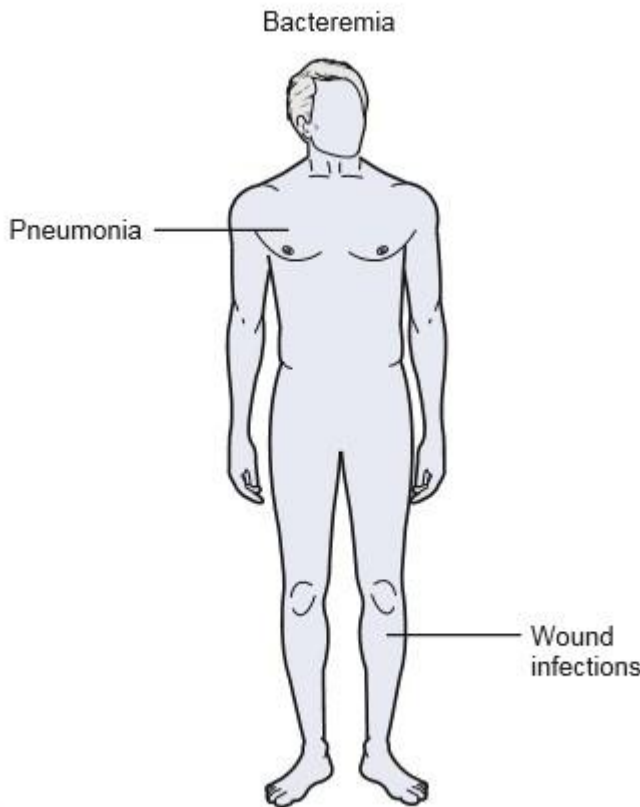


FIGURE 11-11. Sites of *Acinetobacter baumannii* infections.

**Bảng 11-10** Các kháng sinh dùng trong điều trị nhiễm khuẩn *Moraxella Catarrhalis*

Nhóm kháng sinh	Kháng sinh
Penicillin phổ rộng	Piperacillin
Aminopenicillin + phong bế $\beta$ -lactamase	Amoxicillin/clavunate, ampicillin/sulbactam
Cephalosporin thế hệ hai	Cefuroxime
Cephalosporin thế hệ ba	Ceftriaxone, cefotaxime
Tetracycline	Tetracycline, doxycycline
Aminoglycoside	Gentamicin, tobramycin, amikacin
Quinolone	Ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin
Sulfa	Trimethoprim-sulfamethoxazole
Macrolide	Azithromycin, clarithromycin

### ACINETOBACTER

*Acinetobacter spp.* là những trực khuẩn hình cần câu hay cầu trực khuẩn gây ra các bệnh nhiễm khuẩn mắc phải tại bệnh viện và cộng đồng. Các bệnh này bao gồm viêm phổi, nhiễm khuẩn máu, và nhiễm trùng vết thương (Hình 11-11). Điều trị có thể gặp khó khăn vì nhiều chủng đề kháng kháng sinh. Đáng chú ý là chất phong bế  $\beta$ -lactamase sulbactam có tác dụng diệt khuẩn với vi khuẩn này, và không ngoài mong đợi, **ampicillin-sulbactam** đã được chứng minh có hiệu quả trong điều trị nhiễm khuẩn gây ra bởi vi khuẩn này (Bảng 11-11). Tương tự, carbapenems (**imipenem, meropenem, doripenm**), **rifampin**, và **amikacin** cũng có thể có hiệu lực. Tuy nhiên, sự đề kháng với các kháng sinh này đang gia tăng. **Colistin** và **tigecycline** thỉnh thoảng được dùng để điều trị những chủng đề kháng với các kháng sinh khác.

**Bảng 11-11** Các kháng sinh dùng trong điều trị nhiễm khuẩn *Acinetobacter Spp.*

Nhóm kháng sinh	Kháng sinh
Aminopenicillin + phong bế $\beta$ -lactamase	Amoxicillin/clavunate, ampicillin/sulbactam
Carbapenem	Imipenem, meropenem, doripenem
Rifamycin	Rifampin
Aminoglycoside	Amikacin
Clistin	
Tetracycline	Tigecycline

### Câu hỏi

- Việc sử dụng ampicillin và amoxicillin trong điều trị nhiễm khuẩn *Haemophilus influenzae* hiện nay đã bị hạn chế bởi sản xuất một \_\_\_\_\_ bởi nhiều chủng vi khuẩn.
- Kháng sinh được lựa chọn để điều trị nhiễm khuẩn *H. influenzae* là \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, hoặc \_\_\_\_\_.
- Kháng sinh được lựa chọn để điều trị nhiễm khuẩn *Bordetella pertussis* là \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, và \_\_\_\_\_.
- Kháng sinh khác cũng có hiệu lực với *B. pertussis* bao gồm \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, và \_\_\_\_\_.
- Hầu hết các chuẩn *Moraxella catarrhalis* đều sản xuất một \_\_\_\_\_ làm chúng đề kháng với  $\beta$ -lactam.
- Chất phong bế  $\beta$ -lactamase \_\_\_\_\_ có hiệu quả với *Acinetobacter baumannii*.

### ĐỌC THÊM

- Doern GV, Brueggemann AB, Pierce G, et al. Antibiotic resistance among clinical isolates of *Haemophilus influenzae* in the United States in 1994 and 1995 and detection of beta-lactamase-positive strains resistant to amoxicillin-clavulanate: results of a national multicenter surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:292–297.
- Gordon KA, Fusco J, Biedenbach DJ, et al. Antimicrobial susceptibility testing of clinical isolates of *Bordetella pertussis* from northern California: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:3599–3600.
- Hewlett EL, Edwards KM. Clinical practice. Pertussis—not just for kids. *N Engl J Med.* 2005;352:1215–1222.
- Munoz-Price LS, Weinstein RA. *Acinetobacter* infection. *N Engl J Med.* 2008;358:1271–1281.
- Murphy TF. Respiratory infections caused by non-typeable *Haemophilus influenzae*. *Curr Opin Infect Dis.* 2003;16:129–134.
- Murphy TF, Parameswaran GI. *Moraxella catarrhalis*, a human respiratory tract pathogen. *Clin Infect Dis.* 2009;49:124–131. Verduin CM, Hol C, Fleer A, et al. *Moraxella catarrhalis*: from emerging to established pathogen. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15:125–144.
- Vila J, Pachon J. Therapeutic options for *Acinetobacter baumannii* infections. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9:587–599.
- von Konig CH. Use of antibiotics in the prevention and treatment of pertussis. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:S66–S68.

## Chương 12: Vi khuẩn kỵ khí

SVY6. Hoàng Thị Thu Trang, Học viên Y Dược học cổ truyền Việt Nam

Hiệu đính: DS. Võ Thị Hà

Tựa những chiến binh Trung Cổ sử dụng máy bắn đá và các vũ khí đột kích để công phá phòng tuyến của tòa thành địch, rất nhiều vi khuẩn kỵ khí làm tổn thương cơ thể của chúng ta bằng việc tiết ra các độc tố mạnh. Vài độc tố trong số đó, ví dụ những loại do các chủng thuộc họ Clostridia sản sinh ra, là những độc tố mạnh nhất vi khuẩn từng được biết đến.

Vi khuẩn kỵ khí là những vi khuẩn không thể sinh trưởng trong môi trường có oxy. Nhiều chủng trong số chúng bình thường cư trú trong khoang miệng, bộ máy tiêu hóa, bộ phận sinh dục nữ. Nhiễm khuẩn thường diễn ra sau khi bề mặt nhu mô nơi tập trung nhiều vi khuẩn bị tổn thương. *Bacteroides*, *Porphyromonas*, và *Prevotella* spp. là những trực khuẩn gram-âm kỵ khí thường gặp trong bệnh cảnh này. Những vi khuẩn kỵ khí khác được tìm thấy ngoài tự nhiên và gây nhiễm trùng khi tình cờ xâm nhập vào cơ thể chúng ta. *Clostridium* spp., họ vi khuẩn gây các bệnh uốn ván, ngộ độc thịt và hoại thư sinh hơi, là ví dụ xác đáng cho trường hợp này. Trong chương này, chúng ta sẽ thảo luận về những sinh vật đã kể trên, đặc biệt nhấn mạnh vào hiệu quả của liệu pháp kháng sinh sử dụng để điều trị những nhiễm khuẩn do chúng gây ra.

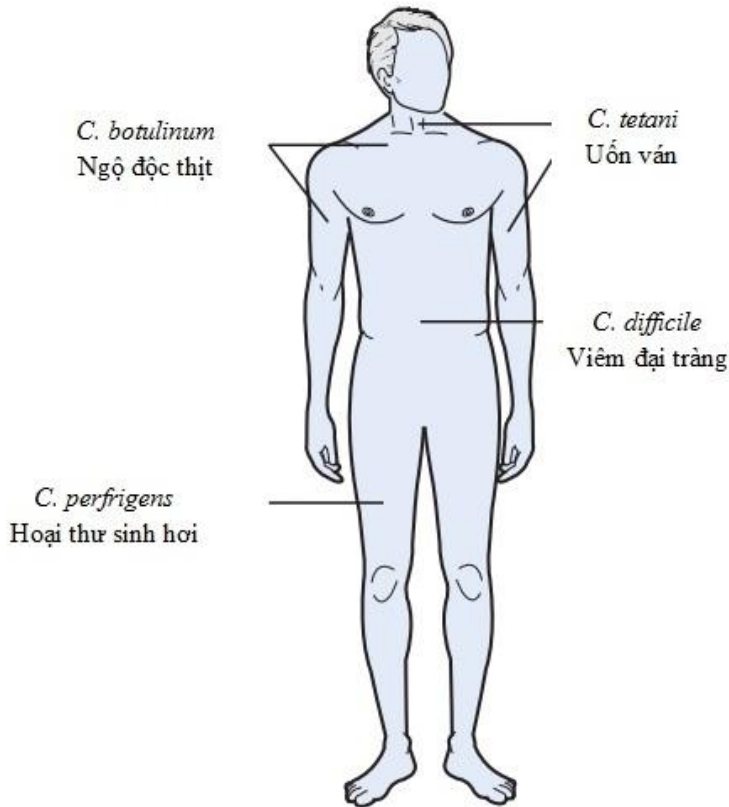
### Clostridia

Clostridia spp. là họ vi khuẩn Gram-dương, kỵ khí, sinh nha bào. Chúng gây nên nhiều bệnh phổ biến và nguy hiểm ở người, như uốn ván, ngộ độc thịt và hoại thư sinh hơi. Thêm vào đó, một chủng của họ này, *Clostridium difficile*, là nguyên nhân quan trọng gây nhiễm khuẩn tiêu hóa gây ra bởi dùng thuốc (iatrogenic gastrointestinal infections). Mặc dù tương đối khác nhau nhưng các bệnh kể trên đều có điểm chung là gây nên bởi độc tố và độc tố mạnh.

*Clostridium tetani* là tác nhân gây Uốn ván (Hình 12-1). Bệnh này đặc trưng bởi trạng thái co cứng cơ liên tục, thường bao gồm cứng cơ nhai (cứng hàm) và các cơ thân mình. Các triệu chứng xuất hiện sau nhiễm nha bào uốn ván qua các vết thương sâu. Mô hoại tử tạo môi trường kỵ khí thuận lợi cho sự phát triển của nha bào và giải phóng độc tố uốn ván. Độc tố này được vận chuyển đến não và tủy sống thông qua các sợi trục thần kinh và gây nên co cứng cơ toàn thân và rối loạn thần kinh thực vật. Hướng điều trị bệnh uốn ván bao gồm chăm sóc hỗ trợ tích cực, chú trọng vào hệ hô hấp và thần kinh cơ. Sử dụng thuốc kháng độc tố để trung hòa độc tố uốn ván. **Metronidazole** và **penicilin** là hai thuốc kháng sinh đầu tay. Vài số liệu nghiên cứu đã chỉ ra rằng sử dụng Metronidazole đem lại kết quả tốt hơn (Bảng 12-1).

Theo kinh điển, bệnh nhân bị ngộ độc thịt khi ăn phải thức ăn có nhiễm nha bào *Clostridium botulinum*, mặc dù nha bào cũng có thể xâm nhập vào cơ thể qua các vết thương. *C.botulinum*, cũng như *C.tetani*, sản sinh độc tố hướng thần kinh gây các tác dụng toàn thân. Tuy nhiên độc tố ngộ độc thịt dẫn đến các bệnh lý thần kinh sợ não và suy nhược hơn là co cứng cơ. Vì thế, các dấu

hiệu và triệu chứng của bệnh ngộ độc thịt khác biệt đáng kể với uốn ván. Bệnh nhân bị Ngộ độc thịt cần được chăm sóc hỗ trợ tích cực và sử dụng kháng độc tố. **Penicilin** là thuốc đầu tay và **metronidazole** là thuốc thay thế hữu ích (Bảng 12-1).



**BẢNG 12-1** Vị trí các nhiễm khuẩn do *Clostridium spp.* gây ra

<b>BẢNG 12-1</b> Kháng sinh trong điều trị nhiễm khuẩn do <i>Clostridium spp.</i>	
Nhóm Kháng sinh	Kháng sinh
<b>Thuốc đầu tay</b>	
Penicilin tự nhiên	Penicilin G*
Metronidazole	
* Ngoại lệ: Không nên dùng Penicilin trong điều trị <i>Clostridium difficile</i> . Nên dùng Vancomycin đường uống hoặc metronidazole đường uống.	

*Clostridium perfringens* là nguyên nhân gây hoại thư sinh hơi, một nhiễm khuẩn nguy hiểm, tiến triển nhanh xảy ra trên mô mềm, cơ, các tổ chức sâu (Hình 12-1). Hướng điều trị bao gồm can thiệp ngoại khoa cắt bỏ tổ chức cùng với liệu pháp kháng sinh. **Penicilin** phối hợp với một trong các thuốc sau: **clindamycin**, **tetracylin** hoặc **metronidazole** thường được sử dụng (Bảng 12-1).

Không như những loài còn lại trong họ Clostridia, bệnh lý do *C. difficile* gây ra không liên quan đến chấn thương hay mắc phải do ăn uống mà liên quan đến sử dụng kháng sinh. Bình thường, hệ vi khuẩn chí tồn tại trong đại tràng với số lượng đủ để ngăn cản sự xâm lấn của *C. difficile*. Tuy nhiên sau khi sử dụng kháng sinh, nhiều thành phần của hệ này bị tiêu diệt tạo điều kiện cho sự sinh trưởng rầm rộ của *C. difficile*. Clindamycin là một trong những kháng sinh dường như là vấn đề gây ra bệnh lý do *C. difficile*. Nhiễm khuẩn do *C. difficile* sẽ dẫn tới nhiều hình thái bệnh khác nhau từ **tiêu chảy thể nhẹ** tới **viêm đại tràng giả mạc cấp tính** và đe dọa tính mạng. Hướng điều trị bao gồm: (nếu có thể) dùng kháng sinh là căn nguyên của bệnh và sử dụng kháng sinh kháng Clostridium. **Metronidazole** đường uống là lựa chọn cho thể nhẹ đến vừa. **Vancomycin** đường uống không bị hấp thu đáng kể vào máu, do đó đạt được nồng độ cao ở đường tiêu hóa nên được khuyến cáo sử dụng với thể nặng (Bảng 12-1).

### ĐIỂM QUAN TRỌNG

Sự tiến triển các bệnh gây ra bởi *C. difficile* chủ yếu liên quan đến clindamycin, ampicillin và cephalosporin. Trong khi ampicillin và cephalosporin, hai loại kháng sinh thường xuyên được chỉ định, là nguyên nhân lý giải cho tỉ lệ lớn các bệnh do *C. difficile*, thì mối quan hệ giữa những bệnh cảnh này với clindamycin dường như đặc thù hơn. Như những chủng kỵ khí khác, *C. difficile* về cơ bản nhạy cảm với clindamycin. Tuy nhiên những dòng *C. difficile* gây dịch tiêu chảy bệnh viện có xu hướng kháng kháng sinh này. Bởi vậy, bên cạnh việc ức chế hệ vi khuẩn chí, clindamycin còn khiến *C. difficile* nhân lên và gây hại cho đại tràng.

Johnson S, Samore MH, Farrow KA, et al. Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of *Clostridium difficile* in four hospitals. *N Engl J Med*. 1999;341:1645–1651.

### CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

1. *Clostridium* spp là trực khuẩn \_\_\_\_\_, sinh \_\_\_\_\_, gram \_\_\_\_\_.
2. Trong phần lớn các nhiễm khuẩn do *Clostridium* spp, thuốc đầu tay được sử dụng là \_\_\_\_\_ và \_\_\_\_\_.
3. Viêm đại tràng do *C. difficile* được điều trị bằng \_\_\_\_\_ đường uống và \_\_\_\_\_ đường uống.

### THAM KHẢO

Ahmadsyah I, Salim A. Treatment of tetanus: an open study to compare the efficacy of procaine penicillin and metronidazole. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291:648–650.

Alexander CJ, Citron DM, Brazier JS, et al. Identification and antimicrobial resistance patterns of clinical isolates of *Clostridium clostridioforme*, *Clostridium innocuum*, and *Clostridium ramosum* compared with those of clinical isolates of *Clostridium perfringens*. *J Clin Microbiol*. 1995;33:3209–3215.

Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infections in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)

and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31:431–455.

Darke SG, King AM, Slack WK. Gas gangrene and related infection: classification, clinical features and aetiology, management and mortality. A report of 88 cases. *Br J Surg.* 1977;64:104–112.

Sobel J. Botulism. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1167–1173.

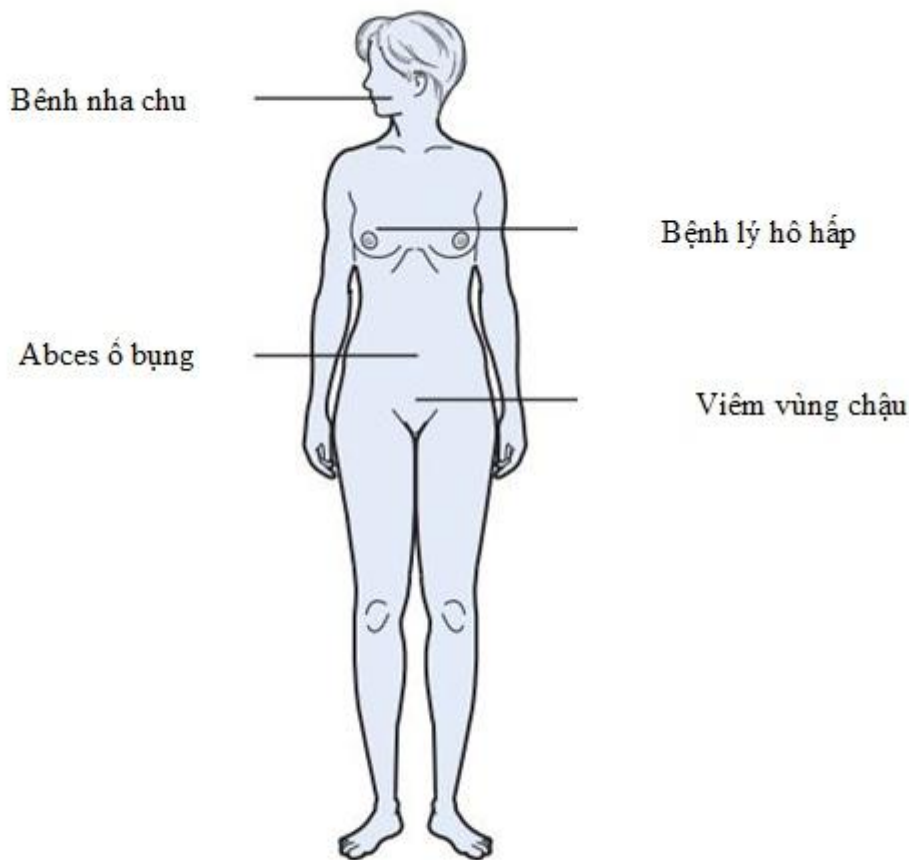


### Trực khuẩn Gram âm kỵ khí

Nhiều chủng Trực khuẩn gram-âm kỵ khí cư trú với mật độ cao trong khoang miệng, hệ tiêu hóa, âm đạo của con người, bao gồm *Bacteroides* (quan trọng nhất là chủng *Bacteroides fragilis*), *Prevotella* và *Porphyromonas spp.* Khi gặp điều kiện thuận lợi chúng sẽ gây nên bệnh lý nha chu, viêm phổi – màng phổi, viêm vùng chậu, abscess ổ bụng (Hình 12-2). Độc tính của chúng được gia tăng khi có mặt các chủng vi khuẩn khác và vì vậy những sinh vật này thường liên quan đến nhiễm đa trùng.

Trực khuẩn kỵ khí gram-âm, đặc biệt là chủng *B. fragilis*, thường tiết ra  $\beta$ -lactamase phân hủy penicillin và cephalosporin. Tuy vậy, nhóm carbapenem và vài cephalosporin (như cephamycin, cefotetan và cefoxitin) vẫn vững bền trước  $\beta$ -lactamase. Tương tự, các enzyme  $\beta$ -lactamase này bị khử hoạt tính bởi các chất ức chế  $\beta$ -lactamase.

Điều trị nhiễm khuẩn kỵ khí thường theo kinh nghiệm và dựa trên kết quả quan sát, rằng trực khuẩn gram âm kỵ khí gần như đều nhạy cảm với  $\beta$ -lactam/hợp chất ức chế  $\beta$ -lactamase (**ampicillin-sulbactam, piperacillin-tazobactam, ticarcillin-clavulanate**), nhóm carbapenem (**imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem**) và **metronidazole** (Bảng 12-2). **Chloramphenicol** cũng đem lại hiệu quả điều trị cao, nhưng bị hạn chế sử dụng bởi độc tính của thuốc. Những kháng sinh khác cũng có tác dụng tốt trị trực khuẩn gram-âm kỵ khí bao gồm **clindamycin, piperacillin, tigecycline**, cũng như một vài thuốc thuộc nhóm cephalosporin (**cefotetan, cefoxitin**) và nhóm quinolone (**moxifloxacin**).



**BẢNG 12-2** Vị trí các nhiễm khuẩn do trực khuẩn gram-âm kỵ khí gây ra

<b>BẢNG 12-2</b>		<b>Kháng sinh trong điều trị nhiễm khuẩn do <i>Bacteroides</i>, <i>Prevotella</i> và <i>Porphyromonas</i> Spp.</b>	
<b>Nhóm Kháng sinh</b>	<b>Tên kháng sinh</b>		
<b>Lựa chọn hàng đầu</b>			
$\beta$ -lactam/ hợp chất ức chế $\beta$ -lactamase	Ampicillin-sulbactam,	piperacillin-tazobactam,	ticarcillin-clavulanate
Carbapenems	Imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem		
Metronidazole			
<b>Lựa chọn cứu cánh</b>			
Clindamycin			
Cephalosporin thế hệ hai	Cefotetan, cefoxitin		
Penicilin phổ rộng	Piperacillin		
Quinolones	Moxifloxacin		
Thuốc tương tự Tetracycline	Tetracycline		
Chloramphenicol			

**CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ:**

4. \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, và \_\_\_\_\_ spp. là những trực khuẩn gram-âm kỵ khí quan trọng trên lâm sàng.
5. Bốn loại kháng sinh có tác dụng vượt trội chống lại trực khuẩn gram-âm kỵ khí là \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, và \_\_\_\_\_.
6. Những kháng sinh khác cũng có tác dụng tốt chống lại trực khuẩn gram-âm kỵ khí bao gồm \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, và \_\_\_\_\_.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO:**

Aldridge KE, Ashcraft D, Cambre K, et al. Multicenter survey of the changing in vitro antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of *Bacteroides fragilis* group, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, and *Peptostreptococcus* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45:1238–1243.

Snydman DR, Jacobus NV, McDermott LA, et al. National survey on the susceptibility of *Bacteroides fragilis* group: report and analysis of trends for 1997–2000. *Clin Infect Dis.* 2002;35(suppl 1):S126–S134.

Vedantam G, Hecht DW. Antibiotics and anaerobes of gut origin. *Curr Opin Microbiol.* 2003;6:457–461

## Chương 13. Vi khuẩn không điển hình

Người dịch: Trần Thị Hồng Ngoan – SVD5 - ĐH Dược HN

Hiệu đính: DS. Võ Thị Hà

Như đã đề cập, có nhiều vi khuẩn không được xếp vào nhóm vi khuẩn Gram âm; Gram dương, vi khuẩn kỵ khí, xoắn khuẩn, mycobacteria. Những vi khuẩn này sẽ được thảo luận tại chương này và được coi là vi khuẩn không điển hình bởi hầu hết chúng đều khó có thể phát hiện được bằng các phương pháp quen thuộc như nhuộm Gram hay rất khó để có thể nuôi cấy trong phòng thí nghiệm. Mặc dù sự phân loại này không phải là hoàn hảo nhưng nó cũng là một cách để xem xét liệu pháp kháng sinh phù hợp đối với nhóm vi khuẩn đa dạng này. Các vi khuẩn được thảo luận trong nhóm này bao gồm: *Chlamydia spp*, *Myclophasma spp*, *Legionella pneumophila*, *Brucella spp.*, *Francisella tularensis*, and *Rickettsia spp*.

Nhiều vi khuẩn trong nhóm này có thể gây tổn thương hoặc chết các tế bào của cơ thể người bằng chính các hoạt động sống và sự nhân lên của chúng trong các tế bào. Theo cách này, chúng giống như những người công nhân mỏ Trung cổ, những người đã tạo ra những đường hầm phía dưới những bức tường được phòng thủ kiên cố để thực hiện những cuộc tấn công từ bên trong lâu đài. Do các vi khuẩn này sống trong nội bào, các kháng sinh điều trị trong nhiễm trùng các vi khuẩn này phải có khả năng thâm nhập tốt vào trong tế bào.

### 1. Chlamydia

Vi khuẩn thuộc chi chlamydia là các vi khuẩn nội bào bắt buộc, phát triển tiếp diễn giữa hai thể: thể cơ bản (elementary body) có thể sống sót khi bị phóng thích ra ngoài ngoại bào và thể lưới (reticulate body) thích hợp để nhân lên bên trong tế bào. Trước đây chi chlamydia gồm 3 vi khuẩn quan trọng trên lâm sàng: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, và *Chlamydia psittaci*. Tuy nhiên những quan sát gần đây cho thấy 2 loài mới đây của *C.trachomatis* khá khác biệt và họ đã xếp chúng vào một chi riêng được gọi là Chlamydophila.

*Chlamydia trachomatis* là một trong những nguyên nhân chủ yếu gây ra các bệnh lây truyền qua đường tình dục và cũng là nguyên nhân hàng đầu gây mù lòa ở một số nơi trên thế giới. *Chlamydia pneumoniae* là tác nhân phổ biến gây viêm phổi cộng đồng trong khi đó *Chlamydia psittaci* lại là nguyên nhân gây bệnh sốt vẹt- một loại viêm phổi rất hiếm thường xuất phát từ các loài chim kỳ lạ.

Do Chlamydia and Chlamydophila spp là những vi sinh vật chỉ sống trong nội bào nên các kháng sinh điều trị các bệnh nhiễm khuẩn do các vi khuẩn này gây ra phải thâm nhập được vào nội bào với tỷ lệ cao. Các nhóm kháng sinh được có thể sử dụng bao gồm: nhóm macrolid ( **azithromycin**, **erythromycin**), tetracyclines (**doxycycline**, **tetracycline**), và một số quinolone ( bảng 13-1). Trong khi đó, **ofloxacin** và **levofloxacin** được khuyến cáo trong điều trị nhiễm khuẩn do *Chlamydia trachomatis*, moxifloxacin và gemifloxacin có tác dụng tốt nhất đối với *Chlamydophila pneumoniae*. **Telithromycin** cũng có tác dụng với *Chlamydophila pneumoniae*. Do chlamydia và *Chlamydophila* spp không có peptidoglycan nên các  $\beta$ - lactam thường không hiệu quả, nhưng nếu nguyên nhân không rõ ràng, **amoxicillin** vẫn có thể được sử dụng. Do tính an toàn của nó khi sử dụng cho phụ nữ có thai, **amoxicillin** thường được sử dụng trong nhiễm khuẩn *Chlamydia trachomatis* với các bệnh nhân này. Cần lưu ý rằng **clindamycin** có tác dụng trên vi khuẩn *Chlamydia trachomatis* và được sử dụng trong một số phác đồ kháng sinh điều trị viêm vùng chậu.

<b>Bảng 13-1</b>		Kháng sinh điều trị nhiễm khuẩn do chlamydia và chlamydomphila spp.
Nhóm sinh	kháng sinh	Kháng sinh
Tetracyclin		Tetracycline, doxycycline
Macrolid		Azithromycin, erythromycin, telithromycin (Chlamydomphila pneumonia)
Quinolone		Ofloxacin (Chlamydia trachomatis), levofloxacin (Chlamydia trachomatis), moxifloxacin (Chlamydomphila pneumoniae), gemifloxacin (Chlamydomphila pneumoniae)
Phụ nữ có thai		
Macrolid		Azithromycin, erythromycin
Aminopenicillin		Amoxicillin

**Câu hỏi:**

- 1) 3 nhóm kháng sinh có tác dụng tốt nhất trên *Chlamydomphila trachoatis* là: ....
- 2) *Chlamydia* và *Chlamydomphila spp* không có peptidoglycan do đó kháng với nhiều ....., mặc dù chưa có nguyên nhân rõ ràng nhưng ..... có một số tác dụng với *Chlamydomphila trachoatis*.

Đọc thêm:

- Adimora AA. Treatment of uncomplicated genital Chlamydia trachomatis infections in adults. Clin Infect Dis. 2002;35(suppl 2):S183–S186.
- Hammerschlag MR. Pneumonia due to Chlamydia pneumoniae in children: epidemiology, diagnosis, and treatment. Pediatr Pulmonol. 2003;36:384–390.
- Kirchner JT. Psittacosis. Is contact with birds causing your patient's pneumonia? Postgrad Med. 1997;102:181–182, 187–188, 193–194.
- Workowski KA, Berman S, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep. 2010;59:1–110.

## 2. Mychoplasma

Các vi khuẩn mychoplasma có thể coi là vi khuẩn sống tự do nhỏ nhất. Mặc dù nhiều chủng có thể gây bệnh cho người nhưng *Mychoplasma pneumoniae* là tác nhân phổ biến nhất. Những vi khuẩn này chỉ phát triển được trong cơ thể vật chủ hoặc trong các phòng thí nghiệm với các điều kiện thích hợp là các nguyên nhân phổ biến gây viêm phổi cộng đồng. Các nhóm kháng sinh điều trị hiệu quả trong trường hợp này bao gồm: macrolide ( **azithromycin, clarithromycin, erythromycin**), tetracycline (**doxycycline, tetracycline**) (Bảng13-2). Một số kháng sinh khác cũng có hiệu quả: quinolones (**levofloxacin, moxifloxacin, gemifloxacin**) và **telithromycin**. Mychoplasma không có vách tế bào nên  $\beta$ -lamtam không có tác dụng đối với các vi khuẩn này.

<b>Bảng 13-2</b>		Kháng sinh điều trị nhiễm khuẩn do mychoplasma
Nhóm sinh	kháng sinh	Kháng sinh
Macrolid		azithromycin, clarithromycin, erythromycin
Tetracylin		Tetracycline, doxycycline
Quinolone		levofloxacin, moxifloxacin, gemifloxacin

### Câu hỏi

- 3) 3 nhóm kháng sinh có tác dụng tốt nhất đối với *Mychoplasma pneumoniae* là:.....  
4) *M.pneumoniae* không có vách tế bào nên ..... không có tác dụng.

Đọc thêm:

Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, et al. Update of practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis. 2003;37:1405–1433. Taylor-Robinson D, Bébéar C. Antibiotic susceptibilities of mycoplasmas and treatment of mycoplasmal infections. J Antimicrob Chemother. 1997;40:622–630. Communityacquired pneumonia.

### 3. Legionella

*Legionella* spp. là các vi khuẩn sống trong môi trường nước tự nhiên hoặc các hệ thống đường ống nước. Nhiều vi khuẩn thuộc chi legionella có thể gây bệnh cho người trong đó hay gặp nhất là *L. pneumophila*. Những vi khuẩn này gây bệnh Legionnaires - một dạng viêm phổi nặng hoặc sốt potiac – một dạng bệnh nhẹ hơn và không ảnh hưởng đến chức năng hô hấp. Legionella có thể gây viêm phổi cộng đồng hoặc viêm phổi mắc phải tại bệnh viện. Tại phổi, các vi khuẩn legionella bị nuốt vào bên trong các đại thực bào và nhân lên trong đó. Kết quả là diễn biến của bệnh thường nặng và thường kèm theo các dấu hiệu và triệu chứng toàn thân như: sốt cao, ớn lạnh, buồn nôn, nôn, tiêu chảy và không tỉnh táo. Các nghiên cứu trong phòng thí nghiệm đã cho thấy bằng chứng của suy giảm chức năng gan, thận và hạ Na<sup>+</sup> máu. Các vi khuẩn legionella cư trú trong các đại thực bào vì vậy cần sử dụng các thuốc có khả năng thâm vào và có tác dụng tốt trong thực bào như macrolid, tetracyclin, quinolone. Các kháng sinh nên lựa chọn : **azithromycin, levofloxacin, và moxifloxacin** (Bảng 13-3). Ngoài ra có thể sử dụng các kháng sinh sau: **ciprofloxacin, gemifloxacin, clarithromycin, telithromycin, erythromycin, và doxycycline**.

<b>Bảng 13-3</b>		Kháng sinh điều trị nhiễm khuẩn do legionella Spp
Nhóm	kháng	Kháng sinh
sinh		
Lựa chọn đầu tay		
Macrolid		Azithromycin,
Quinolone		Levofloxacin, moxifloxacin
Lựa chọn thay thế		
Macrolid		Erythromycin, clarithromycin, telithromycin
Quinolone		ciprofloxacin, gemifloxacin
Tetracylin		Doxycycline

#### Câu hỏi:

- 5) Kháng sinh điều trị nhiễm khuẩn legionella bao gồm: ....., ....., và .....
- 6) Các vi khuẩn legionella chủ yếu nằm trong ..., vì vậy các kháng sinh phải vào được đó và tiêu diệt vi khuẩn.

#### Đọc thêm:

- Blázquez Garrido RM, Espinosa Parra FJ, Alemany Francés L, et al. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires disease: levofloxacin versus macrolides. *Clin Infect Dis*. 2005;40:800–806.
- Roig J, Rello J. Legionnaires' disease: a rational approach to therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51:1119–1129.
- Sabrià M, Pedro-Botet ML, Gómez J, et al. Fluoroquinolones vs macrolides in the treatment of Legionnaires disease. *Chest*. 2005;128:1401–1405.
- Yu VL, Greenberg RN, Zadeikis N, et al. Levofloxacin efficacy in the treatment of community-acquired legionellosis. *Chest*. 2004;125:2135–2139.

### 4. Brucella

*Brucella* spp. là các trực khuẩn gram âm nhỏ và gây brucellosis, một bệnh trên động vật và đôi khi lây sang người. Các chủng hay gây bệnh trên người nhất là *Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Brucella suis*, và *Brucella canis*. Tiếp xúc gần với động vật, sử dụng sữa chưa tiệt khuẩn hoặc phô mai là các yếu tố nguy cơ gây bệnh. Triệu chứng của bệnh bao gồm: sốt, vã mồ hôi, mệt mỏi, khó chịu và biếng ăn. Brucellosis thường khó chẩn đoán và nếu không điều trị nó có thể kéo dài vài tuần hoặc vài tháng. Nhiễm khuẩn kéo dài có thể gây các biểu hiện tại chỗ như: viêm khớp

(osteoarthritis), sacroiliitis (viêm khớp giữa xương chậu và đốt sống), hoặc viêm mào tinh hoàn và tinh hoàn (epididymo-orchitis).

Các vi khuẩn *Brucella* này sống và nhân lên trong các tế bào thực bào. Do đó, phác đồ điều trị brucellosis phải có **doxycycline**- kháng sinh thấm tốt vào bên trong các tế bào đó. Phác đồ ưu tiên là doxycycline kết hợp với **rifampicin** hoặc doxycycline kết hợp với **streptomycin** hay **gentamycin** ( bảng 13-4). Các quinolone (**ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin**) cũng có hiệu quả khi sử dụng kết với các kháng sinh khác như **rifampicin**, tuy nhiên kinh nghiệm còn ít. **Trimethoprim-sulfamethoxazole** và **rifampin** được khuyến cáo cho trẻ em và **trimethoprim-sulfamethoxazole** kết hợp **rifampin** hay **rifampin** đơn độc được khuyến cáo dành cho phụ nữ có thai- những đối tượng có chống chỉ định với doxycycline. Quá trình điều trị phải kéo dài (VD: 6 tuần) và bệnh nhân có thể bị tái phát.

<b>Bảng 13-4</b>	
	Kháng sinh điều trị nhiễm khuẩn do <i>Brucella</i> spp.
Nhóm kháng sinh	Kháng sinh
Lựa chọn đầu tay	
Tetracyclin + rifampicin	Doxycycline + rifampicin
Tetracycline + aminoglycosid	Doxycycline + gentamycin, Doxycycline + streptomycin
Lựa chọn thay thế	
Nhóm sulfamid	Trimethoprim-sulfamethoxazole
Quinolone	ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin

**Lịch sử:**

Brucellosis bị xem là nguyên nhân gây ra một trong những thảm họa tồi tệ nhất của hải quân trong thời bình, cuộc va chạm giữa tàu HMS Victoria và HMS Camperdown ở ngoài khơi bờ biển Syria năm 1893. Cuộc va chạm đã đánh chìm tàu Victoria của Hạm đội Địa Trung Hải Anh làm chết 358 thủy thủ. Một số nhà nghiên cứu tin rằng thuyền trưởng của những chiếc tàu này đã nhiễm brucellosis- một loài đặc hữu ở một số vùng của Địa Trung Hải vào thời điểm đó. Điều này làm giảm bản án của họ với sự việc này.

**Câu hỏi:**

- 7) 4 kháng sinh thường sử dụng nhất trong điều trị brucellosis là:
- 8) Phác đồ kết hợp thường được dùng để điều trị brucellosis. 3 phác đồ thường gặp nhất là :  
Doxycycline + ... , Doxycycline + ....., Doxycycline + ...
- 9) Do Doxycycline và quinolone không được khuyến cáo cho phụ nữ có thai, ... được sử dụng cho các bệnh nhân này khi họ mắc brucellosis.

Đọc thêm:

Ariza J, Gudiol F, Pallares R, et al. Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampin or doxycycline plus streptomycin. A randomized, double-blind study. *Ann Intern Med.* 1992;117:25–30.

Franco MP, Mulder M, Gilman RH, et al. Human brucellosis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:775–786.

Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, et al. Brucellosis. *N Engl J Med.* 2005;352:2325–2336.

**5. Francisella tularensis**

*Francisella tularensis*, trực khuẩn gram âm chủ yếu gây nhiễm trùng ở động vật, là nguyên nhân gây tularemia. *Francisella* có thể lây lan bằng nhiều cách như nhiễm trực tiếp do tiếp xúc với hoặc ăn thịt động vật nhiễm khuẩn hoặc gián tiếp qua các vết cắn của côn trùng, phơi nhiễm với nước hay bùn nhiễm khuẩn, hoặc do hít phải tác nhân. Hít phải *F. tularensis* có thể gây ra bệnh nặng do đó nó được phân loại như một vũ khí sinh học. Nhiễm tularemia bao gồm các thể: thể loét da (ulceroglandular), thể da không loét (glandular), thể mắt (oculoglandular), thể hầu

họng (oropharyngeal), thể thương hàn (typhoidal), thể phổi (pneumoic). Ở thể loét da, bệnh nhân thường có tổn thương da tại vị trí lây nhiễm (VD: ở vết cắn của côn trùng) và loét các hạch xung quanh. Thể da không loét tương tự thể loét da nhưng không có dấu hiệu loét. Bệnh nhân thể thương hàn thường sốt cao và nhiễm trùng máu. Những bệnh nhân thể phổi có dấu hiệu và triệu chứng của viêm phổi. Ở các bệnh nhân thể hậu họng thường có viêm hậu họng và sưng các hạch bạch huyết. Thể hạch mắt xuất hiện khi vi khuẩn qua niêm mạc mắt, gây viêm kết mạc. Mặc dù *F.tularensis* là một vi khuẩn nội bào không bắt buộc nhưng **streptomycin** vẫn là kháng sinh hiệu quả nhất (Bảng 13-5). Lý do sử dụng streptomycin vẫn chưa rõ ràng nhưng có thể là do chỉ cần tiêu diệt các vi khuẩn ngoại bào cũng đủ để điều trị bệnh. **Gentamycin** cũng thường được sử dụng để thay thế cho streptomycin vì nó có sẵn mặc dù hiệu quả thấp hơn. **Tetracyclin, doxycyclin và chloramphenicol** cũng có thể dùng để thay thế.

<b>Bảng 13-5</b>	Kháng sinh điều trị nhiễm khuẩn do <i>F.tularensis</i>
Nhóm kháng sinh	Kháng sinh
<i>Lựa chọn đầu tay</i>	
Aminoglycosid	streptomycin
<i>Lựa chọn thay thế</i>	
Aminoglycosid	Gentamycin
Tetracyclin	Tetracycline, doxycycline, cloramphenicol

#### Câu hỏi:

- 10) Kháng sinh được lựa chọn để điều trị tularemia là :
- 11) Do tính có sẵn, ... thường được sử dụng thay thế cho streptomycin trong điều trị tularemia.
- 12) Các khác sinh khác được sử dụng trong điều trị tularemia bao gồm: ...

#### Đọc thêm:

- Ellis J, Oyston PC, Green M, et al. Tularemia. Clin Microbiol Rev. 2002;15:631–646.
- Enderlin G, Morales L, Jacobs RF, et al. Streptomycin and alternative agents for the treatment of tularemia: review of the literature. Clin Infect Dis. 1994;19:42–47.
- Evans ME, Gregory DW, Schaffner W, et al. Tularemia: a 30-year experience with 88 cases. Medicine (Baltimore). 1985;64:251–269.

#### 6. Rickettsia

Có nhiều loài vi khuẩn Rickettsia có thể gây bệnh cho người. Các vi khuẩn này nhỏ, có cấu trúc vô tế bào giống như vi khuẩn gram âm và sống nội bào bắt buộc. Các triệu chứng phổ biến của nhiễm khuẩn rickettsial là : sốt, đau đầu và phát ban. Bệnh thường lây lan qua các vật chủ trung gian là các động vật chân đốt. Các thể bệnh bao gồm: sốt nổi mụn núi đá (*Rickettsia rickettsii*), sốt nổi mụn Địa Trung Hải (*Rickettsia conorii*), rickettsialpox (*Rickettsia akari*), sốt ban chảy rận (*Rickettsia prowazekii*), sốt ban bọ chuột (*Rickettsia typhi*) và sốt do mò (gây ra bởi các vi khuẩn có liên quan chặt chẽ đến *Orientia tsutsugamushi*).

Hầu hết các bệnh gây ra do rickettsial được điều trị bằng **doxycyclin**- kháng sinh có khả năng thấm tốt vào nội bào ( bảng 13-6). Doxycyclin còn được khuyến cáo cho trẻ em với một số thể của rickettsial do quá trình điều trị ngắn nên không gây ra tác dụng bất lợi trên xương và răng. Tetracyclin cũng thường được sử dụng. Mặc dù không hiệu quả bằng tetracycline, **cloramphenicol** cũng có thể sử dụng thay thế cho phụ nữ có thai. **Ciprofloxacin** cũng có thể sử dụng để điều trị sốt nổi mụn núi đá, sốt nổi mụn Địa Trung Hải và rickettsialpox.



**Lịch sử:**

Bệnh rickettsial chấy rận được cho là nguyên nhân khiến đội quân của Napoleon suy yếu khi rút quân khỏi Nga. Gần đây, các nhà nghiên cứu đã xác minh được việc này nhờ phát hiện ra DNA của *Rickettsia prowazekii* trong tủy răng ở thi thể của quân lính được chôn ở Lithuania

<b>Bảng 13-6</b>	Kháng sinh điều trị nhiễm khuẩn do <i>Rickettsia prowazekii</i>
Nhóm kháng sinh	Kháng sinh
Lựa chọn đầu tay	
Tetracycline	Doxycycline, tetracycline
Lựa chọn thay thế	
Cloramphenicol	
Quinolone	Ciprofloxacin

**Câu hỏi:**

13) Thuốc được lựa chọn để điều trị rickettsial: ...

14) Các kháng sinh khác cũng có thể tiêu diệt rickettsial: ..., .... và ....

**Đọc thêm:**

Maender JL, Tying SK. Treatment and prevention of rickettsial and ehrlichial infections. *Dermatol Ther.* 2004;17:499–504. Parola P, Paddock CD, Raoult D.

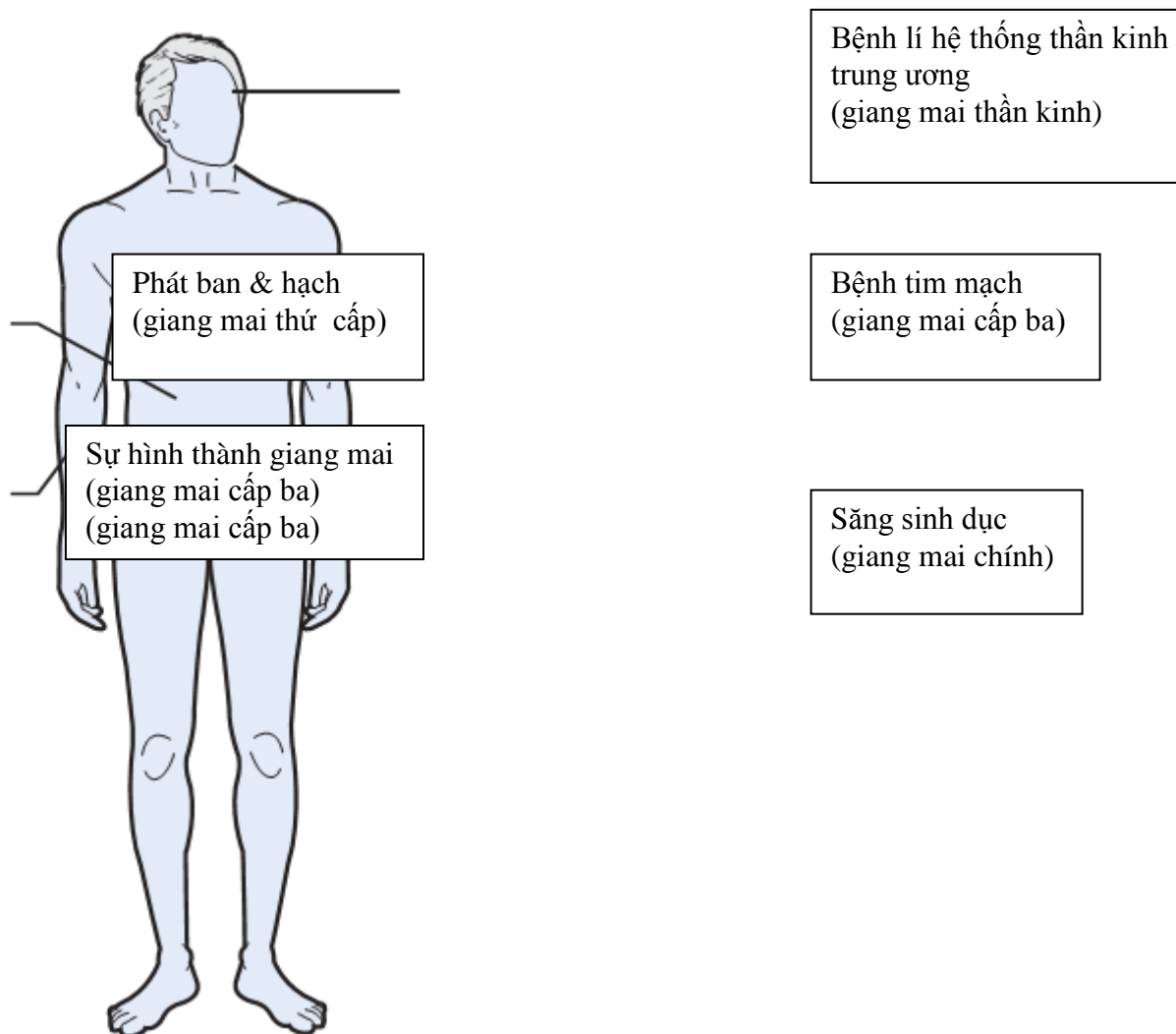
Tick-borne rickettsioses around the world: emerging diseases challenging old concepts. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:719–756.

**Chương 14: Xoắn khuẩn***Dịch: Hoàng Thị Hồng Thanh, SV D5, ĐH Dược Hà Nội**Mail: thanhhongdkh@gmail.com**Hiệu đính: DS. Võ Thị Hà*

Xoắn khuẩn là vi khuẩn hình xoắn hoặc xoắn ốc. Một số loại vi khuẩn trong nhóm này rất quan trọng về mặt y học, nhưng hai vi khuẩn nói riêng thường gặp bởi các bác sĩ. Chúng là *Treponema pallidum*, nguyên nhân của bệnh giang mai lây qua đường tình dục, và *Borrelia burgdorferi*, căn nguyên của bệnh Lyme. *Leptospira interrogans* gây ra một bệnh ít gặp nhưng nghiêm trọng gọi là trùng xoắn móc câu. Trong phần này, các vi khuẩn và điều trị kháng sinh của các bệnh nhiễm trùng do chúng gây ra sẽ được thảo luận.

***Treponema pallidum***

**Giang mai** là một bệnh lây truyền qua đường tình dục do xoắn khuẩn *Treponema pallidum*. Nhiễm trùng cấp tính, được gọi là giang mai sơ cấp, thường được biểu hiện bằng sự hiện diện của một sáng ở chỗ nhiễm (Hình 14-1). Các sáng tự chữa lành, nhưng vài tuần sau đó, các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh giang mai thứ cấp có thể tiến triển. Chúng bao gồm phát ban ở da, các màng nhày, sốt, khó chịu và nổi hạch. Các biểu hiện của bệnh giang mai thứ cấp thường được giải quyết nhưng dễ bị tái phát. Tuy nhiên, tại một số điểm, các cá thể thường bước vào giai đoạn bệnh được gọi là *giang mai tiềm ẩn*, trong đó không có bằng chứng rõ ràng của nhiễm trùng. Giang mai tiềm ẩn được chia thành hai loại: *giang mai giai đoạn sớm*, được định nghĩa là nhiễm trùng đã xảy ra trong những năm trước đó, và *giang mai giai đoạn muộn*, được định nghĩa là giang mai tiềm ẩn trong đó nhiễm trùng đã xuất hiện lâu hơn 1 năm. Sự khác biệt này là quan trọng bởi vì phác đồ điều trị kháng sinh khác nhau cho hai giai đoạn của bệnh. Một thời gian sau khi nhiễm bệnh lần đầu tiên, một số cá nhân sẽ phát triển bệnh cảnh lâm sàng thể hiện bệnh mạn tính nặng dần lên và được gọi là giang mai muộn hoặc giang mai cấp ba. Giang mai cấp ba thường được biểu hiện như bất thường về tim mạch hoặc sự hình thành giang mai trong da hoặc cơ quan nội tạng. Để làm cho vấn đề thêm phức tạp, cuộc xâm chiếm hệ thống thần kinh trung ương của *T. pallidum* có thể xảy ra trong bất kỳ giai đoạn nào của bệnh giang mai. Kết quả này trong giang mai thần kinh, có thể có dạng của bệnh màng não hoặc bệnh mạch máu – màng não, có liên quan đến mắt, bệnh liệt nói chung, bệnh động mạch lưng, hoặc bệnh hệ thống thần kinh trung ương.



**HÌNH 14.1.** Các vị trí nhiễm trùng gây ra bởi *Treponema pallidum*.

Vì *T. pallidum* không thể được nuôi cấy trong ống nghiệm, hầu hết những gì được biết về nó là nhạy cảm với kháng sinh dựa trên thử nghiệm ở người. Điều này chỉ ra rằng **penicillin** khá hiệu quả đối với sinh vật này (Bảng 14-1). Các đường dùng thuốc và thời gian điều trị thay đổi theo giai đoạn và loại bệnh giang mai cũng như các yếu tố vật chủ. Ví dụ giang mai sơ cấp, thứ cấp, và thời kì đầu bệnh giang mai tiềm ẩn được điều trị bằng một liều tiêm bắp benzathine penicillin (xem bảng "ĐIỂM QUAN TRỌNG"). Ngược lại, giang mai giai đoạn muộn và giang mai cấp ba được điều trị bằng ba mũi tiêm benzathine penicillin được đưa ra trong khoảng 1 tuần. Giang mai thần kinh được điều trị với 10 đến 14 ngày tiêm tĩnh mạch penicillin G. Lựa chọn thay thế cho các bệnh nhân bị dị ứng với penicillin bao gồm **tetracycline, doxycycline, hoặc ceftriaxone**. Dữ liệu hỗ trợ cho việc sử dụng các thuốc thay thế là thiếu đối với một số tình huống lâm sàng cụ thể; do đó, gây tê và điều trị tiếp theo với penicillin là liệu pháp tối ưu được xem xét trong một số bệnh nhân dị ứng với penicillin, như phụ nữ có thai.

<b>Bảng 14-1</b> Các tác nhân kháng sinh để điều trị các nhiễm trùng gây ra bởi <i>Treponema pallidum</i>	
<b>Loại kháng sinh</b>	<b>Kháng sinh</b>
<b>Tác nhân lựa chọn</b>	
Penicillins tự nhiên	Penicillin G (bao gồm benzathine penicillin)
<b>Lựa chọn thay thế</b>	Tetracycline, doxycycline
Tetracyclines	
Cephalosporin thế hệ ba	Ceftriaxone

#### **ĐIỂM QUAN TRỌNG**

Benzathine Penicillin là một dạng trữ penicillin bao gồm các muối benzathine tetrahydrat của

penicillin G. Trong cơ thể, các hợp chất được thủy phân để từ từ giải phóng penicilin G. Như vậy, nồng độ thấp nhưng lâu dài của penicillin có thể đạt được sau một liều tiêm bắp duy nhất. Tùy thuộc vào liều lượng, nồng độ có thể được phát hiện từ 1 đến 4 tuần sau khi tiêm. Như vậy, dạng penicillin này hữu ích trong việc điều trị vi khuẩn cực kỳ nhạy cảm với penicillin (nghĩa là, có nồng độ ức chế tối thiểu thấp) nhưng cần phải tiếp xúc kéo dài. *Treponema pallidum* là một ví dụ của một sinh vật như vậy.

### CÂU HỎI

1. Kháng sinh được lựa chọn cho giang mai là \_\_\_\_\_.
2. Đường dùng và thời gian điều trị cho bệnh giang mai phụ thuộc vào \_\_\_\_\_ của bệnh.
3. Tiêm bắp \_\_\_\_\_ cho phép giải phóng chậm Penicillin vào vòng tuần hoàn trong vài ngày.

### ĐỌC THÊM

Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman JM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55:1–94.

Golden MR, Marra CM, Holmes KK. Update on syphilis: resurgence of an old problem. *JAMA*. 2003;290:1510–1514.

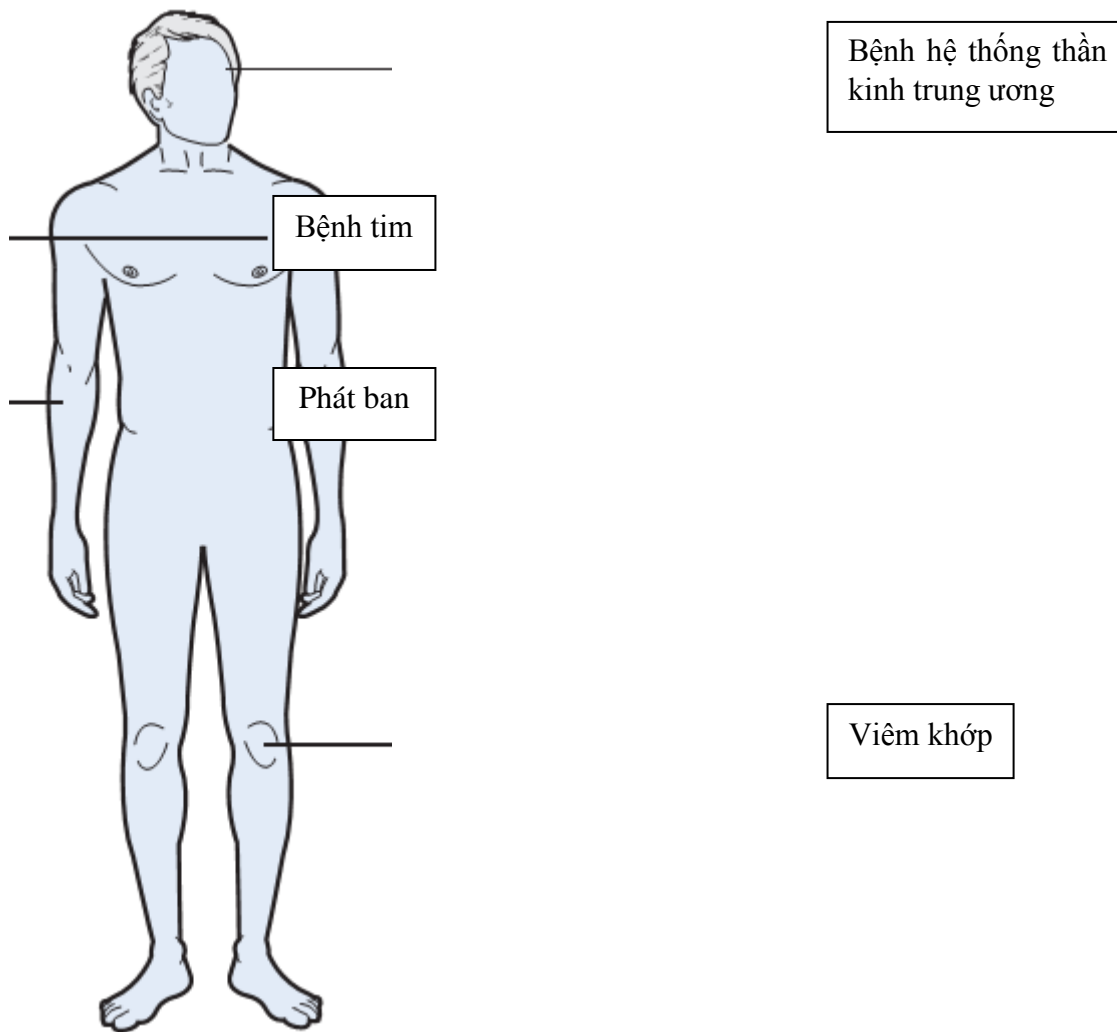
### *Borrelia burgdorferi*

*Borrelia burgdorferi* gây ra bệnh Lyme, bệnh truyền qua vector phổ biến nhất ở Hoa Kỳ và Châu Âu. Tương tự như bệnh giang mai, bệnh Lyme diễn ra trong nhiều giai đoạn. Giai đoạn 1 của bệnh xảy ra ngay sau khi gây nhiễm vi khuẩn vào vật chủ thông qua một vết cắn. Điều này dẫn đến phát ban da hình khuyên đặc trưng được gọi là ban đỏ migrans, xảy ra tại vị trí vết cắn (Hình 14-2). Giai đoạn 2 của bệnh xảy ra vài ngày đến vài tuần sau đó, khi các sinh vật đã được lan tỏa. Bệnh nhân có thể có phát ban da thứ cấp, hạch to, viêm màng não và những phát hiện về thần kinh, hoặc bằng chứng về tổn thương tim. Vài tháng đến vài năm sau đó, bệnh nhân có thể phát triển bệnh ở giai đoạn 3, được đặc trưng bởi viêm khớp hoặc bất thường thần kinh mạn tính như suy giảm nhận thức.

Các lựa chọn điều trị cho hầu hết các biểu hiện của bệnh Lyme ở người 8 tuổi trở lên và ở phụ nữ không mang thai là **doxycycline** đường uống (Bảng 14-2). Tác nhân thay thế tốt nhất đã được nghiên cứu là **amoxicillin**. Lựa chọn thay thế khác bao gồm **cefuroxime** đường uống hoặc **erythromycin** đường uống. Cá thể với tổn thương thần kinh hoặc tổn thương tim nghiêm trọng nên được điều trị bằng kháng sinh tiêm tĩnh mạch như **ceftriaxone** hoặc **penicilin G**. Các quan sát trong ống nghiệm và trong cơ thể sống chỉ ra rằng rifampin, quinolones, aminoglycosides, và cephalosporin thế hệ đầu tiên không có hiệu quả chống lại các sinh vật này.

### CÂU HỎI

4. Kháng sinh được lựa chọn bệnh Lyme là \_\_\_\_\_.
5. Các kháng sinh khác được sử dụng để điều trị giai đoạn 1 của bệnh Lyme bao gồm \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ và \_\_\_\_\_.
6. Bệnh Lyme với tổn thương thần kinh hoặc tổn thương tim nghiêm trọng cần được điều trị với tiêm tĩnh mạch \_\_\_\_\_ hoặc \_\_\_\_\_.



**HÌNH 14.2.** Các vị trí nhiễm trùng gây ra bởi *Borrelia burgdorferi*.

<b>Bảng 14-2</b> Các tác nhân kháng sinh để điều trị các nhiễm trùng gây ra bởi <i>Borrelia burgdorferi</i>	
<b>Loại kháng sinh</b>	<b>Kháng sinh</b>
<b>Tác nhân đầu tiên</b>	
Tetracyclines	Doxycycline
<b>Tác nhân thứ hai</b>	
Aminopenicillins	Amoxicillin
<b>Thay thế</b>	
Cephalosporin thế hệ hai	Cefuroxime
Macrolide	Erythromycin
<b>Bất thường về thần kinh và tổn thương tim nghiêm trọng</b>	
Cephalosporin thế hệ ba	Ceftriaxone
Penicillin tự nhiên	Penicillin G

**ĐỌC THÊM**

Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med.* 2001;345:115–125.  
 Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ, et al. Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. The Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2000;31(suppl 1):1–14.

***Leptospira interrogans***

*Leptospira interrogans* là một xoắn khuẩn mỏng gây ra bệnh nhiễm trùng do leptospira lây từ động vật sang. Vi khuẩn này được thải ra trong nước tiểu của nhiều loại vật nuôi và hoang dã; thu nhận bởi những người sau khi tiếp xúc trực tiếp hoặc gián tiếp với nước bị ô nhiễm, bùn, hoặc mô động vật. Cá thể với bệnh do leptospira có thể có sự hiện diện với mức độ bệnh nghiêm trọng khác nhau, từ bệnh cận lâm sàng đến suy đa phủ tạng dẫn đến tử vong. Những cái đó với bệnh nặng thường có hai giai đoạn bệnh gồm sốt ban đầu, đau đầu, chảy máu kết mạc, và đau cơ sau hạ sốt và tái phát sau đó với tổn thương gan, thận, hoặc màng não (Hình 14-3).

Leptospirosis nhẹ thường được điều trị bằng kháng sinh đường uống, như **doxycycline** hoặc **amoxicillin**. Bệnh vừa hoặc nặng được điều trị bằng thuốc tiêm tĩnh mạch như **penicillin G**, **ceftriaxone** hoặc **ampicillin** (Bảng 14-3).

Bảng 14-3	Các tác nhân kháng sinh để điều trị các nhiễm trùng gây ra bởi <i>Leptospira interrogans</i>
Loại kháng sinh	Kháng sinh
<b>Bệnh nhẹ</b>	
Tetracyclines	Doxycycline
Aminopenicillins	Amoxicillin
<b>Bệnh trung bình và nặng</b>	
Penicillin tự nhiên	Penicillin G
Aminopenicillins	Ampicillin
Cephalosporin thế hệ ba	Ceftriaxone

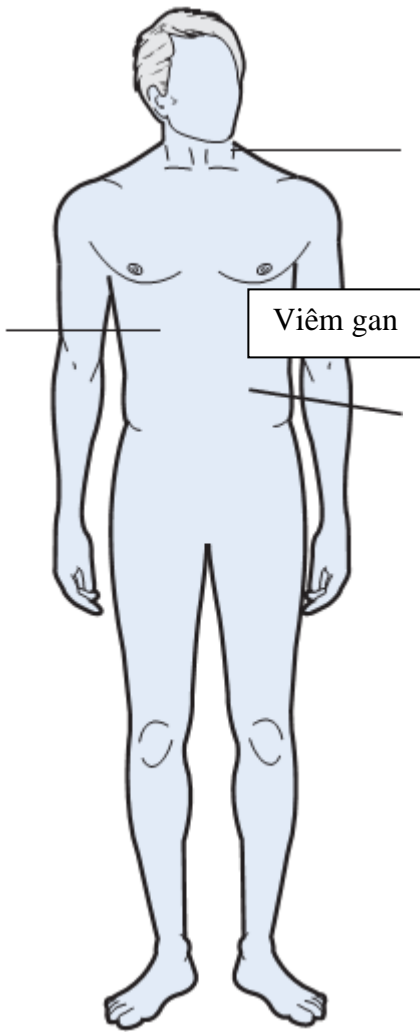
**CÂU HỎI**

- Như các xoắn khuẩn khác, *Leptospira interrogans* nhạy cảm với penicillin / amoxicillin và \_\_\_\_\_.
- \_\_\_\_\_ và \_\_\_\_\_ là tác nhân được lựa chọn cho leptospirosis nhẹ.
- Với leptospirosis nặng, tiêm tĩnh mạch \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ hoặc \_\_\_\_\_ được khuyến cáo.

**ĐỌC THÊM**

Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, et al. Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:757–771.  
 Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev*. 2001;14:296–326.

Sốt



Viêm gan

Viêm màng não

Suy thận

**HÌNH 14.3.** Các vị trí nhiễm trùng gây ra bởi *Leptospira interrogans*.

## PHẦN IV. ĐIỀU TRỊ KINH NGHIỆM

### Chương 15: *Mycobacteria*

Dịch: Lê Vũ Kỳ Nam, BV Đà Nẵng

Hiệu đính: DS. Võ Thị Hà

Nhìn chung, các loại vi khuẩn *Mycobacterium*, là các loài vi sinh vật sinh trưởng chậm và gây nên các bệnh mạn tính. Thông thường, bệnh nhân bị ảnh hưởng bởi nhiễm trùng vi khuẩn *Mycobacteria* do cơ thể ngày càng yếu ớt và hao mòn do quá trình nhiễm khuẩn xảy ra một cách chậm chạp và từ từ tiến triển và kết quả là cơ thể bệnh nhân trở nên suy nhược và hốc hác. Ở phương diện này, các bệnh nhiễm khuẩn *Mycobacteria* giống như là một cuộc vây hãm ngày càng được mở rộng trong cơ thể hơn là một cuộc tấn công tổng lực để tàn phá toàn bộ hệ thống phòng thủ của cơ thể.

Các vi khuẩn *Mycobacteria* là một nhóm vi khuẩn có khả năng tạo thành tế bào giàu lipids và acid béo. Một loại acid béo là mycolic acid đặc biệt phong phú và chiếm khoảng 60% khối lượng màng tế bào của vi khuẩn. Mặc dù các vi khuẩn *Mycobacteria* có cấu trúc màng tế bào Gram dương, lượng lipid cao trong màng tế bào ngăn ngừa sự xâm nhập của thuốc nhuộm Gram, và do đó kỹ thuật nhuộm Gram không cho phép quan sát được hình ảnh của vi khuẩn dưới kính hiển vi. Một kỹ thuật khác có tên gọi nhuộm “acid-fast” phải được sử dụng để phát hiện các loại vi khuẩn này.

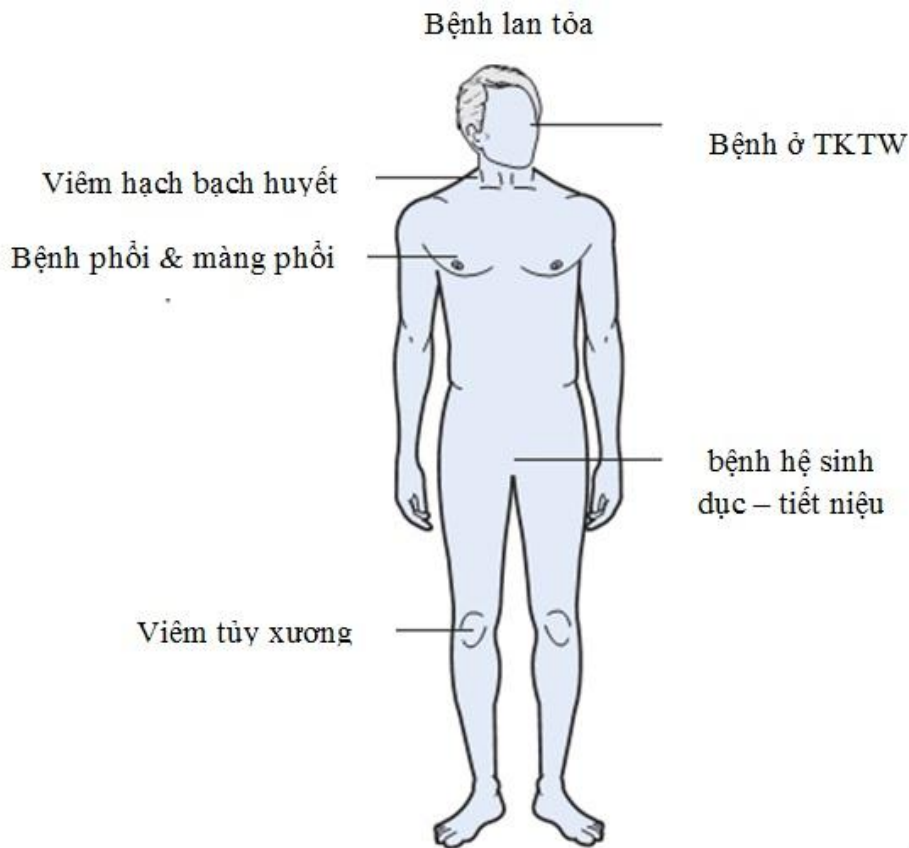
Trong chương này, chúng ta sẽ thảo luận về vi khuẩn *Mycobacterium tuberculosis*, vi khuẩn gây bệnh lao; *Mycobacterium avium complex* (MAC), vi khuẩn thường gây các thể bệnh lan tỏa ở bệnh nhân mắc AIDS; và *Mycobacterium leprae*, vi khuẩn căn nguyên của bệnh phong. Mặc dù cấu trúc màng tế bào độc đáo với hàm lượng lipid cao cho phép các vi khuẩn này gây ra những bệnh tật nghiêm trọng, chúng cũng là gót chân Achilles của nhóm vi khuẩn này khi một số kháng sinh như isoniazid hay pyrazinamide có thể tấn công vào các phân tử này. Vì vậy, các thuốc này có tính đặc hiệu chỉ riêng với các loại vi khuẩn *Mycobacteria*. Một số loại thuốc khác để điều trị nhiễm khuẩn *Mycobacteria*, như rifampin hay streptomycin, có cơ chế kháng khuẩn chung hơn và cũng có thể sử dụng để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn gây ra bởi các loại vi khuẩn khác.

#### *Mycobacterium tuberculosis*

*Mycobacterium tuberculosis* là vi khuẩn căn nguyên gây bệnh lao, là bệnh truyền nhiễm gây ra chỉ bởi một loại vi khuẩn nhưng gây tử vong thứ hai chỉ sau bệnh AIDS trên toàn thế giới. Việc hít phải vi khuẩn này có thể gây bệnh tiềm ẩn trong cơ thể, và thường bệnh nhân sẽ mắc thể bệnh lao tiềm ẩn, trong đó người bệnh sẽ không có bất cứ triệu chứng nào nhưng vẫn mang vi khuẩn *Mycobacteria* trong cơ thể. Ở thể nhiễm tiềm ẩn, vi khuẩn có thể phá vỡ được hệ thống bảo vệ của vật chủ và dẫn đến sự kích hoạt bệnh. Thời điểm phát bệnh phổ biến nhất là sau hai năm kể từ khi bị nhiễm khuẩn hoặc khi hệ miễn dịch của vật chủ bị suy yếu do tuổi cao hoặc do các nguyên nhân gây ức chế miễn dịch khác. Bệnh lao khi được kích hoạt chủ yếu ảnh hưởng đến phổi, tuy nhiên chúng có thể ảnh hưởng đến gần như là tất cả các cơ quan khác trong cơ thể (Hình 15-1). Ở bệnh lao phổi, đỉnh phổi thường bị ảnh hưởng, và sự tạo thành các hang lao là rất phổ biến. Các bệnh lao ngoài phổi có thể ảnh hưởng đến các hạch bạch huyết, màng phổi, xương, hệ sinh dục - tiết niệu, và hệ thần kinh trung ương. Bệnh lao lan tỏa, hay còn được biết tới với tên “bệnh lao quân đội” (“miliary tuberculosis”) cũng có thể xuất hiện. Bất kể xuất hiện ở bộ phận



nào, bệnh lao thường là bệnh mãn tính, làm suy nhược cơ thể, và có liên quan đến sự tạo thành các u hạt hoại tử (nang lao).



**Hình 15-1 : Các hệ cơ quan có thể bị nhiễm khuẩn *Mycobacterium tuberculosis***

*Mycobacterium tuberculosis* có thể phát triển các cơ chế đề kháng với các thuốc kháng khuẩn. Do đó, các liệu pháp điều trị thường sử dụng nhiều loại thuốc kháng sinh khác nhau.

Trị liệu khởi đầu thường bao gồm **isoniazid**, **rifampin**, **pyrazinamide**, và **ethambutol** (bảng 15-1). Việc sử dụng cả bốn loại thuốc kéo dài trong vòng hai tháng, sau đó trị liệu được thu hẹp lại với việc chỉ sử dụng isoniazid và rifampin, nếu chủng vi khuẩn vẫn còn nhạy cảm với các loại thuốc này. Việc sử dụng isoniazid và rifampin được tiếp tục 4 tháng để hoàn thành đợt trị liệu. **Rifepentine** thường được sử dụng để thay thế cho rifampin trong pha điều trị liên tục của trị liệu cho bệnh nhân suy giảm miễn dịch bởi vì loại thuốc này được sử dụng một tuần mỗi lần thay vì sử dụng hằng ngày. **Rifabutin** thường được thay thế cho rifampin ở những bệnh nhân đang được điều trị HIV bởi loại thuốc này sẽ ít tương tác với các quá trình chuyển hóa của các loại thuốc kháng retrovirus (antiviral drugs).

Nếu chủng vi khuẩn lao đề kháng với isoniazid và rifampin, bệnh nhân sẽ bị mắc phải lao đa kháng thuốc (multidrug-resistant tuberculosis). Việc điều trị lao kháng thuốc thường rất khó khăn và đòi hỏi việc sử dụng một số loại thuốc dự phòng thay thế như streptomycin, amikacin, cycloserine, ethionamide, capreomycin, p-aminosalicylic acid, hay quinolone. Những thuốc kháng khuẩn này thường ít hiệu quả hơn các trị liệu được ưu tiên và việc sử dụng chúng có liên quan đến việc tăng tần suất xuất hiện các phản ứng có hại. Các khuyến cáo hiện tại cho việc điều trị lao đa kháng thuốc thường khuyến khích việc thực thi trị liệu với ít nhất ba loại thuốc kháng sinh chưa từng sử dụng cho người bệnh và các loại kháng sinh này nhạy cảm với chủng *Mycobacteria* gây bệnh ở môi trường in vitro. Trị liệu này phải được kéo dài ít nhất là trong 18 ngày liên tục.

Với những người bệnh mắc phải dạng nhiễm lao âm i (trái với thể lao hoạt động) có tải lượng vi khuẩn thấp hơn, và khả năng xuất hiện các đột biến tự nhiên dẫn đến sự đề kháng kháng

sinh là thấp hơn rất nhiều. Do đó, người bệnh với thể lao này có thể được chữa trị với đơn trị liệu, thông thường là isoniazid trong vòng 9 tháng. Người bệnh nghi ngờ mắc phải các thể bệnh tiềm ẩn gây ra bởi các chủng khuẩn lao kháng isoniazid có thể được điều trị với rifampin trong vòng 4 tháng.

<b>Bảng 15 -1 : Các loại thuốc kháng khuẩn được sử dụng trong việc điều trị nhiễm <i>Mycobacterium tuberculosis</i></b>
<b>Thể bệnh hoạt động</b>
(Isoniazid + rifampin + pyrazinamide + ethambutol) x 2 tháng, sau đó (isoniazid + rifampin) x 4 tháng
<b>Thể bệnh âm ỉ</b>
Isoniazid x 9 tháng

### LỊCH SỬ

Lao là một bệnh tật rất lâu đời. Phản ứng khuếch đại chuỗi gene bằng polymerase trên các mẫu mô từ các xác ướp đã xác nhận sự tồn tại của bệnh lao ở Ai Cập cổ đại và ở châu Mỹ thời kỳ trước Columbus khám phá châu Mỹ.

Mackowiak PA, Bloss VT, Aguilar M, et al. On the origin of American tuberculosis. Clin Infect Dis. 2005;41:515–518. Zink AR, Sola C, Reischl U, et al. Characterization of *Mycobacterium tuberculosis* complex DNAs from Egyptian mummies by spoligotyping. J Clin Microbiol. 2003;41:359–367.

### CÂU HỎI ÔN TẬP:

Bởi vì vi khuẩn *Mycobacterium tuberculosis* có thể phát triển các cơ chế đề kháng các loại thuốc kháng sinh, hầu hết các trị liệu đầu tiên cho thể lao hoạt động thường bao gồm \_\_\_\_\_

Liệu pháp kháng sinh phổ biến nhất dùng để điều trị thể lao hoạt động bao gồm \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, và \_\_\_\_\_.

Các kháng sinh dự phòng thay thế cho việc chữa trị lao bao gồm \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, và \_\_\_\_\_.

Bệnh nhân mắc phải bệnh lao tiềm ẩn thường chỉ cần được điều trị với một mình \_\_\_\_\_.

### TÀI LIỆU ĐỌC THÊM:

Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:603–662.

Di Perri G, Bonora S. Which agents should we use for the treatment of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*? J Antimicrob Chemother. 2004;54:593–602.

Espinal MA, Laszlo A, Simonsen L, et al. Global trends in resistance to antituberculosis drugs. World Health Organization-International Union against Tuberculosis and Lung Disease Working Group on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance. N Engl J Med. 2001;344:1294–1303.

Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2002;347:1860–1866

## **Chương 16. Viêm Phổi**

*SVD4. Nguyễn Phi Toàn, ĐH Dược HN*

*Hiệu đính: DS. Võ Thị Hà*

Trong cuộc chiến giữa các vi khuẩn và cơ thể người, phổi là một “chiến trường” phổ biến. Vi khuẩn xâm nhập thường xuyên từ vùng hầu họng và mũi họng được tạo điều kiện bởi các ống dẫn thẳng, ngắn, thông thoáng của khí quản và phế quản. May mắn thay, nhiều vi khuẩn xâm nhập thành công vào phổi lại bị tiêu diệt một cách nhanh chóng và thầm lặng. Tuy nhiên, vì tất cả quá thường xuyên, các cơ chế bảo vệ đường hô hấp bị quá tải, và các dấu hiệu của viêm phổi trở nên rõ ràng. Bệnh nhân bị sốt, ớn lạnh, rét run, ho, viêm màng phổi, và, đôi khi, khó thở. Thăm khám lâm sàng thấy nhịp tim nhanh, thở nhanh, và nghe được bất thường trên ngực. Bất thường trong xét nghiệm bao gồm số lượng bạch cầu máu ngoại vi cao, thường là bạch cầu trung tính. X-quang phổi cho thấy phổi bị thâm nhiễm.

Viêm phổi xảy ra hai hình thức chính: viêm phổi mắc phải ở cộng đồng (CAP) và viêm phổi mắc phải ở bệnh viện (HAP). Đúng như theo tên gọi, hai loại viêm phổi này được định nghĩa bởi nơi nhiễm tác nhân gây bệnh. Trong khi, CAP thường xảy ra ở những người cư trú trong nhà của họ, HAP làm nặng thêm với những người đang ở trong bệnh viện. Tầm quan trọng của sự khác biệt này là các trường hợp mà viêm phổi đã mắc cho thấy một phạm vi lớn các loại mầm bệnh có thể gây ra nó và, do đó, việc điều trị theo kinh nghiệm là thích hợp nhất. Lưu ý rằng một số lượng ngày càng lớn của các bệnh nhân nằm ngoài hai loại này; họ cư trú tại nhà dưỡng lão hoặc các cơ sở chăm sóc dài hạn, hoặc là họ thường xuyên tiếp xúc với nhân viên y tế hoặc các thiết bị y tế như tại các trung tâm lọc máu. Khi những cá nhân này bị viêm phổi, họ sẽ được phân loại là viêm phổi liên quan chăm sóc y tế (health care-associated pneumonia - HCAP) và cần được xử trí tương tự với những người có HAP.

### **VIÊM PHỔI MẮC PHẢI TẠI CỘNG ĐỒNG**

CAP cấp tính đã được chia thành hai loại: điển hình và không điển hình. Mặc dù cách phân loại rất hữu ích trong việc tìm hiểu nguyên nhân của viêm phổi, vẫn có những phần chưa đủ đặc hiệu, và các biểu hiện lâm sàng của viêm phổi điển hình và viêm phổi không điển hình không đủ khác biệt để có thể hữu ích trong các quyết định về điều trị.

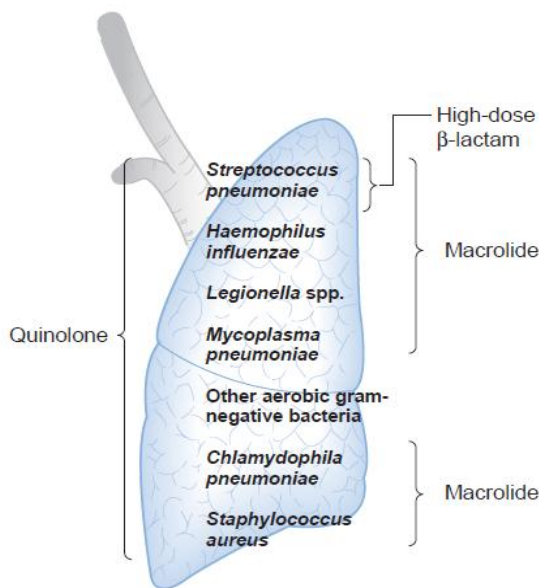
Viêm phổi điển hình thường có xuất hiện đột ngột những cơn sốt, rét run, đau toàn bộ ngực, và ho nhiều. Hay gặp ở bệnh nhân hơn 50 tuổi. X-quang cho thấy hình ảnh

thâm nhiễm thùy phổi và phân đoạn. Nguyên nhân được nghi ngờ trong CAP điển hình thường là *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* (Bảng 16-1). Những vi khuẩn hiếu khí gram dương và *Staphylococcus aureus* thì ít gặp hơn.

Bảng 16-1		Vi khuẩn gây CAP
Tên vi khuẩn	Tỷ lệ	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	42%	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	19%	
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	10%	
<i>Haemophilus influenzae</i>		
Gram dương hiếu khí khác	7%	
<i>Legionella spp.</i>	4%	

Ngược lại, CAP không điển hình thường xảy ra sau một lần mắc những bệnh hô hấp nhẹ như viêm họng và sổ mũi. Mức độ viêm phổi thường nhẹ và không gây ho nhiều. Bệnh nhân có tuổi thấp hơn so với người mắc CAP điển hình, và X-quang có thể thấy hình ảnh thâm nhiễm khe kẽ thay vì hình ảnh thâm nhiễm thùy hoặc khúc đoạn. *Legionella spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, và *Chlamydophila pneumoniae* là những vi khuẩn thường gây ra viêm phổi không điển hình (Bảng 16.1). Nhiễm virus như virus cúm cũng là một trong những nguyên nhân dẫn đến viêm phổi không điển hình.

Điều trị CAP theo kinh nghiệm một cách tối ưu còn nhiều tranh cãi nhưng hầu hết các ca đều phải dựa trên vi khuẩn gây bệnh phổ biến nhất, yếu tố cá nhân dẫn đến, và mức độ nặng của bệnh. (Hình 16-1 và Bảng 16-2).



**FIGURE 16-1.** Activities of agents used to treat community-acquired pneumonia.

**Bảng 16-2** Điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm cho CAP

Nhóm kháng sinh	Tên kháng sinh
<b>Trường hợp nhẹ (điều trị ngoại trú)</b>	
<b>Khỏe mạnh trước đó (không có yếu tố nguy cơ kháng penicillin <i>Streptococcus</i>)</b>	
• Macrolide đường uống	Azithromycin, clarithromycin, erythromycin
<b>hoặc</b>	
• Tetracycline đường uống	Doxycycline
<b>Có yếu tố nguy cơ <i>Streptococcus pneumoniae</i> kháng penicillin</b>	
• Quinolone đường uống	Moxifloxacin, levofloxacin, gemifloxacin
<b>hoặc</b>	
• Betalactam đường uống liều cao	Amoxicillin, amoxicillin/clavulanate, cefuroxime
<b>phối hợp</b>	
Macrolide đường uống	Azithromycin, clarithromycin, erythromycin
<b>Trường hợp trung bình (bệnh nhân dưới sự giám sát của nhân viên y tế)</b>	
• Quinolone	Moxifloxacin, levofloxacin
<b>hoặc</b>	
• Macrolide	Azithromycin, clarithromycin, erythromycin
<b>phối hợp</b>	
Betalactam	Cefotaxime, ceftriaxone, liều cao ampicillin
<b>Trường hợp nặng (bệnh nhân trong khoa hồi sức tích cực)</b>	
• Betalactam	Cefotaxime, ceftriaxone, liều cao ampicillin/sulbactam
<b>phối hợp với</b>	
Macrolide	Azithromycin
<b>hoặc</b>	
Quinolone kháng tụ cầu	Moxifloxacin, levofloxacin
<b>Nếu nghi ngờ có <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, phối hợp thêm:</b>	
• 2 chế phẩm kháng <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	
<b>Nếu nghi ngờ có methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA), phối hợp thêm:</b>	
• Glycopeptide	Vancomycin
<b>hoặc</b>	
• Linezolid	

Với những bệnh nhân nhẹ có thể điều trị ngoại trú, các chuyên gia khuyến cáo sử dụng một loại macrolide đường uống (**azithromycin, clarithromycin, erythromycin**) hoặc **doxycycline** trừ khi bệnh nhân có các bệnh đi kèm hoặc là nếu không có nguy cơ nhiễm với *S. pneumoniae* kháng penicillin. Trong trường hợp này, việc điều trị nên được với (1) một

quinolone kháng tụ cầu đường uống (**moxifloxacin, levofloxacin, gemifloxacin**)

hoặc một chế phẩm betalactam đường uống (**amoxicillin, amoxicillin/clavulanate, cefuroxime**) liều cao và một macrolide (**azithromycin, clarithromycin, erythromycin**). Các macrolide và doxycycline có hiệu quả tốt với những nguyên nhân gây viêm phổi không điển hình, *H. influenzae*, và một vài chủng *S. pneumoniae*. Ngược lại, các beta-lactam có hiệu quả tốt trên *S. pneumoniae*. Khi dùng với liều cao beta-lactam có thể diệt được hầu hết các chủng *S. pneumoniae* trừ những chủng đã kháng thuốc mạnh. **Amoxicillin/clavulanate** và **cefuroxime** cũng có tác dụng rất tốt trên *H. influenzae*. Với sự bổ sung phổ tác dụng cho nhau, các chuyên gia cảm thấy rằng cần phải phối hợp các loại kháng sinh này sử dụng cùng nhau để điều trị CAP ở những bệnh nhân có nguy cơ kháng penicillin *S. pneumoniae*. Quinolone kháng tụ cầu đường uống có hiệu quả cao trên MRSA, *H. influenzae*, và các mầm bệnh không điển hình và cũng để điều trị CAP trong điều trị ngoại trú nếu có nghi ngờ đến tụ cầu kháng penicillin *S. pneumoniae*. Rõ ràng, quinolone và doxycycline nên tránh ở trẻ nhỏ.

Với những trường hợp có mức độ trung bình cần nhập viện, đường tiêm tĩnh mạch thường được sử dụng. Bệnh nhân được điều trị hoặc (1) một liệu pháp phối hợp của một macrolide (**azithromycin, clarithromycin, erythromycin**) và một betalactam (**cefotaxime, ceftriaxone**, liều cao **ampicillin**) hoặc (2) đơn trị liệu bằng một quinolone kháng tụ cầu (**moxifloxacin, levofloxacin**). Cả hai liệu pháp này đều có hiệu quả trên *S. pneumoniae* (bao gồm cả chủng kháng penicillin), *H. influenzae*, *Legionella* spp., và một số nguyên nhân không điển hình khác.

Bệnh nhân với CAP nặng cần phải nhập viện khoa hồi sức tích cực sẽ được điều trị bằng một betalactam (**cefotaxime, ceftriaxone, ampicillin / sulbactam**) cộng với hoặc azithromycin hoặc một quinolone kháng tụ cầu (**moxifloxacin, levofloxacin**). Nếu các yếu tố nguy cơ nhiễm *Pseudomonas aeruginosa* có xuất hiện (ví dụ, tiền sử giãn phế quản, sử dụng steroid, hoặc đã điều trị kháng sinh phổ rộng), phác đồ nên bao gồm hai chế phẩm kháng *Pseudomonas aeruginosa*. Tương tự như vậy, nếu các yếu tố nguy cơ mắc CAP do MRSA, có mặt, cần thêm vào phác đồ một chế phẩm kháng tụ cầu thích hợp (**vancomycin, linezolid**).

## VIÊM PHỔI MẮC PHẢI Ở BỆNH VIỆN

---

HAP được chia thành khởi phát sớm (xảy ra trong vòng 5 ngày đầu tiên sau nhập viện) và khởi phát muộn (xảy ra sau 5 ngày nhập viện). HAP khởi phát sớm thường giống CAP ở đặc điểm nguyên nhân gây bệnh mắc phải ở cộng đồng. Những tác nhân gây bệnh là vi khuẩn *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, MRSA, và những vi khuẩn gram âm đường ruột còn nhạy với kháng sinh (Bảng 16-3). Ngược lại, HAP khởi phát muộn là do mắc phải vi khuẩn ở bệnh viện, như *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., trực khuẩn gram âm đường ruột kháng kháng sinh, và MRSA. Trong một số bệnh viện, *Legionella pneumophila* cũng là nguyên nhân chính gây bệnh. Vi khuẩn mắc phải ở



bệnh viện thường đề kháng với nhiều kháng sinh và điều này cũng thể hiện những kết quả lâm sàng xấu ở những bệnh nhân mắc HAP. Vì những lý do trên, các phương pháp điều trị của HAP khởi phát sớm và khởi phát muộn khác nhau.

Ngoại lệ về sự khác biệt giữa HAP khởi phát sớm và khởi phát muộn là những bệnh nhân có khởi phát sớm HAP (hoặc CAP) nhưng đã được nhập viện gần đây (trong vòng 3 tháng), người cư trú trong một nhà dưỡng lão hoặc một cơ sở chăm sóc dài hạn, hoặc những người có tiếp xúc với môi trường y tế hoặc những người đã được điều trị kháng sinh kéo dài. Những cá nhân này có thể bị HCAP và thường bị nhiễm vi khuẩn kháng kháng sinh và phải được điều trị như trường hợp HAP khởi phát muộn.

<b>Table 16- Bacterial Causes of Hospital-Acquired Pneumonia</b>	
<b>Bacteria</b>	
<b>Early-onset HAP (without risk factors for multidrug-resistant)</b>	
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i>	29%
<i>Haemophilus influenzae</i>	23%
Enterobacteriaceae	5%
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	7%
<b>Late-onset HAP (or HAP with risk factors for multidrug-resistant)</b>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	39%
<i>Acinetobacter</i> spp.	6%
Enterobacteriaceae	16%
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	0%

Sự lựa chọn điều trị theo kinh nghiệm ban đầu cho HAP là đặc biệt quan trọng bởi vì những phác đồ điều trị không thích hợp (ví dụ, thuốc kháng sinh không có hiệu quả chống lại các vi khuẩn gây bệnh) có liên quan với tỷ lệ tử vong tăng lên, ngay cả khi sau đó có điều chỉnh lại sau khi có dữ liệu nuôi cấy vi sinh. Rõ ràng, một yếu tố nguy cơ đối với điều trị kháng sinh không thích hợp là nhiễm một vi sinh vật đa kháng do các vi sinh vật này có nhiều khả năng đề kháng với phác đồ điều trị theo kinh nghiệm.

Bởi vì các vi khuẩn gây HAP khởi phát sớm cũng tương tự như những vi khuẩn gây ra CAP (Bảng 16-3), các liệu pháp điều trị kháng sinh cho hai hội chứng này là tương tự. Điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm cho HAP khởi phát sớm (không có yếu tố nguy cơ nhiễm vi sinh vật đa kháng) gồm **ceftriaxone**, quinolone (**levofloxacin**, **moxifloxacin**, **ciprofloxacin**), **ampicillin / sulbactam**, hoặc **ertapenem** (Bảng 16-4 và Hình. 16-2). Điều trị HAP khởi phát muộn hoặc viêm phổi ở bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ nhiễm vi sinh vật đa kháng là phức tạp hơn. Để tối đa hóa khả năng cho ít nhất một thuốc có hiệu quả chống lại các vi khuẩn kháng thuốc cao mà gây ra loại bệnh viêm phổi, kết hợp điều trị bằng thuốc kháng sinh từ ít nhất hai loại kháng sinh khác nhau được khuyến khích. Ngoài ra, những thuốc này nên có phổ gồm *P. aeruginosa*, một trong những nguyên nhân

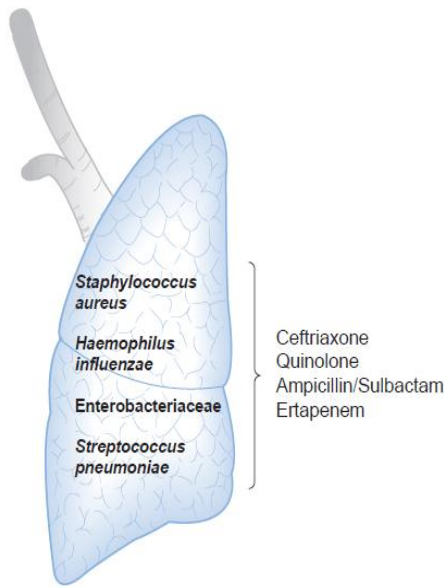
phổ biến nhất của HAP khởi phát muộn. Phác đồ hữu ích bao gồm cephalosporin kháng *P. aeruginosa* (**ceftazidime, cefepime**), carbapenem (**imipenem, meropenem**) hoặc **piperacillin / tazobactam** kết hợp một với quinolone (**ciprofloxacin, levofloxacin**), hoặc aminoglycoside (**gentamicin, tobramycin, amikacin**) (Bảng 16-4 và Hình 16-3).

Ở những bệnh nhân có nghi ngờ nhiễm MRSA, **linezolid** hoặc **vancomycin** nên được thêm vào. Những bệnh nhân này có thể nhiễm cầu khuẩn gram dương và nên nuôi cấy bệnh phẩm dịch khí quản hoặc là những bệnh nhân đang trong khoa hồi sức tích cực với tỷ lệ cao nhiễm MRSA.

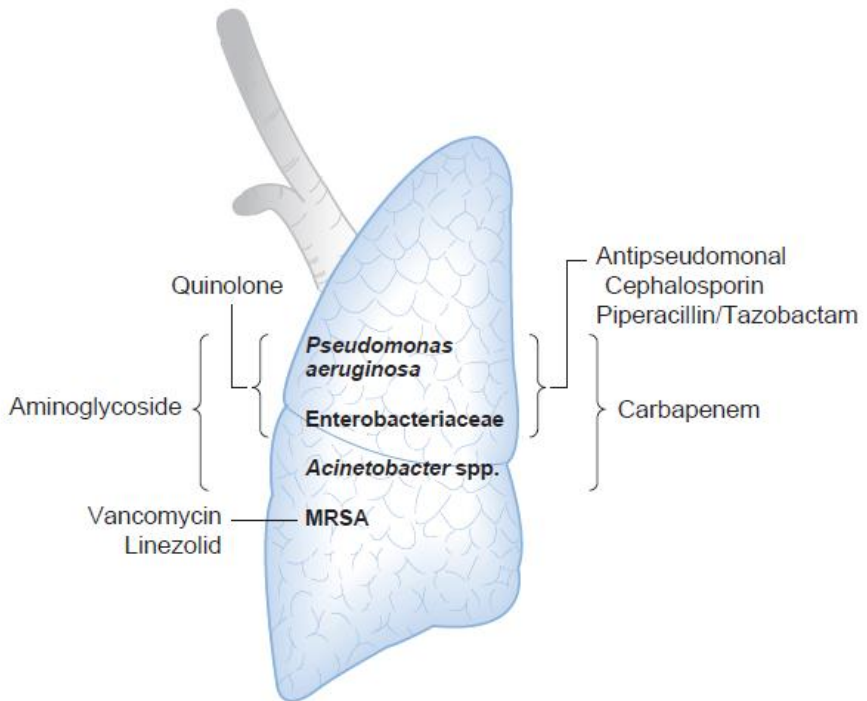
Một số vấn đề cần được lưu ý khi lựa chọn kháng sinh từ danh sách này cho bệnh nhân. Đầu tiên, tốt nhất không sử dụng các thuốc mà bệnh nhân đã được sử dụng gần đây bởi vì làm tăng nguy cơ kháng thuốc. Thứ hai, dữ liệu kháng thuốc địa phương nên được sử dụng để hướng dẫn việc lựa chọn một thuốc. Cuối cùng, thuốc kháng sinh nên được lựa chọn để giảm thiểu nguy cơ phản ứng có hại của thuốc. Ví dụ, nếu có thể, việc sử dụng kéo dài của aminoglycosides cần tránh ở bệnh nhân lớn tuổi và những người có bệnh thận mạn vì nguy cơ nhiễm độc thận.

**Bảng 16- Điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm cho HAP**

<b>Nhóm kháng sinh</b>	<b>Kháng sinh</b>
<b>HAP khởi phát sớm (không có yếu tố nguy cơ nhiễm vi khuẩn đa</b>	
• Cephalosporin	Ceftriaxone
<b>Hoặc</b>	
• Quinolone	Levofloxacin, moxifloxacin, ciprofloxacin
<b>Hoặc</b>	
• Aminopenicillin/ betalactamase	Ampicillin/sulbactam
<b>Hoặc</b>	
• Carbapenem	Ertapenem
<b>HAP khởi phát muộn (or HAP có yếu tố nguy cơ nhiễm vi khuẩn</b>	
• Cephalosporin kháng pseudomonas	Ceftazidime, cefepime
<b>Hoặc</b>	
• Carbapenem	Imipenem, meropenem
<b>Hoặc</b>	
• Penicillin phổ rộng/Kháng betalactamase	Piperacillin/tazobactam
<b>Phối hợp</b>	
Quinolone	Ciprofloxacin, levofloxacin
<b>Hoặc</b>	
Aminoglycoside	Gentamicin, tobramycin, amikacin
<b><i>Nếu nghi ngờ nhiễm MRSA, thêm vào:</i></b>	
• Glycopeptide	Vancomycin
<b>Hoặc</b>	
• Linezolid	



**FIGURE 16-2.** Activities of agents used to treat early-onset hospital-acquired pneumonia.



**FIGURE 16-3**  
hospital-acq

**FIGURE 16-3.** Activities of agents used to treat late-onset hospital-acquired pneumonia and hospital-acquired pneumonia with risk factors for multidrug-resistant organisms.

## Câu hỏi

1. Vi khuẩn gây viêm phổi mắc phải ở cộng đồng không điển hình bao gồm \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, và \_\_\_\_\_.
2. Ba nhóm thuốc được sử dụng phổ biến nhất để điều trị CAP là \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, và \_\_\_\_\_.
3. Điều trị theo kinh nghiệm cho CAP nặng là \_\_\_\_\_ cộng với \_\_\_\_\_ hoặc một \_\_\_\_\_.
3. Vi khuẩn gây HAP có thể được chia thành 2 nhóm: (a) vi khuẩn gây HAP \_\_\_\_\_ and (b) vi khuẩn gây HAP \_\_\_\_\_ hoặc HAP với bệnh nhân có nguy cơ nhiễm vi sinh vật đa kháng thuốc.
5. Điều trị cho bệnh nhân HAP khởi phát sớm (không có yếu tố nguy cơ nhiễm vi khuẩn đa kháng) là : \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, hoặc \_\_\_\_\_.
6. Điều trị HAP ở bệnh nhân có nguy cơ nhiễm vi sinh vật đa kháng thuốc bao gồm 1 thuốc từ 2 nhóm sau: (group 1) một thuốc kháng pseudomonas, một \_\_\_\_\_ với phổ chứa Pseudomonas, hoặc \_\_\_\_\_; cộng với (nhóm 2) một \_\_\_\_\_ hoặc một \_\_\_\_\_. Nếu nghi ngờ nhiễm MRSA, \_\_\_\_\_ hoặc \_\_\_\_\_ nên được thêm vào.

## ĐỌC THÊM

- Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:867–903.
- Halm EA, Teirstein AS. Clinical practice. Management of community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 2002;347:2039–2045.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2007;44(suppl 2):S27–S72.
- Niederman MS, Craven DE, Bonten MJ, et al. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:388–416.
- Waterer GW, Rello J, Wunderink RG. Management of community-acquired pneumonia in adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:157–164.

## Chương 17 Nhiễm trùng đường tiết niệu

Người dịch: SVD5. Lê Thị Thảo, Đại Học Y Dược Tp. HCM.

Người hiệu đính: DS. Võ Thị Hà

Hệ thống tiết niệu là một cửa ngõ giữa môi trường bên ngoài và bên trong của cơ thể và các vi khuẩn gây bệnh thường lợi dụng cửa ngõ này để gây nhiễm trùng. Cơ thể con người không được bảo vệ ở cửa ngõ này minh chứng bởi tỷ lệ mắc các bệnh nhiễm khuẩn tiết niệu (NKTN) ước tính khoảng 10% phụ nữ mỗi năm. Các bệnh nhiễm trùng có thể tương đối lành tính, chỉ liên quan đến nhiễm trùng niệu đạo và bàng quang, trong trường hợp này được gọi là viêm bàng quang cấp tính. Ngoài ra, bệnh có thể nặng hơn và liên quan đến thận trong các trường hợp viêm bể thận. Các cá nhân bị viêm bàng quang cấp do vi khuẩn thường có các triệu chứng **khó tiểu, tiểu lắt nhắt và tiểu máu**. Các triệu chứng khác như **sốt, ớn lạnh, buồn nôn, nôn, và đau mạn sườn** gợi ý viêm bể thận. Xét nghiệm cho thấy có mủ, máu và vi khuẩn trong nước tiểu.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu NKTN được phân loại thành NKTN không biến chứng và NKTN biến chứng. NKTN không biến chứng thường NKTN xảy ra ở người trẻ, khỏe mạnh, phụ nữ không mang thai; NKTN biến chứng gồm tất cả các NKTN khác. NKTN biến chứng điển hình là một nhiễm trùng ở một người phụ nữ mắc bệnh tiểu đường hoặc có một cấu trúc bất thường của hệ thống tiết niệu hoặc NKTN mắc phải trong bệnh viện. Việc phân biệt NKTN biến chứng và NKTN không biến chứng là rất quan trọng vì nó ảnh hưởng đến phổ của các vi khuẩn liên quan và thời gian điều trị kháng sinh.

Trong viêm bể thận và viêm bàng quang cấp tính không biến chứng, vi khuẩn gây bệnh có thể dự đoán trước. Trong hầu hết các trường hợp, *Escherichia coli* sẽ được coi là các sinh vật gây bệnh (Bảng 17-1 và Hình 17-1 và 17-2). *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella* spp., và các vi khuẩn khác họ Enterobacteriaceae khác đôi khi cũng được phát hiện khi nuôi cấy. Không giống như các vi khuẩn mắc phải ở bệnh viện, các vi khuẩn mắc phải ở cộng đồng thường nhạy cảm với hầu hết các kháng sinh. Trong NKTN có biến chứng, vi khuẩn thường là các vi khuẩn đề kháng kháng sinh như *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Citrobacter* spp., và *Staphylococcus aureus*, hoặc vi khuẩn có khả năng đề kháng cao hơn như cầu khuẩn ruột enterococci (Bảng 17-1 và Hình 17-3).

Khuyến cáo điều trị kinh nghiệm **viêm bàng quang cấp tính không biến chứng** là một phác đồ với 5 ngày **nitrofurantoin** (Bảng 17-2). Phác đồ điều trị 3 ngày với **trimethoprim-sulfamethoxazol** đường uống là lựa chọn điều trị trước đây, nhưng vì gia tăng sự đề kháng, hiện nay chỉ được khuyến cáo nếu tỉ lệ đề kháng của tác nhân gây bệnh đường tiểu tại địa phương không vượt quá 20% và phác đồ này đã không được sử dụng để điều trị ở BN có tiền sử nhiễm trùng tiểu 3 tháng trước. Cả nitrofurantoin và trimethoprim-sulfamethoxazole đều có hiệu quả chống lại vi khuẩn *E. coli*, các vi khuẩn họ Enterobacteriaceae khác, và các chủng *S. saprophyticus* gây ra các bệnh nhiễm trùng.

Cùng loại vi khuẩn gây viêm bàng quang không biến chứng cũng có thể gây viêm bể thận không biến chứng (Hình 17-2). Các khuyến cáo điều trị, tuy nhiên có sự khác nhau vì nitrofurantoin

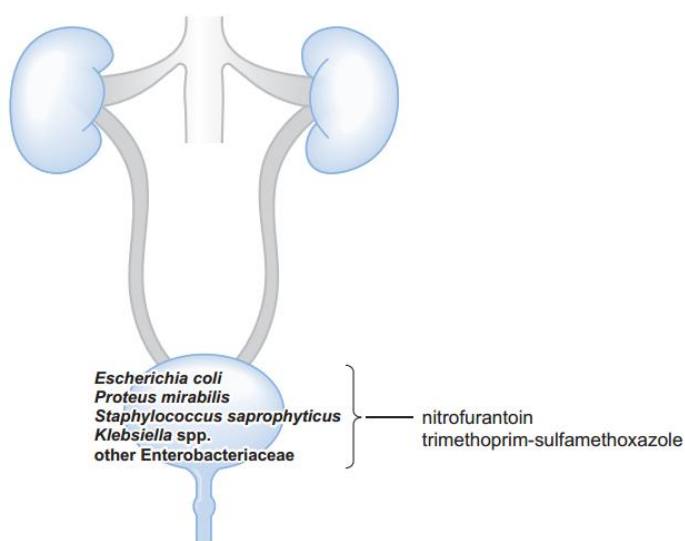
không đạt được nồng độ cao cần thiết để điều trị nhiễm khuẩn huyết liên quan đến viêm bể thận và vì hậu quả nghiêm trọng của việc điều trị không phù hợp do các vi khuẩn đề kháng mạnh hơn với trimethoprim-sulfamethoxazol khi viêm bể thận. Phác đồ điều trị khuyến cáo phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của bệnh, với thuốc uống được sử dụng cho bệnh nhẹ và truyền tĩnh mạch cho bệnh nặng (Bảng 17-2). Đối với bệnh nhẹ, quinolon uống (**ciprofloxacin, levofloxacin**) thường được sử dụng theo kinh nghiệm. Phác đồ điều trị bệnh viêm bể thận nặng: quinolon tiêm (**ciprofloxacin, levofloxacin**); aminoglycoside (**gentamycin, tobramycin, amikacin**), có hoặc không phối hợp với **ampicillin**; penicilin phổ rộng (**piperacillin, ticarcillin**), có hoặc không phối hợp với một thuốc aminoglycosid; cephalosporin thế hệ thứ ba (**ceftriaxone, cefotaxime**), có hoặc không phối hợp với một thuốc aminoglycosid; carbapenem (**imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem**). Điều trị thuốc kháng sinh đối với viêm bể thận nên được liên tiếp trong 7-14 ngày. Lưu ý rằng moxifloxacin không được chấp thuận cho sử dụng trong điều trị NKTN.

Điều trị kháng sinh đối với NKTN có biến chứng phải có hiệu quả chống lại các vi khuẩn đề kháng đôi khi gây ra các bệnh nhiễm trùng (Hình 17-3 và Bảng 17-2). Phác đồ điển hình bao gồm một quinolon (**ciprofloxacin, levofloxacin**), **cefepim**, carbapenem (**imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem**), hoặc Penicillin phổ rộng/kết hợp chất ức chế beta-lactamase (**piperacillin/tazobactam, ticarcillin/clavulanat**). Nếu vi khuẩn Gram dương được tìm thấy trên vết nhuộm Gram của nước tiểu (gợi ý sự hiện diện của vi khuẩn cầu khuẩn ruột enterococci), **ampicillin** hoặc **amoxicillin** cần được bổ sung. Điều trị thường được duy trì trong 7-14 ngày hoặc lâu hơn.

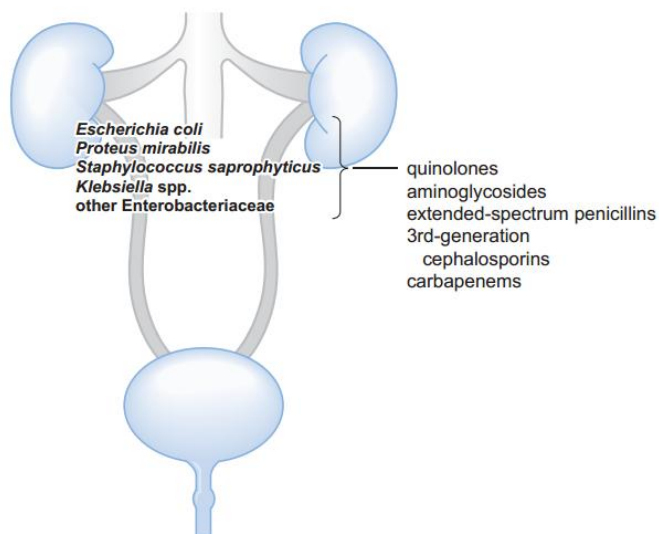
Bảng 17-1. Các vi khuẩn gây nhiễm trùng đường tiết niệu	
Vi khuẩn	Tỉ lệ mắc
NKTN không biến chứng	
Escherichia coli	53%–79%
Proteus mirabilis	4%–5%
Staphylococcus saprophyticus	3%
Klebsiella spp.	2%–3%
Other Enterobacteriaceae	3%
NKTN biến chứng	
E. coli	26%–29%
Enterococci	13%–17%
Pseudomonas aeruginosa	9%–16%
Klebsiella spp.	8%–10%
Other Enterobacteriaceae	9%–11%

Bảng 17-2. Kháng sinh điều trị NKTN theo kinh nghiệm	
Họ kháng sinh	Kháng sinh
<b>Viêm bàng quang cấp tính không biến chứng</b>	
Nitrofurantoin	
Trimethoprim-sulfamethoxazole	
<b>Viêm bể thận cấp tính không biến chứng</b>	
Quinolon	Ciprofloxacin, levofloxacin

Aminoglycosides ± ampicillin	Gentamicin, tobramycin, amikacin
Penicillin phổ rộng ± aminoglycoside	Piperacillin
Cephalosporin thế hệ 3 ± aminoglycoside	Ceftriaxon, cefotaxim
<b>Nhiễm trùng đường tiết niệu có biến chứng</b>	
Quinolon	Ciprofloxacin, levofloxacin
Cephalosporin thế hệ 4	Cefepim
Carbapenem	Imipenem, meropenem, doripenem
Penicillin phổ rộng/ β-lactamase	Piperacillin/tazobactam, ticarcillin/clavulanate
<b>Nếu vi khuẩn gram dương được phát hiện trong nước tiểu, phối hợp thêm:</b>	
Aminopenicillin	Ampicillin, amoxicillin

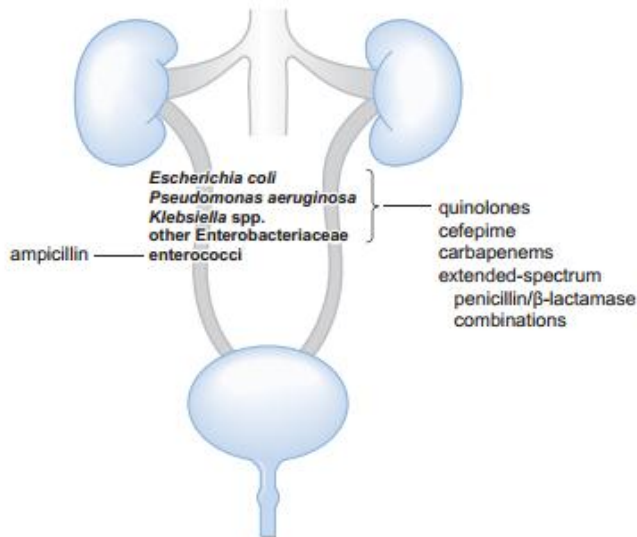


Hình 17-1. Các tác nhân đã sử dụng để điều trị viêm bàng quang cấp không biến chứng



Hình 17-2. Các tác nhân đã sử dụng để điều trị viêm bể thận không biến chứng.





Hình 17-3. Các tác nhân được sử dụng để điều trị nhiễm trùng tiểu biến chứng.

### Câu hỏi

1. Nguyên nhân phổ biến nhất của viêm bàng quang cấp tính không biến chứng là .....
2. Khuyến cáo điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm đối với viêm bàng quang cấp tính ở một người phụ nữ trẻ, khỏe mạnh, không mang thai là ..... hoặc .....
3. Nếu vi khuẩn Gram dương được phát hiện trong nước tiểu của một bệnh nhân bị nhiễm trùng đường tiết niệu có biến chứng, người ta phải quan tâm đến ..... như các sinh vật gây bệnh.
4. Bệnh nhân bị đái tháo đường, có các bất thường về cấu trúc của hệ thống tiết niệu, nhiễm vi khuẩn mắc phải tại bệnh viện, hoặc những người có khả năng mắc phải những vi khuẩn phổ rộng, được cho là nhiễm trùng đường tiết niệu .....
5. Kháng sinh điều trị NKTN có biến chứng là ....., ....., ....., hoặc .....

## Chương 18. Bệnh viêm vùng chậu

Người dịch: SVD5. Lê Thị Thảo, Đại Học Y Dược Tp. HCM.

Người hiệu đính: DS. Võ Thị Hà

Bệnh viêm vùng chậu (VVC) là hậu quả đáng tiếc do các hàng rào liên tiếp bảo vệ của hệ thống sinh dục nữ không phát hiện được sự xâm nhập của các vi khuẩn lây truyền qua đường tình dục. Trong VVC, vi khuẩn di chuyển từ cổ tử cung vào trong tử cung và sau đó đến ống dẫn trứng, buồng trứng, và khoang phúc mạc. Tình trạng viêm dai dẳng có thể dẫn đến hình thành áp xe và sẹo ở những tổ chức này, dẫn đến vô sinh và mang thai ngoài tử cung.

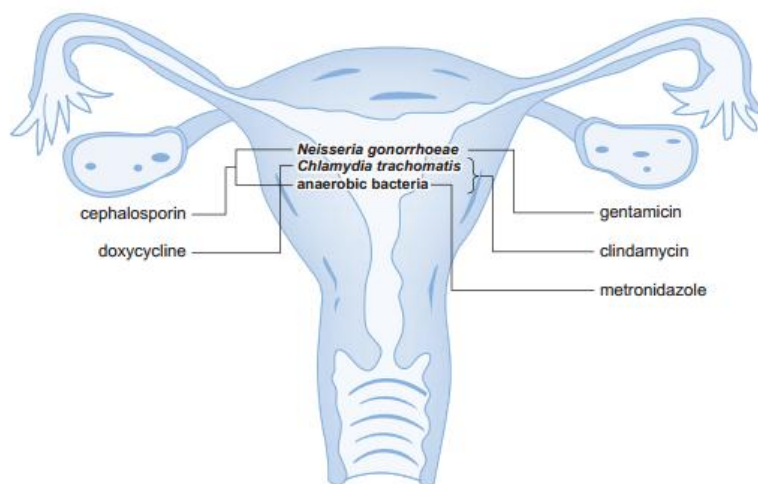
Các bệnh nhân mắc VVC thường có biểu hiện **chảy máu bất thường, đau khi giao hợp, có dịch tiết âm đạo, đau bụng dưới, sốt và ớn lạnh**. Khám thực thể thường đáng chú ý là sốt, bất thường cổ tử cung hoặc mũ âm đạo, đau và nhạy cảm ở tử cung hoặc phần phụ của tử cung, và sự chuyển động nhạy cảm của cổ tử cung. Xét nghiệm có thể cho thấy số lượng tế bào bạch cầu ngoại vi tăng, sự hiện diện của các tế bào bạch cầu trong dịch tiết âm đạo, và tốc độ máu lắng và protein C phản ứng (CRP) tăng.

Cơ chế sinh bệnh học của VVC liên quan đến một sự tương tác phức tạp giữa các vi khuẩn lây truyền qua đường tình dục và hệ vi khuẩn chí âm đạo, đặc biệt là vi khuẩn kỵ khí (Bảng 18-1 và Hình 18-1). Như vậy, đây là một bệnh nhiễm trùng đa khuẩn. Các vi khuẩn lây truyền qua đường tình dục thường liên quan nhất là *Neisseria gonorrhoeae* và *Chlamydia trachomatis*. Các thành phần của hệ khuẩn chí âm đạo thường được phân lập từ các tổn thương VVC bao gồm *Bacteroides* kỵ khí và *Peptostreptococcus* spp. cũng như vi khuẩn kỵ khí tùy ý như *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, và liên cầu *streptococci* nhóm B. Hiện nay, mức độ và vai trò của mỗi chủng vi khuẩn trên dẫn đến sự tiến triển của VVC vẫn chưa rõ.

Điều trị VVC theo kinh nghiệm phải dựa vào phổ của các sinh vật có khả năng gây bệnh này cũng như mức độ nghiêm trọng của bệnh (Bảng 18-2 và Hình 18-1). Tất cả các phác đồ nên có hiệu quả chống lại *N. gonorrhoeae* và *C. trachomatis*. Hiện nay, vai trò của vi khuẩn kỵ khí trong VVC còn gây tranh cãi, nhưng một số chuyên gia cảm thấy rằng liệu pháp điều trị cũng cần chống lại những sinh vật này. Cá nhân có mức độ bệnh nhẹ đến trung bình nên được điều trị ngoại trú với kháng sinh đường uống. Phác đồ khuyến cáo bao gồm một liều cephalosporin tiêm bắp duy nhất (ví dụ, **ceftriaxon**, **cefoxitin** + probenecid, **cefotaxim**) phối hợp với 14 ngày điều trị với **doxycyclin** đường uống, có hoặc không phối hợp với **metronidazol**. (Dùng đồng thời probenecid với cefoxitin làm chậm sự đào thải của cefoxitin, kéo dài nồng độ trị liệu.) Những người đang bị bệnh nặng nên được nhập viện và điều trị ban đầu với các thuốc truyền tĩnh mạch. Phác đồ ban đầu thường gặp bao gồm (1) một cephalosporin có tác động trên vi khuẩn kỵ khí (ví dụ, **cefotetan**, **cefoxitin**) phối hợp với **doxycyclin** hoặc (2) **clindamycin** phối hợp với **gentamicin**. Phác đồ thứ hai hiệu quả hơn vì gentamicin là hiệu quả chống lại vi khuẩn gram âm *N. gonorrhoeae* và clindamycin có tác động chống lại *C. trachomatis* cũng như chống lại nhiều vi khuẩn kỵ khí. Kháng sinh tiêm tĩnh mạch có thể được ngưng 24 giờ sau khi bệnh nhân thấy có cải thiện lâm sàng, và hoàn thành điều trị 14 ngày với doxycyclin uống hoặc clindamycin uống.

**Bảng 18-1. Một số vi khuẩn gây bệnh viêm vùng chậu**

Vi khuẩn	Tỉ lệ mắc
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	27%–56%
<i>Chlamydia trachomatis</i>	22%–31%
Vi khuẩn kỵ khí tùy ý	20%–78%

*Hình 18-1. Các tác nhân được sử dụng để điều trị bệnh viêm vùng chậu.***Bảng 18-2. Phác đồ điều trị bệnh viêm vùng chậu theo kinh nghiệm**

Mức độ bệnh nhẹ tới trung bình	
• Cephalosporin tiêm bắp liều duy nhất	Ceftriaxon, cefoxitin + probenecid, cefotaxim
+ doxycyclin uống	
± metronidazol uống	
Mức độ bệnh nặng	
• Cephalosporin	Cefotetan, cefoxitin
+ doxycycline	
Hoặc	
• Clindamycin	
+ Aminoglycosid	Gentamicin

**Câu hỏi**

1. Kháng sinh điều trị bệnh viêm vùng chậu nên bao gồm các chất có hoạt tính chống vi khuẩn lây truyền qua đường tình dục như ..... và ..... và có thể là vi khuẩn .....
2. Phác đồ điều trị bệnh viêm vùng chậu mức độ nhẹ là một liều tiêm bắp duy nhất ..... phối hợp với ..... có hoặc không phối hợp .....
3. Hai phác đồ điều trị bệnh viêm vùng chậu nặng là (1)..... có tác động chống vi khuẩn kỵ khí phối hợp với ..... và (2) ..... phối hợp với .....

4. Trong phác đồ kháng sinh bệnh viêm vùng chậu bao gồm cefotetan cộng với doxycyclin, cefotetan có hiệu quả chống lại ..... cũng như ..... trong khi doxycyclin có hiệu quả chống lại .....

## Chương 19: Viêm màng não

Lê Vũ Kỳ Nam-BV Đà Nẵng

Khả năng gây bệnh mạnh mẽ của các loài vi khuẩn thể hiện rõ nhất ở bệnh lý viêm màng não cấp tính. Bệnh lý này thường tiến triển rất nhanh và sẽ dẫn đến tử vong nếu không được điều trị bằng liệu pháp kháng sinh. Mặc dù y học hiện đại có những kỹ thuật chẩn đoán phức tạp và nhiều loại kháng sinh có hiệu lực cao, vẫn có xấp xỉ 1 trong 4 bệnh nhân người lớn bị viêm màng não cấp tử vong. Hiên nhiên, có ít biên độ sai số khi lựa chọn kháng sinh thích hợp để điều trị bệnh lý này.

Người bệnh bị viêm màng não cấp tính gây ra bởi vi khuẩn thường có triệu chứng **đau đầu, sốt, cứng cổ, thay đổi trạng thái tâm thần, sợ ánh sáng, buồn nôn, nôn mửa và co giật**. Thăm khám thực thể thường cho thấy dấu hiệu cứng gáy và đôi lúc là suy giảm chức năng thần kinh. Một trong những phương pháp chẩn đoán quan trọng là việc xét nghiệm dịch não tủy. Dịch não tủy của người bệnh viêm màng não thường cho thấy sự tăng số lượng bạch cầu và nồng độ protein, nhưng lại suy giảm nồng độ glucose. Hơn nữa, Phương pháp nhuộm Gram trên dịch não tủy cũng có thể cho thấy rõ hình thể vi khuẩn gây bệnh.

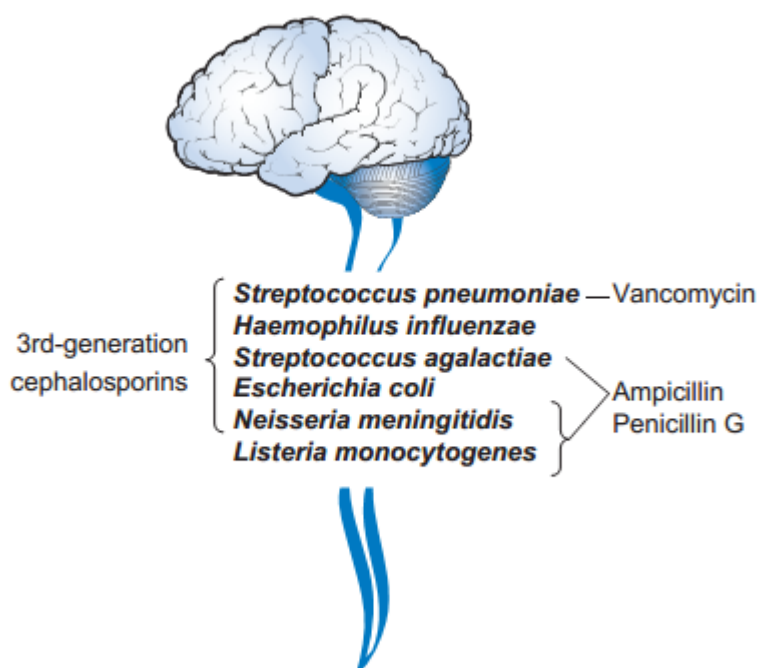
Các vi khuẩn gây bệnh viêm màng não thường có sự khác nhau rõ rệt theo độ tuổi (Bảng 19-1). Ở trẻ sơ sinh, *Streptococcus agalactiae* và *Escherichia coli* là các vi khuẩn chiếm ưu thế. Hiện nay, với việc sử dụng rộng rãi vaccine phòng ngừa *Haemophilus influenzae type B* thì *Streptococcus pneumoniae* và *Neisseria meningitidis* là các loại vi khuẩn phổ biến phân lập được ở bệnh nhân trẻ nhỏ. *Neisseria meningitidis* là căn nguyên phổ biến gây bệnh viêm màng não ở những trẻ em có tuổi lớn hơn và người mới lớn, và *Streptococcus pneumoniae* là vi khuẩn tìm thấy nhiều nhất ở bệnh nhân người lớn. Ở một thiểu số bệnh nhân có tuổi đời rất nhỏ hoặc có tuổi cao, và những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch, *Listeria monocytogenes* thường được xác định là căn nguyên gây bệnh viêm màng não cấp. Các loại trực khuẩn Gram âm cũng là loại vi khuẩn cần được quan tâm ở những bệnh nhân cao tuổi.

Sự hiểu rõ cơ chế sinh bệnh học của bệnh lý viêm màng não cấp tính do vi khuẩn có thể giúp đỡ rất nhiều trong việc chọn lựa các trị liệu thích hợp. Ở bệnh lý này, vi khuẩn thường phân chia trong dịch não tủy, nơi ít có kháng thể và bổ thể từ hệ miễn dịch. Do nơi đây thiếu trầm trọng các phản ứng phòng thủ từ hệ miễn dịch của cơ thể, nên các loại thuốc kháng sinh mà chỉ có tác dụng ức chế sự phát triển của vi khuẩn (kháng sinh kìm khuẩn) là không đủ cho việc trị bệnh dứt điểm. Các loại kháng sinh sử dụng phải có khả năng tiêu diệt vi khuẩn (kháng sinh diệt khuẩn) để triệt tiêu toàn bộ vi khuẩn trong dịch não tủy. Hơn nữa, các kháng sinh này phải thâm nhập được hàng rào máu não với một lượng đủ để đạt được nồng độ cần thiết để diệt khuẩn. Do đó, rất nhiều kháng sinh được sử dụng với **liều cao hơn** khi điều trị bệnh nhân viêm màng não, so với khi sử dụng để điều trị các bệnh lý nhiễm khuẩn khác. Cuối cùng, một lượng lớn các tổn thương mô có liên quan đến bệnh lý viêm màng não do vi khuẩn được cho là kết quả của các phản ứng viêm gây ra bởi một số lượng lớn vi khuẩn ở trong dịch não tủy và màng não; các phản ứng viêm này có thể tăng lên bởi hiện tượng vỡ màng tế bào của vi khuẩn đột ngột khi vi khuẩn tiếp xúc lần đầu với thuốc kháng sinh diệt khuẩn. Vì lý do này, một số chuyên gia khuyến cáo nên **sử dụng kèm nhóm corticosteroid** với các loại thuốc kháng sinh trong một số tình huống lâm sàng.

<b>Bảng 19-1 : Vi khuẩn căn nguyên gây viêm màng não</b>	
Tuổi	Vi khuẩn
<b>0 – 3 tháng</b>	<i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
<b>3 tháng – 18 tuổi</b>	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenza</i>
<b>18 – 50 tuổi</b>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>
<b>&gt; 50 tuổi</b>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Listeria monocytogenes</i> Trực khuẩn Gram âm

Nếu không có kết quả xét nghiệm nhuộm Gram của dịch não tủy, liệu pháp kháng sinh cho viêm màng não cấp do vi khuẩn phải là liệu pháp theo kinh nghiệm (Bảng 19-2 và Hình 19-1). **Cephalosporin thế hệ III (cefotaxime, ceftriaxone)** là xương sống của hầu hết mọi trị liệu kháng sinh theo kinh nghiệm bởi vì chúng có tính chất diệt khuẩn, có khả năng xâm nhập vào dịch não tủy khá tốt, và hiệu quả trong việc chống lại hầu hết các chủng khuẩn *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, và *H. influenza*. Tuy nhiên, tỷ lệ các chủng *S. pneumoniae* kháng cephalosporin đang tăng lên ở nhiều nơi trên thế giới. Mặc dù cephalosporin có thể đạt được nồng độ cao ở phổi và là liệu pháp kháng sinh hiệu quả trong việc điều trị viêm phổi gây ra bởi hầu hết các chủng vi khuẩn *S. pneumoniae*, chỉ trừ các chủng vi khuẩn kháng thuốc rất mạnh. Tuy nhiên, các kháng sinh này thường thất bại trong việc đạt được nồng độ cần thiết trong dịch não tủy để tiêu diệt các chủng khuẩn kháng thuốc ở mức độ trung bình. Do đó, các khuyến cáo hiện nay đều khuyên trị liệu kháng sinh kinh nghiệm cho viêm màng não cấp tính do vi khuẩn nên **sử dụng kèm vancomycin với cephalosporin**. Ampicillin nên được sử dụng cho trẻ nhỏ dưới 3 tháng hoặc bệnh nhân tuổi đời trên 50 để có thể mở rộng phổ hoạt động kháng sinh sang vi khuẩn *Listeria monocytogenes* và *Streptococcus agalactiae*. (Cần lưu ý rằng *L. monocytogenes* là một trong những vi khuẩn Gram dương hiếm hoi mà việc sử dụng vancomycin sẽ không có hiệu quả - do đó, cần phải có thêm ampicillin trong trị liệu kháng sinh). Ở những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch sau khi được phẫu thuật thần kinh hoặc những bệnh nhân có đặt shunt dẫn lưu dịch não tủy, hoặc bệnh nhân đang sử dụng nhóm steroid liều cao, điều trị kháng sinh nên được mở rộng để có thể phủ phủ kháng sinh lên các loại vi khuẩn *Staphylococcus spp.* và trực khuẩn Gram âm kháng thuốc kháng sinh.

Bảng 19-2: Liệu pháp kháng sinh theo kinh nghiệm cho viêm màng não cấp tính (Khi không có kết quả nhuộm Gram cho dịch não tủy có giá trị chẩn đoán)	
Họ kháng sinh	Kháng sinh
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cephalosporin thế hệ III <b>cùng với</b> Glycopeptide</li> </ul>	Cefotaxime, ceftriaxone  Vancomycin
<b>Nếu bệnh nhân &lt; 3 tháng hoặc &gt; 50 tuổi</b> Thêm Aminopenicillin	Ampicillin
<b>Nếu bệnh nhân suy giảm miễn dịch</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Glycopeptide <b>cùng với</b></li> <li>Cephalosporin <b>cùng với hoặc không</b></li> <li>Aminopenicillin</li> </ul>	Vancomycin  Ceftazidime  Ampicillin



Hình 19-1: Phổ kháng khuẩn của các loại kháng sinh phổ biến được sử dụng để điều trị viêm màng não cấp tính do vi khuẩn

Với trẻ có độ tuổi nhỏ hơn 3 tháng tuổi, kết quả nhuộm Gram của dịch não tủy thường không có giá trị chẩn đoán, và tất cả các bệnh nhân nên được điều trị với cephalosporin thế hệ III và vancomycin cho đến khi nhận được kết quả nuôi cấy vi sinh. Tuy nhiên, ở bệnh nhân người lớn, kết quả nhuộm Gram dịch não tủy nên được sử dụng trong việc chọn lựa trị liệu kháng sinh ban đầu cho bệnh nhân viêm màng não cấp tính do vi khuẩn. Do các kháng sinh phải đáp ứng yêu cầu là có khả năng diệt khuẩn và có độ thấm vào dịch não tủy cao, nên chỉ có một số ít các kháng sinh là thích hợp để dùng trong điều trị bệnh viêm màng não (Bảng 19-3). Song cầu Gram dương trên

hình ảnh nhuộm Gram dương thường là chứng cứ khẳng định nhiễm khuẩn *S. pneumoniae*, và bệnh nhân nên được điều trị với cephalosporin thế hệ III (cefotaxime, ceftriaxone) cùng với vancomycin, để có thể chống lại các chủng khuẩn kháng penicillin. Tuy nhiên, hình ảnh cầu khuẩn Gram dương ở những mẫu bệnh của trẻ nhỏ hơn 3 tháng tuổi thường là dấu hiệu của sự nhiễm khuẩn *S. agalactiae*, và bệnh nhân nên được điều trị với ampicillin và gentamicin. Hình ảnh song cầu gram âm thường khẳng định *N. meningitidis* là căn nguyên gây bệnh, và bệnh nhân nên được điều trị với Penicillin G hoặc ampicillin. Hình ảnh trực khuẩn Gram âm nhỏ, đa hình thái thường phù hợp với nhiễm khuẩn *H. influenza*, và bệnh nhân nên được điều trị với cephalosporin thế hệ III (ceftriaxone, cefotaxime). Hình ảnh trực khuẩn Gram âm kích thước lớn hơn, đặc biệt ở trẻ nhỏ, thường khẳng định sự nhiễm khuẩn *E. coli*, và bệnh nhân phải được điều trị với cephalosporin thế hệ III (cefotaxime, ceftriaxone). Hình ảnh trực khuẩn Gram dương cho thấy *L. monocytogenes* là vi khuẩn gây bệnh và bệnh nhân cần được sử dụng penicillin G hoặc ampicillin. Một số chuyên gia còn sử dụng thêm gentamicin để đạt được cơ chế diệt khuẩn cộng hiệp lực. Nhưng trong tất cả mọi trường hợp, liệu pháp kháng sinh phải được điều chỉnh phù hợp khi nhận được kết quả xét nghiệm đánh giá độ nhạy cảm kháng sinh với vi khuẩn.

<b>Bảng 19-3: Liệu pháp kháng sinh đặc hiệu cho viêm màng não cấp tính do vi khuẩn (Dựa vào kết quả nhuộm Gram của dịch não tủy)</b>	
<b>Nhóm kháng sinh</b>	<b>Kháng sinh</b>
<p><i>Streptococcus pneumoniae</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cephalosporin thế hệ III <b>cùng với</b></li> </ul> <p>Glycopeptide</p>	<p>Cefotaxime hoặc ceftriaxone</p> <p>Vancomycin</p>
<p><i>Neisseria meningitidis</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Penicillin tự nhiên <b>hoặc</b></li> </ul> <p>Aminopenicillin</p>	<p>Penicillin G</p> <p>Ampicillin</p>
<p><i>Haemophilus influenza</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cephalosporin thế hệ III</li> </ul>	<p>Cefotaxime, ceftriaxone</p>
<p><i>Listeria monocytogenes</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Penicillin tự nhiên <b>hoặc</b></li> </ul> <p>Aminopenicillin</p> <p><b>cùng với hoặc không</b></p> <p>Aminoglycoside</p>	<p>Penicillin G</p> <p>Ampicillin</p> <p>Gentamicin</p>
<p><i>Streptococcus agalactiae</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aminopenicillin <b>cộng với</b></li> </ul> <p>Aminoglycoside</p>	<p>Ampicillin</p> <p>Gentamicin</p>



<b><i>Escherichia coli</i></b>	
• Cephalosporin thế hệ III	Cefotaxime, ceftriaxone

**CÂU HỎI ÔN TẬP:**

Ở những bệnh nhân người lớn, vi khuẩn gây bệnh viêm màng não cấp tính phổ biến nhất là \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, và \_\_\_\_\_

Liệu pháp kháng sinh phù hợp cho một bệnh nhân 65 tuổi bị viêm màng não cấp tính và chưa có được kết quả nhuộm Gram có ý nghĩa về mặt lâm sàng là \_\_\_\_\_ cộng với \_\_\_\_\_ cộng với \_\_\_\_\_.

Liệu pháp kháng sinh thích hợp dành cho một sinh viên 19 tuổi mắc phải viêm màng não cấp tính và hình ảnh nhuộm Gram cho kết quả song cầu Gram âm là \_\_\_\_\_ hoặc \_\_\_\_\_.

Liệu pháp kháng sinh thích hợp dành cho một em bé 2 tháng tuổi mà việc nuôi cấy dịch não tủy phân lập được Streptococcus agalactiae là \_\_\_\_\_ cộng với \_\_\_\_\_.

**TÀI LIỆU ĐỌC THÊM:**

Brouwer MC, McIntyre P, de Gans J, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. Cochrane Database Syst Rev. 2010:CD004405.

Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. Clin Microbiol Rev. 2010;23:467–492.

Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 2004;39:1267–1284.

van de Beek D, de Gans J, Tunkel AR, et al. Community-acquired bacterial meningitis in adults. N Engl J Med. 2006;354:44–53.

## Chương 20. Viêm mô tế bào

Dịch: BS. Lê Thị Liên  
Hiệu đính: DS. Võ Thị Hà

Giống như những lâu đài thời trung cổ được thiết kế bức tường thành kiên cố để tránh những kẻ tấn công, thì cơ thể chúng ta cũng được bao phủ một lớp da bảo vệ, có hiệu quả không ngờ trong việc ngăn chặn vi khuẩn có khả năng thâm nhập làm tổn thương lớp mô sâu. Dù là môi trường đầy các vi sinh vật nhưng cơ thể vẫn được giữ an toàn nhờ có hàng rào này, điều đó chứng minh mức độ nhiễm trùng liên quan đến những lỗ hổng trên da, như là bỏng hay vết mổ. Viêm mô tế bào là một trong những bệnh lý nhiễm khuẩn thường xảy ra khi vi khuẩn xâm nhập vào lớp trung bì và hạ bì.

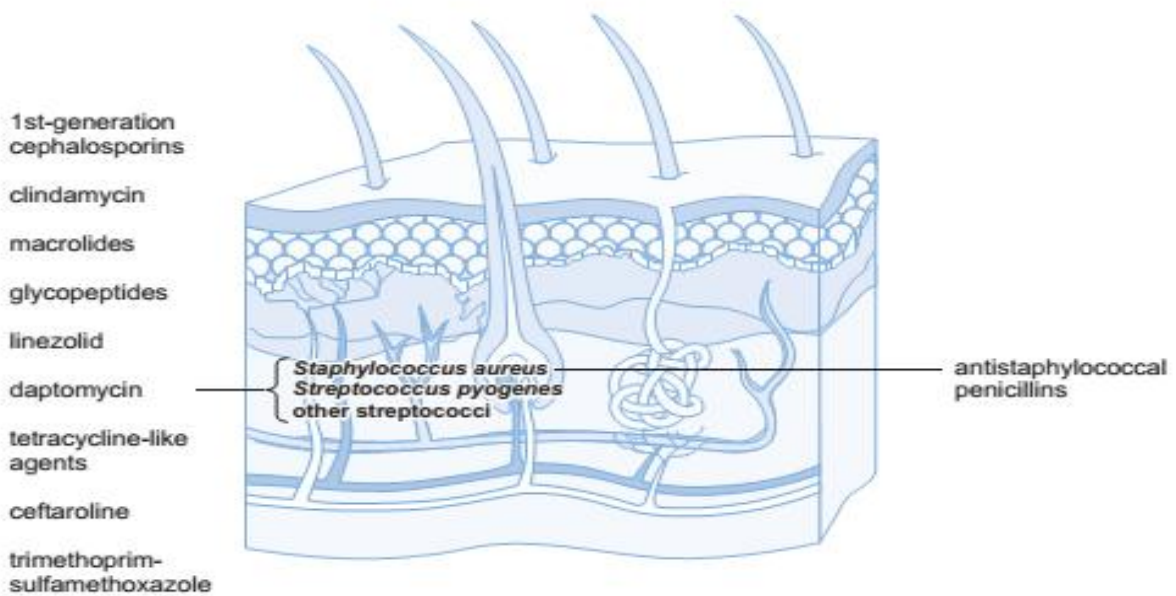
Viêm mô tế bào (VMTB) thường có sốt và những triệu chứng tại chỗ, như là nhạy cảm, nóng, đỏ, sưng, da phù nề cứng, thường quanh vết thương hay vết trầy da có vai trò như là đường xâm nhập vào cơ thể. Trong một vài trường hợp, bệnh có thể tiến triển nặng nề, và xuất hiện triệu chứng nhiễm độc toàn thân gồm mạch nhanh, hạ huyết áp.

Vi khuẩn gây VMTB phụ thuộc vào vị trí nhiễm trùng và một vài bất kỳ phơi nhiễm đặc biệt với nguyên nhân gây bệnh. Ví dụ, VMTB xảy ra sau khi một vết thương tiếp xúc với nước biển thì gọi ý *Vibrio vulnificus* là nguyên nhân. VMTB liên quan đến vết loét ở chân trên bệnh nhân đái tháo đường thì bị gây ra bởi vi khuẩn gram dương hiếu khí, vi khuẩn gram âm hiếu khí và vi khuẩn kỵ khí. Tuy nhiên, hầu hết VMTB ở bệnh nhân có hệ miễn dịch bình thường thì nguyên nhân đến từ sự xâm nhập của sinh vật trên da qua lỗ hổng hay gián đoạn của thượng bì. Do đó, VMTB không biến chứng, cơ địa bình thường, không có tiếp xúc gì khác thường trước đó thì thường nguyên nhân là *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* hoặc liên cầu khác (Bảng 20-1).

Vì khó có thể xác định vi khuẩn đặc hiệu gây bệnh, nên điều trị thường dựa vào kinh nghiệm và gồm các thuốc có phổ kháng khuẩn trên vi khuẩn gram dương (Bảng 20-2 và Hình 20.1). Tuy nhiên, *Staphylococcus aureus* và *Streptococcus pyogenes* ngày càng tăng sức đề kháng với kháng sinh, điều này làm phức tạp lựa chọn điều trị. Nhìn chung, nhiễm trùng nặng nên được điều trị nội trú bằng kháng sinh tiêm, trái lại với thể nhẹ và vừa thì có thể dùng đường uống cho bệnh ngoại trú. Ở những vùng mà tụ cầu kháng methicillin (MRSA) là phổ biến hay khi có các yếu tố thuận lợi khiến MRSA hiện diện (như là bệnh nhân có tiền sử nhiễm MRSA, đã từng dùng liệu trình kháng sinh gần đây), các lựa chọn đường tiêm nên dùng vào gồm glycopeptide (**vancomycin**, **telavancin**), **linezolid**, **daptomycin**, **tigecycline** và **ceftaroline**. **Doxycycline**, **trimethoprim-sulfamethazole**, **linezolid** và **clindamycin** đường uống có thể được sử dụng. Nếu khả năng nhiễm MRSA là thấp, lựa chọn thích hợp cho đường tiêm gồm peniciline kháng tụ cầu (**nafacilline**, **oxacillin**), cephalosporin thế hệ 1 (**cefazoline**) hoặc **clindamycin**. Thuốc uống gồm **dicloxacillin**, cephalosporin thế hệ 1 dạng uống (**cephalexin**, **cefadroxil**), **clindamycin** hoặc macrolide (**azithromycine**, **clarithromycine**, **erythromycin**). Trong mọi trường hợp, lựa chọn thực tế nên dựa vào đặc điểm đề kháng tại địa phương.

<b>Bảng 20-1 Vi khuẩn gây viêm mô tế bào</b>	
<b>Vi khuẩn</b>	<b>Tỉ lệ gây bệnh</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	13-37%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	4-17%
Liên cầu khác	1-8%

<b>Bảng 20-2 Điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm trong viêm mô tế bào</b>	
<b>Nhóm kháng sinh</b>	<b>Kháng sinh</b>
<b>Nếu nghi ngờ là tụ cầu vàng kháng methicillin</b>	
<b>Bệnh nhẹ đến trung bình (đường uống)</b>	
Tetracycline	Doxycycline
Clindamycin	
Sulfamid	Trimethoprim-sulfamethoxazole
Linezolid	
<b>Bệnh nặng (đường tiêm)</b>	
Glycopeptide	Vancomycin, televancin
Linezolid	
Daptomycin	
Tetracycline	Tigecycline, doxycycline
Cephalosporin thế hệ 5	Ceftaroline
<b>Nếu không nghi ngờ là tụ cầu vàng kháng methicillin</b>	
<b>Bệnh nhẹ đến trung bình (đường uống)</b>	
Penicillin kháng tụ cầu	Dicloxacillin
Cephalosporin thế hệ 1	Cephalexin, cefadroxil
Clindamycin	
Macrolide	Azithromycin, clarithromycin, erythromycin.
<b>Bệnh nặng (đường tiêm)</b>	
Penicillin kháng tụ cầu	Nafcillin, oxacillin
Cephalosporin thế hệ 1	Cefazolin
Clindamycin	



Hình 20-1. Hoạt tính của các kháng sinh dùng điều trị viêm mô tế bào

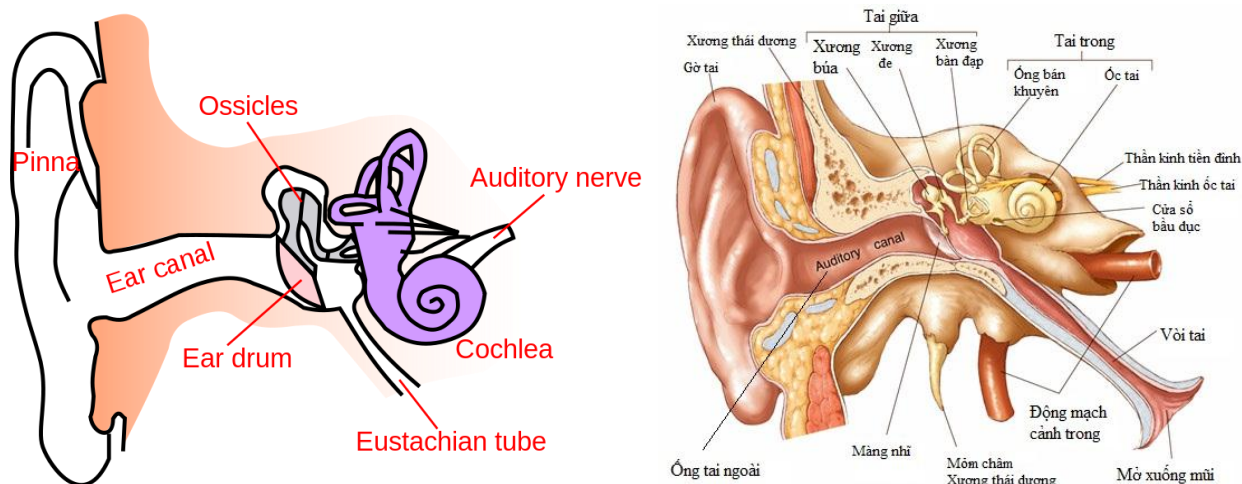
**Câu hỏi:**

1. Trên bệnh nhân miễn dịch bình thường, không có tiếp xúc bất thường, nguyên nhân phổ biến nhất gây VMTB là....., và ..... khác.
2. Điều trị theo kinh nghiệm thích hợp bằng đường uống cho một người thợ lợp nhà khỏe mạnh 48 tuổi, bị bệnh viêm mô tế bào tại vết trầy trên cánh tay, tiến triển không nặng nề và có nguy cơ MRSA thấp sẽ là....., cephasporin thế hệ ....., hoặc.....
3. Ở bệnh nhân nguy cơ MRSA thấp, điều trị bằng đường tiêm thích hợp cho VMTB là..... hoặc.....
4. Một phụ nữ 72 tuổi cấy vi khuẩn phát hiện nhiễm tụ cầu kháng methicillin MRSA , hiện tại huyết áp thấp và xuất hiện viêm mô tế bào trên chân trái tại vị trí mà trước đó vài năm đã cắt bỏ tĩnh mạch hiển thì điều trị thích hợp là....., hoặc .....

## Chương 21: Viêm tai giữa

Th.S-DS Trương Lê Thùy Nguyễn

Trong các bệnh ở trẻ em Mỹ, viêm tai giữa cấp là bệnh thường được kê kháng sinh. Sinh lý bệnh của nhiễm khuẩn này thể hiện sự liên tục của tai giữa với đường hô hấp trên thông qua ống Ot-tat (Eustachian tube). Điển hình như, khi có bất kỳ một bất thường nào ở đường hô hấp trên như nhiễm trùng hay dị ứng gây sưng huyết niêm mạc hô hấp và tắt ngẽn ống Ot-tat. Kết quả là dịch bị ứ lại ở ống tai giữa, và bị nhiễm trùng do các vi khuẩn ở đường hô hấp trên xâm nhập vào.



Trẻ em bị viêm tai giữa cấp tính có thể có các biểu hiện như đau tai, nghe kém, dễ cáu kỉnh, biếng ăn, thờ ơ, sốt, sưng tấy xung quanh tai, chảy dịch nước tai, kiểm tra tai thì thấy có dịch trong ống tai giữa và các dấu hiệu viêm.

Bởi vì dịch của ống tai giữa được tạo ra từ các vi khuẩn của đường hô hấp trên nên các chủng vi khuẩn của thường gây viêm tai giữa bao gồm *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, and *Moraxella catarrhalis*. Các vi khuẩn này đều có cơ chế kháng penicillin, như *Streptococcus pneumoniae* thay đổi protein gắn kết với penicillin (PBPs), làm penicillin không gắn được với vi khuẩn, có khoảng 1/3 đến 1/2 chủng vi khuẩn *H.influenzae*, *M. catarrhalis* sản xuất ra  $\beta$ -lactamase, men ly giải các kháng sinh  $\beta$ -lactam. Do đó những điều này phải được cân nhắc đến khi điều trị viêm tai giữa cấp.

Hiện nay vẫn có nhiều tranh cãi về việc có nên dùng kháng sinh cho tất cả trẻ em bị viêm tai giữa cấp tính hay không. Một số chuyên gia cho rằng đối với trẻ từ 2 tuổi trở lên, không có biểu hiện bệnh nghiêm trọng thì có thể điều trị triệu chứng trong 48-72 giờ, nếu tình trạng được cải thiện, những trẻ này có thể không cần phải sử dụng kháng sinh. Những chuyên gia khác lại cho rằng tất cả trẻ em bị viêm tai giữa nên được điều trị bằng kháng sinh, trong trường hợp này đa số các chỉ định là điều trị theo kinh nghiệm vì việc nuôi cấy vi khuẩn từ dịch tai giữa trong các ca viêm tai cấp không phức tạp ít khi được thực hiện.

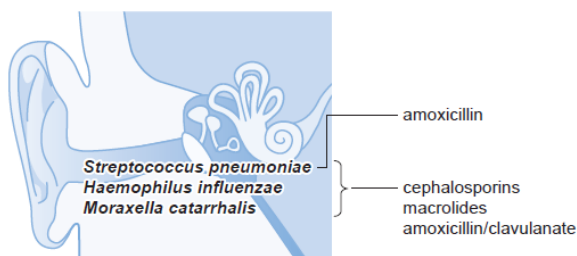
**Bảng 1. Các vi khuẩn gây ra viêm tai giữa**

Vi khuẩn	Tỉ lệ
<i>Streptococcus Pneumoniae</i>	25-50%
<i>Haemophilus influenzae</i>	15-30%
<i>Moraxella catarrhalis</i>	3-20%

**Bảng 2. Điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm**

Họ kháng sinh	Kháng sinh
• Điều trị đầu tay aminopenicillin	Amoxicillin liều cao
• Có yếu tố nguy cơ đề kháng amoxicillin Aminopenicillin/ ức chế $\beta$ -lactam	Amoxicillin/ acid clavulanic
• Dị ứng nhẹ với penicillin Cephalosporin dạng uống	Cefdinir, cefpodoxime, cefuroxime
• Dị ứng penicillin type 1 Macrolid	Azithromycin, clarithromycin

Amoxicillin liều cao là lựa chọn đầu tay trong điều trị viêm tai giữa cấp tính. Thoạt nhìn, việc lựa chọn tác nhân này giống như không phù hợp với tình trạng nhiễm khuẩn thường được gây ra bởi các vi khuẩn đề kháng penicillin. Tuy nhiên khi được sử dụng ở liều cao, nồng độ của Amoxicillin trong dịch màng nhày tai giữa vượt ngưỡng nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của tất cả các chủng vi khuẩn trừ chủng *S. pneumoniae* đề kháng cao. Đối với bệnh nhân có yếu tố nguy cơ nhiễm vi khuẩn đề kháng amoxicillin như trẻ vừa mới được điều trị bằng  $\beta$ -lactam, trẻ viêm kết mạc có mũ do *H. influenzae* nên được điều trị với amoxicillin/acid clavulanic. Đối với trẻ dị ứng nhẹ với penicillin (không phải dị ứng type 1), có thể chuyển sang sử dụng cephalosporin dạng uống như cefdinir, cefpodoxime, cefuroxime. Trong trường hợp, trẻ bị dị ứng type 1 với penicillin (phản ứng ngứa, phản ứng quá mẫn), macrolid (azithromycin, clarithromycin) được khuyến cáo.

**FIGURE 21-1.** Activities of agents used to treat otitis media.

## Chương 22: Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn

SVY6. Hoàng Thị Thu Trang, Học viên Y Dược học cổ truyền Việt Nam

Hiệu đính: DS. Võ Thị Hà

Từ lâu tim đã được coi là cơ quan quan trọng nhất trong cơ thể người. Ngôn ngữ của chúng ta không thiếu những thành ngữ khuôn sáo minh họa cho nhận định này, như “tâm sự thân mật” (heart-to-heart talk), đi thẳng vào trọng tâm vấn đề (get to the heart of the matter). Nếu tim chậm hoạt động dù chỉ trong giây lát cũng đã có thể gây nguy hại đến tính mạng. Vì lí do này, các vi sinh vật tấn công vào tim sẽ gây ra hậu quả vô cùng nghiêm trọng. Một trong số đó là viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, một nhiễm khuẩn màng trong tim, đặc biệt là các van tim.

Bệnh nguyên của viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn khá rõ ràng. Diễn hình, vi khuẩn xâm nhập vào máu theo nhiều cơ chế, bao gồm thông qua các thủ thuật nha khoa, qua đặt catheter tĩnh mạch hoặc tiêm chích ma túy. Sau đó, vi khuẩn sẽ gắn vào bề mặt van tim, thường là những vùng nội tâm mạc không toàn vẹn do bất thường dòng máu chảy qua. Những bất thường dạng này thường là hậu quả của bất thường van tim gây ra bởi thấp tim hoặc khuyết tật bẩm sinh. Nốt sùi - tạo bởi tơ huyết, tiểu cầu và vi khuẩn bám vào nội tâm mạc – thường hình thành ở những vị trí bị nhiễm khuẩn và tạo nên môi trường cư trú an toàn để vi khuẩn tồn tại và nhân lên. Hậu quả là các van tim sẽ dần dần bị hủy hoại.

Mặc dù đã được công nhận là một bệnh thực thể từ những năm 1500, chẩn đoán viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn tới nay vẫn gặp nhiều khó khăn. Bệnh nhân than phiền vì mệt mỏi, khó chịu, suy nhược, sốt, ớn lạnh, đổ mồ hôi về đêm và khó thở khi gắng sức. Các triệu chứng lâm sàng có thể không rõ ràng kèm theo sốt và tiểu ra máu. Các dấu hiệu gợi ý nhiều đến viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn như các nốt Osler, tổn thương Janeway, đốm Roth, và xuất huyết mảnh vụn... ít gặp hơn. Tuy nhiên, một gợi ý rõ ràng cho sự hiện diện của viêm nội tâm mạc là tiếng thổi tim lạ (new heart murmur), những bác sĩ lâm sàng cẩn trọng sẽ dựa vào đây để gợi ý chẩn đoán. Định lượng trong phòng xét nghiệm có thể cho biết tốc độ lắng hồng cầu tăng (ESR) và nồng độ protein-C phản ứng tăng (CRP), thiếu máu nhẹ, cũng như các kết quả xét nghiệm nước tiểu bất thường, đái máu, đái mù và protein niệu.

Yếu tố bệnh nguyên chủ yếu của viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn có khác nhau đôi chút giữa các nhóm đối tượng dân cư được nghiên cứu, tuy nhiên, nhìn chung liên cầu nhóm viridans (**viridans group streptococci**), *Staphylococcus aureus*, và cầu khuẩn đường ruột **enterococci** chủ yếu gây bệnh viêm nội tâm mạc van tim tự nhiên. Trong khi đó, tụ cầu không sinh men coagulase (**coagulase-negative staphylococci** - CNS) và tụ cầu vàng (*Staphylococcus aureus*) là nguyên nhân chính gây bệnh viêm nội tâm mạc với van tim nhân tạo (Bảng 22-1). Trong số liên cầu viridans, các chủng *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus mutans*, and *Streptococcus mitis* là phổ biến nhất. Một tỉ lệ nhỏ các ca viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn được gây ra bởi một nhóm trực khuẩn gram âm viết tắt là HACEK: *Haemophilus parainfluenzae*, *Aggregatibacter aphrophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, và *Kingella kingae*.

**Bảng 22-1 Nguyên nhân gây viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn**

<b>Vi khuẩn</b>	<b>Tỉ lệ</b>
Liên cầu viridans	18% - 48%
<i>Staphylococcus aureus</i>	22% – 32%
Enterococci	7% – 11%
Tụ cầu không sinh men coagulase	7% – 11%
Nhóm HACEK	2% – 7%
HACEK gồm <i>Haemophilus parainfluenzae</i> , <i>Aggregatibacter aphrophilus</i> , <i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> , <i>Cardiobacterium hominis</i> , <i>Eikenella corrodens</i> , và <i>Kingella kingae</i> .	

Môi trường bảo vệ ở những nút sùi khiến các vi khuẩn gây viêm nội tâm mạc rất khó điều trị. Kháng sinh diệt khuẩn, chứ không phải kìm khuẩn, được chỉ định với liều cao, sử dụng trong thời gian dài. Do nguyên nhân chủ yếu gây viêm nội tâm mạc là **trực khuẩn gram dương** nên nhóm  $\beta$ -lactam thường được sử dụng phối hợp với gentamycin nhằm tăng hiệu quả diệt khuẩn. Dù vậy, điều trị tích cực thì không phải lúc nào cũng đủ và can thiệp ngoại khoa thường được chỉ định, nên trong quản lý bệnh nhân viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn nên bao gồm hội chẩn ngoại. Với đặc điểm điều trị viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn là khó khăn, lại phải chỉ định kháng sinh trong thời gian dài nên xác định chủng sinh vật gây bệnh bằng cấy máu nhiều lần là việc làm quan trọng để đưa ra liệu pháp điều trị tối ưu.

Không hiếm trường hợp bệnh nhân viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn có kết quả cấy máu âm tính do đã dùng kháng sinh trước đó. Trong bệnh cảnh này, **vancomycin** và **gentamicin** liều phối hợp hiệp đồng được khuyến cáo sử dụng song hành với **ciprofloxacin** để điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm cho những bệnh nhân viêm nội tâm mạc trên van tim tự nhiên (Bảng 22-1 và Hình 22-1). Vancomycin có hiệu quả trong điều trị *S. aureus* và liên cầu viridans đồng thời cũng là kháng sinh diệt khuẩn với phần lớn các chủng Enterococcus khi sử dụng phối hợp cùng gentamicin. Ciprofloxacin có tác dụng chống lại các vi khuẩn HACEK. Điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm trên bệnh nhân viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn đã thay van tim nhân tạo tương đối phức tạp, thường bao gồm **vancomycin** với liều phối hợp hiệp đồng **gentamicin** và **rifampin** để bao phủ tối ưu với chủng staphylococci. Rifampin được thêm vào vì nó làm tăng thải loại staphylococci khỏi van tim nhân tạo. Một số chuyên gia khuyến cáo sử dụng thêm ciprofloxacin để đạt được hiệu quả điều trị cao hơn với những vi khuẩn khác, như nhóm HACEK.

**Bảng 22-2 Sử dụng kháng sinh theo kinh nghiệm trong điều trị viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn****Trên van tự nhiên**

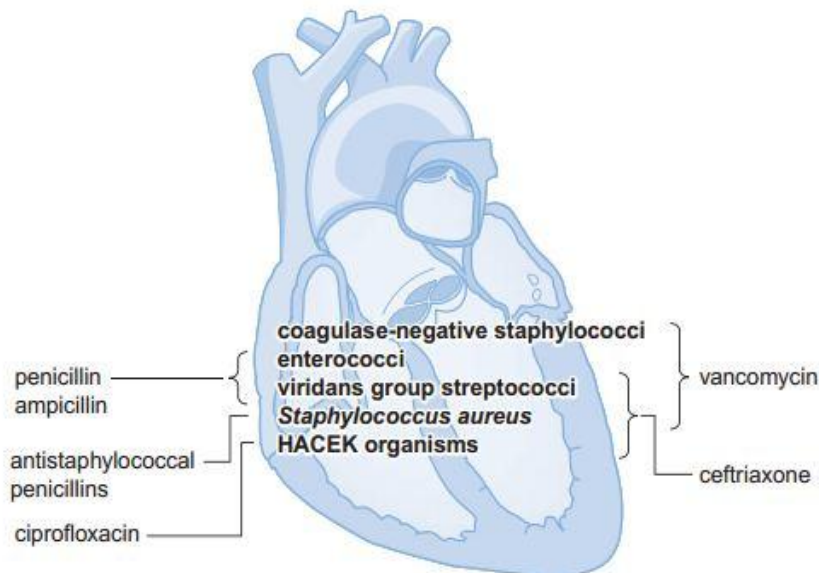
- Vancomycin  
**cộng**  
Gentamicin  
**cộng**



## Ciprofloxacin

### Trên van nhân tạo

- Vancomycin  
**cộng**  
Gentamicin  
**cộng**  
Rifampin hoặc ciprofloxacin



**Hình 22-1** Hoạt động của các kháng sinh được sử dụng trong điều trị viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn

Lý tưởng nhất là cấy máu sẽ xác định được loại vi khuẩn gây bệnh từ đó đề ra hướng điều trị tập trung với nguyên nhân gây viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn. Các phác đồ kháng sinh điều trị giới thiệu ở đây phù hợp với những kiến thức đã biết về tính nhạy cảm của vi khuẩn gây bệnh, đồng thời cũng đã chứng minh tính hiệu quả qua nhiều thử nghiệm lâm sàng.

Điều trị viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn gây ra bởi liên cầu viridans trên bệnh nhân van tim tự nhiên phụ thuộc vào độ nhạy cảm của dòng vi khuẩn đó với nhóm penicillin (Bảng 22-3 và Hình 22-1). Những chủng **nhạy cảm cao** với nhóm penicillin (Nồng độ ức chế tối thiểu [MIC]  $\leq 0.12$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) nên được điều trị bằng **penicillin G** hoặc **ceftriaxone** trong vòng 4 tuần. Liệu trình có thể rút ngắn còn 2 tuần nếu phối hợp **gentamycin** với một trong 2 loại thuốc kể trên do phối hợp thuốc làm hiệp đồng tác dụng diệt khuẩn. Nên chỉ định **penicillin G** hoặc **ceftriaxone** cho những chủng liên cầu viridans **nhạy cảm trung bình** với penicillin (MIC  $> 0.12$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  và  $\leq 0.5$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) trong vòng 4 tuần, phối hợp cùng **gentamycin** trong 2 tuần đầu tiên. Những chủng **đề kháng cao** với penicillin (MIC  $> 0.5$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) có thể được điều trị bằng **penicillin G** hoặc **ampicillin** từ 4 đến 6 tuần, phối hợp cùng gentamycin trong suốt liệu trình. Điều trị tận gốc vi khuẩn trên bệnh nhân có van nhân tạo khó hơn trên van tự nhiên, bởi vậy với những bệnh nhân bị viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn đã thay van nhân tạo, **penicillin G** và **ceftriaxone** được chỉ định tới 6 tuần thay vì 4 tuần. **Gentamycin** cũng được kê trong vòng 6 tuần, trừ trường hợp chủng vi khuẩn nhạy cảm hoàn toàn với penicillin (MIC  $\leq 0.12$   $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). Khi đó, gentamycin có thể được sử dụng trong vòng 2 tuần hoặc không sử dụng gentamycin.

**Bảng 22 – 3 Sử dụng kháng sinh đặc hiệu trong điều trị viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn do liên cầu viridans**

Kháng sinh	Thời gian
<b>Van tự nhiên</b>	
<i>Những dòng nhạy cảm cao với penicillin (MIC ≤ 0.12 µg/mL)</i>	
• Penicillin G hoặc ceftriaxone	4 tuần
• Penicillin G hoặc ceftriaxone	2 tuần
+ Gentamycin	2 tuần
<i>Những dòng nhạy cảm trung bình với penicillin (MIC &gt; 0.12 µg/mL và ≤ 0.5 µg/mL)</i>	
• Penicillin G hoặc ceftriaxone	4 tuần
+ Gentamycin	2 tuần
<i>Những dòng đề kháng cao với penicillin (MIC &gt; 0.5 µg/mL)</i>	
• Penicillin G hoặc ampicillin	4 – 6 tuần
+ Gentamycin	4 – 6 tuần
<b>Van nhân tạo</b>	
<i>Những dòng nhạy cảm cao với penicillin (MIC ≤ 0.12 µg/mL)</i>	
Penicillin G hoặc ceftriaxone	6 tuần
± Gentamycin	2 tuần
<i>Những dòng nhạy cảm trung bình hoặc đề kháng cao với penicillin (MIC &gt; 0.12 µg/mL)</i>	
• Penicillin G hoặc ceftriaxone	6 tuần
+ Gentamycin	6 tuần

Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn do các enterococcus nhạy cảm với penicillin, trên bệnh nhân van tự nhiên/ van nhân được điều trị tương tự như với các liên cầu viridians đề kháng cao (Bảng 22-4 và Hình 22-1). **Penicillin G** hoặc **ampicillin** được sử dụng cùng với **gentamycin** trong vòng 4 đến 6 tuần. Gentamycin hiệp đồng tác dụng với các kháng sinh khác phá vỡ màng tế bào các vi khuẩn enterococcus và kết quả là khiến vi khuẩn bị tiêu diệt. Những nhiễm khuẩn gây ra bởi các enterococcus kháng penicillin được điều trị bằng **vancomycin** phối hợp **gentamycin** trong vòng 6 tuần. Với những dòng vi khuẩn đề kháng **gentamycin** nhưng nhạy cảm với **streptomycin**, có thể dùng thuốc sau thay thế cho thuốc đầu trong liệu trình điều trị. Với các trường hợp viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn gây ra bởi những dòng vi khuẩn đề kháng toàn bộ aminoglycoside, hoặc cả penicillin và vancomycin, việc điều trị vẫn còn nhiều tranh cãi và nên tham vấn chuyên gia.

Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn do *S. aureus* gây ra trên bệnh nhân van tự nhiên được điều trị bằng **naftilicillin** hoặc **oxacillin** trong vòng 6 tuần (Bảng 22-5 và Hình 22-1). Có thể sử dụng gentamycin liều phối hợp trong 3 đến 5 ngày đầu tiên; hiệp đồng tác dụng giữa thuốc này với nhóm penicillin có tác dụng trên tụ cầu làm tăng đào thải nhanh vi khuẩn khỏi máu. Với những nhiễm khuẩn do *S. aureus* kháng methicillin (methicillin-resistant *S. aureus* - MRSA) gây ra, **vancomycin** được sử dụng thay cho một penicillin có tác dụng trị tụ cầu.

**Bảng 22-4      Sử dụng kháng sinh đặc hiệu trong viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn do Enterococci**

<b>Kháng sinh</b>	<b>Thời gian</b>
<b>Van tự nhiên</b>	
<i>Những dòng nhạy cảm với penicillin và aminoglycoside</i>	
• Penicillin G hoặc ampicillin	4 – 6 tuần
+ Gentamycin	4 – 6 tuần
<i>Những dòng kháng Penicillin và nhạy cảm với aminoglycoside</i>	
• Vancomycin	6 tuần
+ Gentamycin	6 tuần
<b>Van nhân tạo</b>	
<i>Những dòng nhạy cảm với cả Penicillin và aminoglycoside</i>	
• Penicillin G hoặc ampicillin	6 tuần
+ Gentamycin	6 tuần
<i>Những dòng kháng Penicillin và nhạy cảm với aminoglycoside</i>	
• Vancomycin	6 tuần
+ Gentamycin	6 tuần

Khi điều trị những nhiễm khuẩn gây ra bởi các dòng đề kháng cao với aminoglycoside nên tham khảo ý kiến chuyên gia.

**Bảng 22-5      Sử dụng kháng sinh đặc hiệu trong viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn do Staphylococci**

<b>Kháng sinh</b>	<b>Thời gian</b>
<b>Van tự nhiên</b>	
<i>Những dòng nhạy cảm với Methicillin</i>	
• Nafcillin hoặc oxacillin	6 tuần
±Gentamycin	3 – 5 ngày
<i>Những dòng kháng Methicillin</i>	
• Vancomycin	6 tuần
<b>Van nhân tạo</b>	
<i>Những dòng nhạy cảm với Methicillin</i>	
• Nafcillin hoặc oxacillin	≥ 6 tuần
+ Rifampin	≥ 6 tuần
+ Gentamycin	2 tuần
<i>Những dòng kháng Methicillin</i>	
• Vancomycin	≥ 6 tuần
+ Rifampin	≥ 6 tuần
+ Gentamycin	2 tuần

Viêm nội tâm mạc trên van tim nhân tạo do *S. aureus* hoặc *Staphylococcus epidermidis* gây ra, phác đồ điều trị bao gồm **nafcillin** hoặc **oxacillin** phối hợp cùng **gentamycin** và **rifampin** đối với những dòng vi khuẩn nhạy cảm với methicillin. Gentamycin phối hợp để làm tăng khả năng diệt khuẩn, rifampicin tạo điều kiện thuận lợi để đào thải các tụ cầu này khỏi van nhân tạo. Với những nhiễm khuẩn gây ra bởi các chủng vi khuẩn kháng lại nhóm penicillin trị tụ cầu, **vancomycin** là lựa chọn thay thế cho nafcillin hay oxacillin. Nafcillin, oxacillin hoặc vancomycin được duy trì trong vòng 6 tuần hoặc lâu hơn nếu cần. Rifampicin được duy trì trong vòng 6 tuần và gentamycin chỉ được sử dụng trong 2 tuần đầu tiên.

Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn do nhóm HACEK trên van tự nhiên hay van nhân tạo được điều trị bằng **ceftriaxone** hoặc **ampicillin-sulbactam** hoặc **ciprofloxacin** trong vòng 4 đến 6 tuần (Bảng 22-6 và Hình 22-1)

<b>Bảng 22-6 Sử dụng kháng sinh đặc hiệu trong viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn do nhóm HACEK</b>	
<b>Kháng sinh</b>	<b>Thời gian</b>
<b>Van tự nhiên</b>	
• Ceftriaxone	4 tuần
• Ampicillin-sulbactam	4 tuần
• Ciprofloxacin	4 tuần
<b>Van nhân tạo</b>	
• Ceftriaxone	6 tuần
• Ampicillin-sulbactam	6 tuần
• Ciprofloxacin	6 tuần

## LỊCH SỬ

Dù điều trị kháng sinh phù hợp, tỉ lệ tử vong liên quan đến viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn vẫn ở mức cao (20 đến 25%). Tuy vậy, đây đã là một bước tiến đáng kể so với thời kì tiền kháng sinh, khi mà chẩn đoán viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn đồng nghĩa với tử vong. Chuyện buồn dưới đây được ghi nhận vào năm 1931 bởi Alfred S. Reinhart, một sinh viên y khoa Harvard bị hở van động mạch chủ sau thấp tim thuở nhỏ. Một đêm nọ, Reinhart phát hiện những đốm xuất huyết trên tay trái và ngay lập tức tự chẩn đoán mình bị viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn.

Ngay khi vừa cởi bỏ tay áo trái của chiếc áo khoác, tôi thấy mặt trong cổ tay mình dấu hiệu mà đến tận khi lia đời tôi cũng không thể nào quên. Trong tầm mắt tôi là mười lăm, hai chục đốm xuất huyết đỏ tươi, đường kính 1mm, ấn kính không mất, chúng cứ trơ lì ở đó như thể đám thách thức cả những vị thần trên đỉnh Olympus... Tôi liếc nhìn đám ấy một lần nữa rồi quay sang chị dâu đương đứng bên cạnh, bình tĩnh mà rằng: “Em sẽ chết trong vòng sáu tháng nữa.”

## CÂU HỎI:

1. Ba loại vi khuẩn thường gặp nhất gây viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn là \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_, và \_\_\_\_\_ khác.
2. Hai vi khuẩn thường gặp nhất gây viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn trên bệnh nhân đã thay van nhân tạo là \_\_\_\_\_ và \_\_\_\_\_.

3. Kháng sinh được sử dụng trong điều trị viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn do liên cầu viridans gây ra với dòng đề kháng trung bình với penicillin bao gồm \_\_\_\_\_ hoặc \_\_\_\_\_ và phối hợp với \_\_\_\_\_.
4. Kháng sinh được sử dụng trong điều trị viêm nội tâm mạc do enterococci kháng penicillin là \_\_\_\_\_ và \_\_\_\_\_.
5. Kháng sinh được sử dụng trong điều trị viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn do *Staphylococcus epidermidis* kháng methicillin trên bệnh nhân đã thay van nhân tạo là \_\_\_\_\_ thêm \_\_\_\_\_, thêm \_\_\_\_\_.
6. Kháng sinh được sử dụng trong điều trị viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn do *Staphylococcus aureus* nhạy cảm methicillin trên bệnh nhân van tim tự nhiên là \_\_\_\_\_ hoặc \_\_\_\_\_ sử dụng hoặc không \_\_\_\_\_ liều ngăn ngừa.
7. Kháng sinh được sử dụng trong điều trị viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn do *Eikenella corrodens* là \_\_\_\_\_ hoặc \_\_\_\_\_ hoặc \_\_\_\_\_.

### THAM KHẢO

- Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation*. 2005;111:e394–e434.
- Chopra T, Kaatz GW. Treatment strategies for infective endocarditis. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11:345–360.
- Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the Task Force on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25:267–276.
- Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med*. 2001;345:1318–1330.

## **Chương 23. Nhiễm khuẩn liên quan đến catheter trong lòng mạch**

Th.S.DS. Lương Thị Hải Vân-Khoa Dược - BV Nhân Dân Gia Định Tp Hồ Chí Minh

Nếu làn da giống như bức tường thành của cơ thể con người thì các catheter trong lòng mạch như những chiếc xe phá thành làm phá vỡ sự bảo vệ đó, cho phép vi khuẩn xâm nhập vào dòng máu nằm dưới dễ bị tổn thương. Vì các catheter trong lòng mạch là thành phần thiết yếu trong chăm sóc bệnh viện hiện đại nên các nhiễm trùng liên quan đến catheter khá phổ biến, xảy ra với tỉ lệ 200.000 ca/năm tại Hoa Kỳ. Rõ ràng là việc nhận biết và điều trị phù hợp những nhiễm khuẩn này rất quan trọng.

Việc chẩn đoán các nhiễm trùng liên quan đến catheter trong lòng mạch còn nhiều khó khăn do việc xác nhận thường đòi hỏi việc rút hoặc cấy catheter. Tuy nhiên, những nhiễm khuẩn này nên được nghi ngờ ở bất kì ai có catheter trong lòng mạch và sốt không rõ nguyên nhân. Sự viêm nhiễm hoặc tình trạng có mủ ở chỗ lồi ra của catheter là đặc trưng nhưng không chính xác với các nhiễm trùng catheter. Sự tăng trưởng của vi khuẩn từ nuôi cấy máu làm gia tăng sự nghi ngờ với các nhiễm trùng này,

Hầu hết các nhiễm trùng liên quan đến catheter trong lòng mạch được gây ra bởi hệ vi khuẩn trên da nhiễm vào catheter trong quá trình đặt hoặc di chuyển sau khi đặt. Vì thế, không có gì lạ khi coagulase-negative staphylococci (nhất là *Staphylococcus epidermidis*) và *Staphylococcus aureus* là các tác nhân gây bệnh thường liên quan đến các nhiễm trùng catheter (Bảng 23-1). Ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch hoặc bệnh nặng, trực khuẩn gram âm hiếu khí cũng gây ra những nhiễm trùng này ở một tỉ lệ đáng kể.

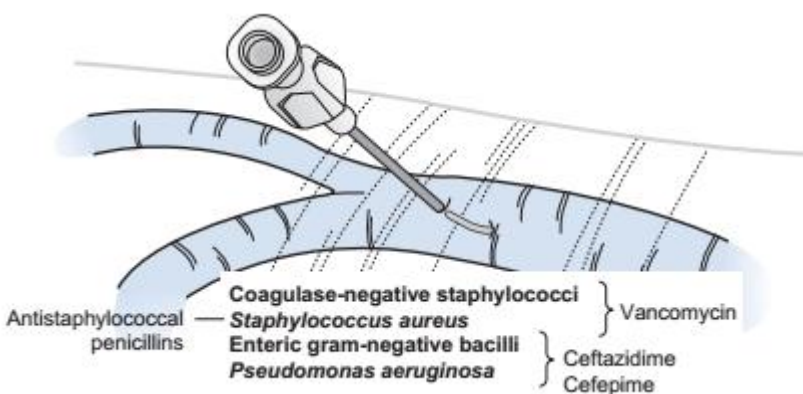
**Bảng 23-1: Vi khuẩn gây viêm phổi mắc phải cộng đồng**

<b>Vi khuẩn</b>	<b>Tỉ lệ mắc</b>
Coagulase-negative staphylococci	32-41%
<i>Staphylococcus aureus</i>	5-14%
Trực khuẩn gram âm đường ruột	5-11%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4-7%

**Bảng 23-2: Trị liệu kháng sinh theo kinh nghiệm trong nhiễm trùng liên quan đến catheter trong lòng mạch**

Nhóm kháng sinh	Kháng sinh
<b>Kháng methicillin không phổ biến</b>	
• Penicillin kháng tụ cầu	Nafcillin, oxacillin
<b>Kháng methicillin phổ biến</b>	
• Glycopeptide	Vancomycin
<b>Bệnh nhân suy giảm miễn dịch hoặc bệnh nặng</b>	
Thêm cephalosporin	Ceftazidime, cefepime

Điều trị theo kinh nghiệm các nhiễm trùng liên quan đến catheter trong lòng mạch tập trung vào tụ cầu. **Vancomycin** đã trở thành tác nhân được lựa chọn trong rất nhiều vị trí (Bảng 23-2 và Hình 23-1). Ở nhiều vùng và bệnh viện nơi chủng tụ cầu kháng methicillin hiếm gặp, **oxacillin** hoặc **nafcillin** có thể được sử dụng. Ở bệnh nhân bệnh nặng hoặc suy giảm miễn dịch, nhóm cephalosporin thế hệ 3 hoặc 4 (**ceftazidime**, **cefepime**) nên được thêm vào để bao phủ trực khuẩn gram âm đường ruột và *Pseudomonas aeruginosa*. Một khi vi khuẩn gây bệnh được định danh từ cấy máu hoặc từ chính catheter, chế độ trị liệu bằng kháng sinh nên tập trung vào vi khuẩn đã được định danh. Tuy nhiên, trong hầu hết trường hợp trị liệu kháng sinh đơn độc là chưa đủ; thường cần phải loại bỏ catheter.



*Hình 23-1: Tác động của các tác nhân được dùng trong điều trị các nhiễm trùng liên quan đến catheter trong lòng mạch*

**CÂU HỎI**

1. \_\_\_\_\_ Các tác nhân vi khuẩn điển hình gây ra các nhiễm trùng liên quan đến catheter trong lòng mạch là \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ và \_\_\_\_\_.

2. \_\_\_\_\_ Trong trường hợp nơi mà chủng tụ cầu kháng methicillin không phổ biến, \_\_\_\_\_ và \_\_\_\_\_ là lựa chọn kháng sinh theo kinh nghiệm đối với những nhiễm trùng này.
3. \_\_\_\_\_ Trong trường hợp nơi mà chủng tụ cầu kháng methicillin phổ biến, \_\_\_\_\_ là lựa chọn kháng sinh theo kinh nghiệm đối với những nhiễm trùng này.
4. \_\_\_\_\_ Ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch hoặc bệnh nặng, \_\_\_\_ hoặc \_\_\_\_\_ nên được thêm vào chế độ điều trị theo kháng sinh đối với các nhiễm trùng liên quan đến catheter trong lòng mạch để bao phủ trực khuẩn gram âm đường ruột và *Pseudomonas aeruginosa*.

### **ĐỌC THÊM**

Fätkenheuer G, Cornely O, Seifert H. Clinical management of catheter-related infections. Clin Microbiol Infect. 2002;8:545–550.

Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, et al. Guidelines for the management of intravascular catheterrelated infections. Clin Infect Dis. 2001;32:1249–1272.



## Chương 24: Nhiễm trùng ổ bụng

Dịch: DS. Dương Thị Thanh, BV HNĐK Nghệ An

Hiệu đính: DS. Võ Thị Hà

Nhiễm trùng ổ bụng bao gồm viêm phúc mạc, nhiễm trùng đường mật, áp xe lách, viêm ruột thừa, viêm túi thừa và nhiễm trùng sau khi mất tính toàn vẹn ruột do chấn thương hoặc phẫu thuật. Hầu hết các hội chứng thông thường là nhiễm trùng tại vị trí vô trùng của ổ bụng do hệ vi khuẩn tại đường ruột. Vì vậy, chúng thường là vi khuẩn hỗn hợp trong tự nhiên gây ra bởi vi khuẩn hiếu khí, trực khuẩn tùy khí gram âm, trực khuẩn kỵ khí, cầu khuẩn hiếu khí gram dương (Bảng 24.1). Những nhiễm khuẩn này có thể khá nghiêm trọng, thường xuyên gây nhiễm khuẩn huyết và tử vong ở bệnh nhân.

Bảng 24.1 Các vi khuẩn gây nhiễm trùng ổ bụng phức tạp

Vi khuẩn	% bệnh nhân
<i>Escherichia coli</i>	71
<i>Klebsiella</i> spp.	14
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14
<i>Proteus mirabilis</i>	5
<i>Enterobacter</i> spp.	5
<b>Vi khuẩn kỵ khí</b>	
<i>Bacteroides fragilis</i>	35
<i>Bacteroides</i> spp khác	71
<i>Clostridium</i> spp.	29
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	17
<i>Eubacterium</i> spp.	17
<i>Prevotella</i> spp.	12
<i>Fusobacterium</i> spp.	9
<b>Cầu khuẩn hiếu khí gram dương</b>	
<i>Streptococcus</i> spp.	38
<i>Enterococcus faecalis</i>	12
<i>Enterococcus faecium</i>	3
<i>Enterococcus</i> spp. khác	8
<i>Staphylococcus aureus</i>	4

Triệu chứng của nhiễm trùng ổ bụng rất đa dạng tùy thuộc vào vị trí và loại nhiễm trùng ổ bụng. Thông thường các triệu chứng bao gồm đau bụng, sốt, ớn lạnh, buồn nôn và nôn. Xét nghiệm cận lâm sàng cho thấy bạch cầu ngoại vi tăng. Siêu âm ổ bụng cho thấy bằng chứng của tắc ruột, tắc nghẽn, áp xe ổ bụng hoặc có dịch trong ổ bụng.

Như đã đề cập, các vi khuẩn thường gây nhiễm khuẩn ổ bụng là hệ vi khuẩn đường ruột. Hệ vi khuẩn này đa dạng tùy thuộc vào dịch tễ bệnh tật ở cộng đồng và các chăm sóc y tế liên quan. Đối với nhiễm trùng ổ bụng mắc phải tại cộng đồng, tác nhân gây bệnh chủ yếu là trực khuẩn ruột gram âm hiếu khí/tùy khí, cầu khuẩn gram dương, trực khuẩn kỵ khí. Lựa chọn kháng sinh điều trị tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn. Kháng sinh có thể sử dụng đơn độc hoặc được phối hợp (Hình 24.1 và Bảng 24.2). Các kháng sinh được lựa chọn bao gồm nhóm carbapenem (**ertapenem, imipenem, meropenem, doripenem**),  $\beta$  lactam/chất ức chế  $\beta$  lactamase

(ticarcillin/clavulanate, piperacillin/tazobactam), nhóm cephalosporins (cefazolin, cefoxitin, cefuroxime, ceftriaxone, cefotaxime, ceftazidime, cefepime), nhóm quinolone (ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin), tigecycline, và metronidazole.

Đối với nhiễm khuẩn ổ bụng mắc phải tại các cơ sở y tế, nguyên nhân do vi khuẩn kháng thuốc rất phổ biến, bao gồm *Pseudomonas aeruginosa*, cầu khuẩn ruột kháng penicillin hoặc kháng vancomycin, *Staphylococcus aureus* kháng methicillin. Các lựa chọn kháng sinh điều trị bao gồm: piperacillin/tazobactam một mình, một loại carbapenem (imipenem, meropenem, doripenem), hoặc một cephalosporin (ceftazidim, cefepime) phối hợp với metronidazole (Bảng 24-2). Khi nghi ngờ có tụ cầu vàng kháng methicillin, phối hợp thêm vancomycin. Nhóm aminoglycoside (gentamicin, tobramycin, amikacin) nên được phối hợp nếu nghi ngờ có trực khuẩn gram âm hiếu khí/tùy khí kháng thuốc.

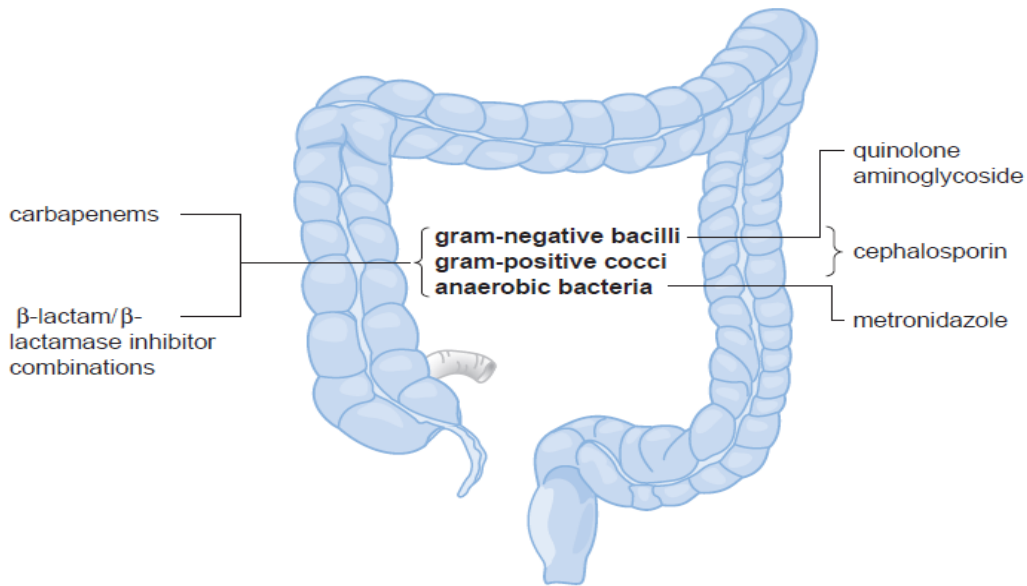


FIGURE 24-1. Activities of agents used to treat intra-abdominal infections.

Bảng 24.2 Kháng sinh kinh nghiệm điều trị nhiễm khuẩn ổ bụng

Nhóm kháng sinh	Kháng sinh
<b>Mắc phải tại cộng đồng</b>	
<i>Đối với nhiễm khuẩn nhẹ và trung bình</i>	
Cefoxitin, ertapenem, moxifloxacin, tigecycline, ticarcillin/clavulanate hoặc (cefazolin, cefuroxime, ceftriaxone, cefotaxime, ciprofloxacin, or levofloxacin) + metronidazole	
<i>Đối với nhiễm khuẩn nặng</i>	
Imipenem, meropenem, doripenem, piperacillin/tazobactam hoặc (cefepime, ceftazidime, ciprofloxacin, or levofloxacin) + metronidazole	
<b>Nhiễm khuẩn do mắc phải tại bệnh viện</b>	
Lactam/-lactamase inhibitor combination	Piperacillin/tazobactam
<b>Hoặc</b>	
Carbapenem	Imipenem, meropenem, doripenem
<b>Hoặc</b>	

**Câu hỏi:**

1. Nhiễm trùng ổ bụng do vi khuẩn hỗn hợp và chủ yếu gây ra bởi 3 nhóm vi khuẩn được tìm thấy ở đường ruột bao gồm: ....., ..... và.....
2. Trục khuẩn tỳ khí gram âm thường gặp trong nhiễm trùng ổ bụng bao gồm:.....
3. Nhóm kháng sinh được sử dụng đơn độc để điều trị nhiễm trùng ổ bụng nghiêm trọng bởi vì chúng có phổ tác dụng trên 3 nhóm vi khuẩn khác nhau gây ra nhiễm trùng ổ bụng là: ..... và .....
4. Nhiễm trùng ổ bụng do mắc phải tại bệnh viện có thể điều trị bằng ceftazidim hoặc cefepim, nhưng do các kháng sinh này không tác động lên vi khuẩn kỵ khí, vì vậy khuyến cáo nên phối hợp các kháng sinh này với .....

**TÀI LIỆU ĐỌC THÊM**

- Blot S, De Waele JJ. Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections. *Drugs*. 2005;65:1611–1620.
- Montravers P, Gauzit R, Muller C, et al. Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intraabdominal surgery affects the efficacy of empirical antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis*. 1996;23:486–494.
- Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intraabdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50:133–164.

## PHẦN V. CA LÂM SÀNG

Dịch: BS. Lê Thị Liên

DS. Nguyễn Quang Việt, Cựu sinh viên dược ĐH Dược HN

Hiệu đính: DS. Võ Thị Hà

Đạt được bất kỳ kỹ năng nào cũng đòi hỏi phải thực hành và không ngoại trừ việc kê đơn kháng sinh hợp lý. Trong phần này, trình bày một loạt các ca lâm sàng để giúp bạn tiếp thu các thông tin từ các phần trước. Trả lời cho các câu hỏi về ca lâm sàng xem ở cuối của phần này.

### Ca lâm sàng 1

Một người đàn ông 62 tuổi bị sốt, ớn lạnh, mệt mỏi và ho ra đờm có mủ. Ông ấy cũng nói rằng ông ấy đau ngực phải khi ho hoặc hít thở sâu. Mặc dù bị bệnh, khả năng hấp thu thuốc theo đường uống của ông ấy gần như bình thường. Điểm đáng chú ý trong bệnh sử và phẫu thuật của ông ấy là cao huyết áp và phẫu thuật nội soi khớp đầu gối trái 10 năm trước. Ông ấy không nhập viện lần nào khác kể từ khi phẫu thuật đầu gối trái. Thuốc duy nhất ông ấy sử dụng là lisinopril. Ông ấy đã không sử dụng bất kể loại kháng sinh nào trong vòng 3 tháng qua. Ông ấy là một kế toán, có sử dụng bia/rượu và không hút thuốc. Ông ấy cũng không đi du lịch hoặc tiếp xúc với các loài chim hoặc động vật khác ngoài chú chó cảnh của mình.

Bệnh nhân này là một người đàn ông hơi béo phì với thân nhiệt 38,5 °C, huyết áp 152/84, mạch 74, nhịp thở 16, và độ bão hòa oxy 98% ở điều kiện phòng. Điểm đáng chú ý khác sau khi thăm khám là tiếng đục khi gõ thành ngực, âm thở phế quản, khuynh hướng bất động ngực phải. Dễ dàng cử động cổ và không có tiếng thổi của tim. Xét nghiệm cho thấy điểm đáng chú ý là số lượng bạch cầu máu ngoại vi là 16.600 tế bào/mm<sup>3</sup> với 75% bạch cầu trung tính và 10% dạng khác. Chất điện giải nằm trong giới hạn bình thường và Glucose 155 mg/dL. X-quang lồng ngực cho thấy viêm phổi thùy và nghi vấn tràn dịch phổi phải.

#### Câu hỏi:

- Chẩn đoán của bạn là gì?
- Những loại vi khuẩn nào thường gây nên triệu chứng này?
- Kháng sinh nào nên được sử dụng để điều trị cho bệnh nhân này?
- Loại kháng sinh nào bạn sẽ lựa chọn để điều trị cho bệnh nhân này nếu ông ấy giảm oxy không khí thở vào và yêu cầu phải được nhập viện?
- Loại kháng sinh nào bạn sẽ lựa chọn để điều trị cho bệnh nhân này nếu ông ấy hạ huyết áp, cần hỗ trợ vận mạch và được chuyển vào đơn vị chăm sóc tích cực?
- Loại kháng sinh nào bạn sẽ lựa chọn để điều trị cho bệnh nhân này nếu sau đó mẫu máu có sự xuất hiện của *Streptococcus pneumoniae*?
- Loại kháng sinh nào bạn sẽ lựa chọn để điều trị cho bệnh nhân này nếu kết quả xét nghiệm mẫu nước tiểu dương tính với *Legionella pneumophila*?

### Ca lâm sàng 1

- Bệnh nhân này bị viêm phổi, bằng chứng là mới khởi phát sốt, ớn lạnh, ho có đờm, số lượng bạch cầu máu ngoại vi tăng cao và thâm nhiễm trên X-quang lồng ngực. Viêm phổi

được phân loại là viêm phổi mắc phải tại cộng đồng do bệnh nhân gần đây không nhập viện hoặc tiếp xúc với môi trường chăm sóc sức khỏe hay không sử dụng kháng sinh.

- b. Vi khuẩn phổ biến nhất gây nên viêm phổi mắc phải tại cộng đồng ở người lớn là *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Legionella spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, vi khuẩn Gram âm hiếu khí khác, *Chlamydia pneumoniae*, và *Staphylococcus aureus*. Tuổi của bệnh nhân, họ có đờm và viêm phổi thùy là một trường hợp “điển hình”, trái ngược với trường hợp “không điển hình”. Tuy nhiên, những khác biệt lâm sàng đã được chứng minh là không đáng tin cậy và sự lựa chọn điều trị không nên dựa vào chúng.
- c. Viêm phổi ở bệnh nhân này nhẹ và có thể được điều trị ngoại trú. Ông ấy không có nguy cơ nhiễm *S. pneumoniae* kháng penicillin. Lựa chọn kháng sinh thích hợp là một macrolid đường uống (azithromycin, clarithromycin, erythromycin) hoặc doxycycline.
- d. Nếu viêm phổi ở bệnh nhân này là đủ nghiêm trọng để phải nhập viện điều trị, bệnh nhân nên được tiêm truyền tĩnh mạch bao gồm cả một kháng sinh nhóm macrolide (azithromycin, clarithromycin, erythromycin) và một kháng sinh nhóm  $\beta$ -lactam (cefotaxime, ceftriaxone, ampicillin liều cao). Một quinolone tiêm truyền tĩnh mạch với hoạt tính kháng liên cầu (moxifloxacin, levofloxacin) cũng sẽ là một lựa chọn thích hợp.
- e. Nếu bệnh của bệnh nhân là nghiêm trọng và yêu cầu điều trị ở một đơn vị chăm sóc tích cực, bệnh nhân sẽ được tiêm truyền tĩnh mạch  $\beta$ -lactam (cefotaxime, ceftriaxone, liều cao ampicillin/sulbactam) kết hợp với một nhóm macrolide (azithromycin) hoặc quinolone với hoạt tính kháng liên cầu (moxifloxacin, levofloxacin). Lưu ý rằng bệnh nhân này không có yếu tố nguy cơ bị *Pseudomonas aeruginosa* hoặc nhiễm trùng MRSA, do đó kháng sinh kháng MRSA và kháng trực khuẩn mũ xanh không được chỉ định.
- f. Sự xuất hiện của *S.pneumoniae* trong máu của bệnh nhân cho thấy viêm phổi của bệnh nhân này là do vi khuẩn này. Trong trường hợp này, phác đồ điều trị có thể được thu hẹp và tập trung vào tác nhân gây bệnh này. Điều trị kháng sinh thích hợp sẽ là liều cao penicilin G. Cephalosporin thế hệ 2 hoặc thế hệ 3 cũng sẽ thích hợp. Lưu ý rằng một vài báo cáo cho thấy rằng những bệnh nhân bị viêm phổi do phế cầu trong máu có kết quả tốt hơn với phác đồ phối hợp một  $\beta$ -lactam với một kháng sinh nhóm macrolide (azithromycin) so với chỉ sử dụng  $\beta$ -lactam, vì vậy điều trị kết hợp có thể được xem xét.
- g. Nếu xét nghiệm chẩn đoán cho thấy viêm phổi của bệnh nhân này là do *Legionella spp.*, điều trị sẽ nhằm mục tiêu chống lại vi khuẩn này. Kháng sinh thích hợp sẽ là azithromycin hoặc quinolone (levofloxacin hoặc moxifloxacin).

## Ca lâm sàng 2

Một phụ nữ 68 tuổi được nhập viện để làm phẫu thuật cắt bỏ ruột kết sau khi được chẩn đoán ung thư đại tràng không di căn. Cuộc phẫu thuật được thực hiện vào ngày hôm sau. Sau phẫu thuật tình trạng sức khỏe của cô ấy trở nên phức tạp vì chức năng hô hấp kém do bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính. Kết quả là cô ấy vẫn phải thở máy. Vào ngày hậu phẫu thứ 6, cô ấy sốt, mủ và dịch tiết đường hô hấp tăng đáng kể. Kiểm tra đường hô hấp đáng chú ý là có ran ngáy 2 bên. Số lượng bạch cầu ngoại vi tăng lên đến 18.200 tế bào/mm<sup>3</sup> với 81% bạch cầu trung tính. X quang lồng ngực cho thấy sự phát triển của các vết thâm nhiễm loang lổ 2 bên. Kiểm tra sơ bộ mẫu dịch khí quản cho thấy nhiều bạch cầu trung tính và trực khuẩn Gram âm.

### Câu hỏi:

- Chẩn đoán của bạn là gì?
- Những loại vi khuẩn nào thường gây nên triệu chứng này?
- Loại kháng sinh nào nên được sử dụng để điều trị cho bệnh nhân này?
- Loại kháng sinh nào nên được sử dụng để điều trị cho bệnh nhân này nếu dịch khí quản có cả trực khuẩn Gram âm và cầu khuẩn Gram dương?
- Loại kháng sinh nào nên được sử dụng để điều trị cho bệnh nhân này nếu sau khi nuôi cấy thấy sự xuất hiện của *Pseudomonas aeruginosa*?
- Loại kháng sinh nào nên được sử dụng để điều trị cho bệnh nhân này nếu sau khi nuôi cấy thấy sự xuất hiện của *Staphylococcus aureus*?

### Trả lời

- Bệnh nhân này mắc viêm phổi, bằng chứng là sự khởi đầu sốt, tăng sản xuất dịch tiết mủ đường hô hấp, số lượng bạch cầu máu ngoại vi cao và vết thâm nhiễm trên X quang lồng ngực. Bệnh viêm phổi phân loại là viêm phổi mắc phải tại bệnh viện vì triệu chứng xuất hiện sau khi bệnh nhân ở bệnh viện.
- Viêm phổi của bệnh nhân này xuất hiện sau khi cô đã điều trị tại bệnh viện trong 8 ngày. Do đó đây là bệnh viêm phổi mắc phải tại bệnh viện khởi phát muộn. Với một bệnh nhân như vậy, người ta phải đặc biệt quan tâm đến *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, trực khuẩn gram âm đường ruột kháng kháng sinh và MRSA. Sự xuất hiện của nhiều trực khuẩn gram âm trong dịch khí quản cho thấy có *P. aeruginosa* hoặc trực khuẩn gram âm đường ruột kháng kháng sinh.
- Phác đồ điều trị thích hợp sẽ bao gồm một đại diện từ một trong hai nhóm thuốc kháng sinh. Nhóm 1 gồm các cephalosporin kháng trực khuẩn mũ xanh (ceftazidime, cefepime), các carbapenem (imipenem, meropenem) và penicillin phổ rộng/kết hợp thuốc ức chế  $\beta$ -lactamase (piperacillin/tazobactam). Nhóm 2 gồm các quinolone (ciprofloxacin, levofloxacin) và các aminoglycoside (gentamycin, tobramycin, amikacin).
- Sự xuất hiện của cầu khuẩn gram dương trong dịch khí quản cho thấy có *Staphylococcus aureus*. Bởi vì tỷ lệ MRSA cao ở một đơn vị chăm sóc tích cực, thuốc kháng sinh có hiệu quả chống lại các sinh vật này nên được lựa chọn. Vì vậy, một phác đồ thích hợp sẽ là sự kết hợp của các loại thuốc kháng sinh được mô tả trong câu "c" với sự bổ sung của linezolid hoặc vancomycin.
- Sự phát triển của *P.aeruginosa* từ dịch khí quản cho thấy vi khuẩn này là nguyên nhân của bệnh viêm phổi. Phác đồ điều trị thích hợp sẽ bao gồm hai đại diện với hoạt tính kháng trực

khuẩn mũ xanh, chẳng hạn như một cephalosporin kháng TKMX (ceftazidime, cefepime) hoặc piperacillin phối hợp với ciprofloxacin hoặc aminoglycoside (gentamycin, tobramycin, amikacin). Lựa chọn thực tế nên dựa vào thông tin kháng thuốc tại địa phương và sự phơi nhiễm với kháng sinh trước đó của bệnh nhân này. Lưu ý piperacillin sẽ được sử dụng thay cho phối hợp piperacillin/tazobactam vì tazobactam không có hoạt tính chống lại các  $\beta$ -lactamase của *P. aeruginosa*. Ngoài ra, cần nhớ là ciprofloxacin có hoạt tính kháng TKMX tốt nhất của các quinolone.

- f. Sự phát triển của *S. aureus* từ dịch khí quản cho thấy rằng vi khuẩn này là nguyên nhân của bệnh viêm phổi. Phác đồ điều trị thích hợp sẽ là linezolid hoặc vancomycin.

### **Ca lâm sàng 3**

Một người phụ nữ 23 tuổi có đời sống quan hệ tình dục tích cực nói rằng hiện cô ấy bị khó tiểu, thường xuyên và tiểu máu đã được 3 ngày. Không có dấu hiệu của sốt, ớn lạnh, buồn nôn, nôn mửa hoặc đau mạn sườn và cô ấy chắc chắn rằng cô ấy không mang thai. Điểm đáng chú ý trong bệnh sử của cô ấy là “viêm bàng quang” 1 năm trước. Thăm khám cho thấy không sốt hoặc đau nhức nơi góc sườn và cột sống. Que thử nước tiểu dương tính với leukocyte esterase.

#### **Câu hỏi:**

- a. Chẩn đoán của bạn là gì?
- b. Đây là nhiễm trùng “phức tạp” hay “không có biến chứng”?
- c. Bạn sẽ sử dụng kháng sinh nào để điều trị cho bệnh nhân này?
- d. Loại kháng sinh nào nên được sử dụng để điều trị cho bệnh nhân này nếu cô ấy sống tại 1 khu vực mà 40% cộng đồng mắc *Escherichia coli* đề kháng với trimethoprim-sulfamethoxazole?
- e. Loại kháng sinh nào nên được sử dụng để điều trị cho bệnh nhân này nếu cô ấy bị tiểu đường và nhuộm Gram nước tiểu cho thấy nhiều trực khuẩn Gram âm?

#### **Ca lâm sàng 3**

- a. Bệnh nhân này bị viêm bàng quang cấp tính, bằng chứng là các triệu chứng của tiểu khó, thường xuyên và que thử nước tiểu dương tính. Sự vắng mặt của sốt, ớn lạnh, buồn nôn, nôn, đau mạn sườn cho thấy cô ấy không có dấu hiệu của viêm bể thận.
- b. Nhiễm trùng đường tiết niệu này sẽ được phân loại là viêm bàng quang cấp tính "không có biến chứng" vì bệnh nhân trẻ, khỏe mạnh, không mang thai, không phải nhập viện và không có bằng chứng về cấu trúc bất thường của đường tiết niệu.
- c. Phác đồ điều trị thích hợp cho bệnh nhân này là một liệu trình 5 ngày của nitrofurantoin hoặc có thể là một đợt 3 ngày của trimethoprim-sulfamethoxazole đường uống nếu cô sống trong một khu vực, trong đó tỷ lệ kháng của các tác nhân trong nước tiểu với thuốc này thấp hơn 20%.
- d. Nếu bệnh nhân này sống tại một khu vực mà tỷ lệ kháng trimethoprim- sulfamethoxazole là phổ biến, nitrofurantoin sẽ là lựa chọn điều trị thích hợp.
- e. Nếu bệnh nhân được chẩn đoán trước đó mắc bệnh tiểu đường, bệnh nhân có xu hướng bị nhiễm trùng bởi nhiều loại vi khuẩn và có thể gây ra nhiễm trùng đường tiết niệu, do đó bệnh nhân sẽ bị phân loại là một viêm bàng quang cấp tính "phức tạp". Bởi vì nhiễm trùng nhẹ, cô có thể được điều trị bằng kháng sinh uống. Ciprofloxacin sẽ là một lựa chọn tốt vì nó có hiệu quả chống lại nhiều loại trực khuẩn gram âm có thể gây nhiễm trùng này, kể cả *Pseudomonas aeruginosa* và nhiều loại Enterobacteriaceae.



#### Ca lâm sàng 4

Một người phụ nữ 26 tuổi có đời sống quan hệ tình dục tích cực nói rằng hiện cô ấy bị sốt, ớn lạnh, khó tiểu, thường xuyên và đau mạn sườn từ 6 ngày nay. Cô ấy cũng báo rằng buồn nôn và nôn nhiều lần và không thể duy trì uống thuốc được. Điểm đáng chú ý trong bệnh sử của cô ấy là cô ấy đẻ thường (không đẻ mổ) con gái hiện đã 3 tuổi. Cô ấy nói rằng hiện cô ấy hiện không mang thai. Các chỉ số cần quan tâm như sau: thân nhiệt 38,7°C, huyết áp tư thế nằm 98/66 và mạch 88, huyết áp tư thế đứng 88/55 và mạch 101, nhịp thở 13. Điểm đáng chú ý của khám lâm sàng là đau nhức nơi góc sườn và cột sống khi thăm khám ở phía bên trái. Phân tích phòng thí nghiệm cho thấy số lượng bạch cầu trong máu ngoại vi 26.200 tế bào/mm<sup>3</sup> với 82% bạch cầu trung tính và 15% dạng khác. Chất điện giải trong giới hạn bình thường và Glucose 93 mg/dL. Mẫu nước tiểu chỉ ra rằng đái mủ và >100.000 vi khuẩn.

#### Câu hỏi:

- Chẩn đoán của bạn là gì?
- Đây là nhiễm trùng “phức tạp” hay “không có biến chứng”?
- Loại kháng sinh mà bạn lựa chọn để điều trị cho bệnh nhân này?

#### Ca lâm sàng 4

- Bệnh nhân này bị viêm bể thận cấp tính, bằng chứng là các triệu chứng sốt, ớn lạnh, khó tiểu, thường xuyên và đau mạn sườn.
- Trường hợp này, viêm bể thận cấp tính sẽ được phân loại là không có biến chứng vì bệnh nhân là trẻ, khỏe mạnh, không mang thai, không phải nhập viện và không có bằng chứng về cấu trúc bất thường của đường tiết niệu.
- Bởi vì bệnh nhân này mất nước và không thể sử dụng thuốc đường uống, cô ấy cần được nhập viện và tiêm truyền tĩnh mạch kháng sinh cũng như bù nước. Dựa trên kinh nghiệm, phác đồ điều trị kháng sinh thích hợp là một quinolone (ciprofloxacin, levofloxacin); aminoglycoside (gentamycin, tobramycin, amikacin) có hoặc không có ampicillin; một penicilin phổ rộng (piperacillin) có hoặc không có một aminoglycoside; cephalosporin thế hệ 3 (ceftriaxone, cefotaxime) có hoặc không có một aminoglycoside; hoặc một carbapenem (imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem

#### Ca lâm sàng 5

Một phụ nữ 17 tuổi có đời sống quan hệ tình dục tích cực nói rằng hiện cô ấy bị sốt, ớn lạnh, đau bụng dưới và có dịch tiết âm đạo suốt 1 tuần nay. Không có dấu hiệu buồn nôn, nôn mửa và tiêu chảy. Điều đáng chú ý trong bệnh sử của cô ấy là 2 lần nhiễm *Chlamydia* trong vòng 2 năm qua. Các chỉ số cần quan tâm như sau: thân nhiệt 37,4°C, huyết áp 126/78, mạch 72 và nhịp thở là 11. Điểm đáng chú ý của khám lâm sàng là đau bụng dưới 2 bên mà không đau toàn bộ. Thăm khám phụ khoa, đau lúc lay động cổ tử cung, đau phần phụ 2 bên, tiết dịch do viêm cổ tử cung nhầy mủ được ghi nhận. Xét nghiệm cho thấy một lượng lớn bạch cầu máu ngoại vi 8.300 tế bào/mm<sup>3</sup> với 60% bạch cầu trung tính và không xuất hiện dạng khác. Glucose và các chất điện giải nằm trong giới hạn bình thường.

#### Câu hỏi:

- Chẩn đoán của bạn là gì?
- Những nguyên nhân có thể gây nên nhiễm trùng ở bệnh nhân này?
- Bạn sẽ sử dụng kháng sinh nào để điều trị cho bệnh nhân này?

- d. Nếu bạn tình của cô ấy sau đó được phát hiện nhiễm *Chlamydia trachomatis*, loại kháng sinh nào nên được sử dụng để điều trị cho anh ta?
- e. Nếu bạn tình của cô ấy sau đó được phát hiện nhiễm *Neisseria gonorrhoeae*, loại kháng sinh nào nên được sử dụng để điều trị cho anh ta?

### Trả lời Ca lâm sàng 5

- Bệnh nhân này bị viêm vùng chậu (VVC), bằng chứng là các triệu chứng sốt, ớn lạnh, đau bụng dưới và đau lúc lay động cổ tử cung, đau phần phụ 2 bên, tiết dịch do viêm cổ tử cung nhầy mủ.
- Các vi khuẩn thường lây truyền qua đường tình dục nhất là *Neisseria gonorrhoeae* và *Chlamydia trachomatis*. Nhiều vi khuẩn khác thường xuyên được phân lập từ các tổn thương VVC, kể cả *Bacteroides* và *Peptostreptococcus* spp. như *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae* và nhóm liên cầu nhóm B. Trong số này, vi khuẩn kỵ khí có nhiều khả năng đóng một vai trò trọng yếu trong sinh bệnh học của VVC, và nhiều chuyên gia nghĩ rằng kháng sinh có hiệu quả chống lại các vi khuẩn kỵ khí nên được dùng trong các phác đồ điều trị VVC.
- Bởi vì bệnh của bệnh nhân này tương đối nhẹ, cô có thể điều trị ngoại trú. Một phác đồ kháng sinh thích hợp sẽ là một liệu tiêm bắp duy nhất của một cephalosporin (ceftriaxone, cefotaxime, cefoxitin + probenecid) cùng với doxycycline đường uống. Việc bổ sung metronidazole đường uống cũng là lựa chọn hợp lý.
- Viêm niệu đạo do *C. trachomatis* không biến chứng được điều trị bằng doxycycline, azithromycin, ofloxacin hoặc levofloxacin.
- Bệnh lậu được điều trị bằng ceftriaxone hoặc cefixime. Tất cả các bệnh nhân bị bệnh lậu cũng nên được điều trị *Chlamydia*.

### Ca lâm sàng 6

Một người đàn ông than phiền về các triệu chứng sốt, ớn lạnh, buồn nôn, nôn mửa, bồn chồn và cứng cổ trong 24 giờ qua. Ông ấy nói rằng ông ấy đã bị nghẹt mũi và ho trong 1 tuần trước đó và đã khỏi. Điều đáng chú ý trong bệnh sử của ông ấy là cao huyết áp và nghiện rượu. Qua thăm khám thấy thân nhiệt 38,7°C, đau ở nếp gấp của cổ, nghi vấn phù gai thị, và có thể định hướng bản thân và vị trí nhưng không nhận biết thời gian trong năm. Do lo ngại về các vấn đề ở hệ thần kinh trung ương, quyết định chụp cắt lớp đầu (chụp CT) sẽ được thực hiện trước khi chọc dò tủy sống.

#### Câu hỏi:

- Bạn nên quan tâm đến loại nhiễm trùng nào?
- Loại vi khuẩn nào thường gây nên nhiễm trùng này?
- Có nên cho bệnh nhân uống kháng sinh trước khi thực hiện chụp CT đầu?
- Nếu quyết định dùng kháng sinh là phù hợp, loại kháng sinh nào nên được sử dụng?

Chụp CT đầu được thực hiện và cho thấy không có bằng chứng của tổn thương hệ thần kinh trung ương. Chọc dò tủy sống cũng đã được thực hiện, trong đó dịch não tủy với các thông số sau: bạch cầu 412 tế bào/mm<sup>3</sup> (96% bạch cầu trung tính); protein 110 mg/dL; glucose 23 mg/dL (đồng thời glucose huyết thanh là 98 mg/dL). Nhuộm Gram kiểm tra thấy xuất hiện cầu khuẩn Gram dương.

- Những vi khuẩn nào có thể gây nên triệu chứng của bệnh nhân này?
- Những thay đổi nào bạn sẽ thực hiện trong phác đồ điều trị của bệnh nhân này?

Vài ngày sau đó, phòng kiểm nghiệm vi sinh báo cáo rằng *S. pneumoniae* nhạy cảm với penicillin được phát triển từ dịch não tủy.

- Những thay đổi nào bạn sẽ thực hiện trong phác đồ điều trị của bệnh nhân này?
- Những loại kháng sinh nào bạn sẽ chọn cho bệnh nhân này nếu kết quả nhuộm Gram xuất hiện những cặp cầu khuẩn Gram âm.

- i. Những loại kháng sinh nào bạn sẽ chọn cho bệnh nhân này nếu kết quả nhuộm Gram xuất hiện trực khuẩn Gram dương.

### Trả lời Ca lâm sàng 6

- a. Bệnh nhân này có thể có viêm màng não cấp do vi khuẩn, bằng chứng là sự khởi phát cấp tính của sốt, ớn lạnh, buồn nôn, nôn mửa, nhức đầu, bồn chồn, cứng cổ. Kiểm tra dịch não tủy là cần thiết để chắc chắn việc chẩn đoán.
- b. Đối với bệnh nhân trưởng thành, bệnh viêm màng não cấp tính thường được gây ra bởi *Streptococcus pneumoniae* hoặc *Neisseria meningitidis*. Đối với bệnh nhân cao tuổi như bệnh nhân này, *Listeria monocytogenes* và trực khuẩn gram âm hiếu khí cũng là một mối quan tâm.
- c. Ngay cả sự chậm trễ vài giờ điều trị có thể có một tác động bất lợi đến kết quả điều trị của các bệnh nhân bị viêm màng não cấp do vi khuẩn. Vì lý do này, điều trị kháng sinh không nên chờ đợi các kết quả của hình ảnh thần kinh mà nên bắt đầu sớm. Lưu ý rằng hầu hết các chuyên gia cũng sẽ bắt đầu điều trị steroid trước hoặc cùng lúc bắt đầu dùng kháng sinh.
- d. Dựa trên kinh nghiệm, điều trị ở bệnh nhân này sẽ bao gồm một cephalosporin thế hệ ba (ceftriaxone hoặc cefotaxime) để điều trị *N. meningitidis* và hầu hết các chủng *S. pneumoniae*, cũng như trực khuẩn gram âm hiếu khí. Vancomycin nên được thêm vào để điều trị các chủng *S. pneumoniae* kháng penicillin mạnh. Bởi vì bệnh nhân này trên 50 tuổi, ampicillin cũng nên được chỉ định để điều trị *L. monocytogenes*.
- e. Kết quả chọc dò tủy sống chẩn đoán viêm màng não cấp do vi khuẩn. Các cặp cầu khuẩn Gram dương xuất hiện khi nhuộm dịch não tủy cho thấy nguyên nhân có khả năng là *S. pneumoniae*. Nếu bệnh nhân là trẻ sơ sinh, phải cần quan tâm đến *Streptococcus agalactiae*, nhưng viêm màng não mũ gây nên bởi vi khuẩn này hiếm gặp ở người lớn.
- f. Viêm màng não do *S. pneumoniae* được điều trị bằng cephalosporin thế hệ ba và vancomycin, do đó ampicillin nên ngưng sử dụng.
- g. Viêm màng não gây ra bởi *S. pneumoniae* nhạy cảm penicillin có thể được điều trị bằng penicillin hoặc cephalosporin thế hệ ba.
- h. Dịch não tủy chứa cặp cầu khuẩn Gram âm chỉ ra rằng *N. meningitidis* là nguyên nhân gây bệnh viêm màng não. Bệnh nhân nên được điều trị bằng penicillin G hoặc cephalosporin thế hệ ba (ceftriaxone, cefotaxime).
- i. Dịch não tủy có trực khuẩn Gram dương cho thấy *L. monocytogenes* là nguyên nhân gây nên bệnh viêm màng não. Bệnh nhân nên được điều trị bằng ampicillin kết hợp với gentamicin.

### Ca lâm sàng 7

Người bệnh nữ 56 tuổi than phiền những đám mụn nhỏ gây đau trên chân phải. Năm ngày trước, một vết giộp da xuất hiện trên bàn chân người bệnh sau khi đi đôi giày mới. Ba hôm trước, vùng da quanh chỗ giộp bị đỏ nhẹ. Những ngày sau, vùng mẩn đỏ lan rộng, lan đến hầu hết bàn chân và mắt cá chân người bệnh, nữ bệnh nhân khó khăn đứng trên đôi chân vì đau. Người bệnh cũng đã ghi nhận bị sốt, ớn lạnh và rét run trong 24 giờ qua. Người bệnh có tiền sử bệnh tăng huyết áp

đáng kể, lipid máu cao và suy tuyến giáp. Người bệnh đã được kê các thuốc hydrochloro-thiazide, lovastatin và levothyroxine. Thành phố người bệnh sống có một tỷ lệ cao nhiễm khuẩn mắc phải trong cộng đồng đối với *Staphylococcus aureus* (MRSA) kháng methicillin. Dấu hiệu sinh tồn (các chỉ số sinh lý chính của người bệnh): nhiệt độ, độ 39,1 °C; mạch 96 nhịp mỗi phút; nhịp thở 16 nhịp mỗi phút; huyết áp, 123/74 mm Hg. Khám thực thể thấy ban đỏ, nóng, hơi mềm, chân phải người bệnh bị sưng và lan rộng lên lưng chừng bắp chân. Không có bóng nước. Động mạch mu bàn chân nguyên vẹn, dương như có cảm giác trên vùng phát ban. Người bệnh thể đi lại không khó khăn.

## CÂU HỎI

- a. Chẩn đoán của bạn là gì?
- b. Những vi khuẩn nào thường gây nhiễm khuẩn này?
- c. Những kháng sinh nào, theo kinh nghiệm bạn sẽ sử dụng để điều trị bệnh này?
- d. Nếu nuôi cấy máu sau đó mọc vi khuẩn *Streptococcus pyogenes*, bạn sẽ sử dụng kháng sinh nào đó để điều trị cho người bệnh này?
- e. Nếu nuôi cấy máu sau đó mọc vi khuẩn *S. aureus* nhạy cảm với methicillin, bạn sẽ sử dụng kháng sinh nào đó để điều trị cho người bệnh này?

## Ca lâm sàng 8

Một người mẹ đưa con gái 5 tuổi đi khám tai phải bị đau đã qua 72 giờ. Một đồng nghiệp của bạn đã khám cho bệnh nhi 2 ngày trước và chẩn đoán cháu bé bị viêm tai giữa cấp tính tại thời điểm đó. Ông đã nói với mẹ cô bé cần thận theo dõi và khám lại nếu triệu chứng không đỡ sau 2 ngày tới. Từ đó, bệnh nhi đau tai kéo dài hiện tại bị sốt. Bệnh sử 24 tháng trước bệnh nhi đã bị nhiễm khuẩn tai trước rõ rệt. Khám bệnh thấy nhiệt độ cháu bé 38,8 °C; Dấu hiệu sinh tồn (các chỉ số sinh lý chính của người bệnh) trong giới hạn bình thường. Màng nhĩ phải xung và viêm. Không có bằng chứng viêm kết mạc.

## CÂU HỎI

- a. Chẩn đoán của bạn là gì?
- b. Những vi khuẩn nào thường gây nhiễm khuẩn này?
- c. Những kháng sinh nào, theo kinh nghiệm bạn sẽ sử dụng để điều trị bệnh này?

Khi hỏi thêm, người mẹ cho biết người bệnh gây đây đã được dùng amoxicillin điều trị nhiễm khuẩn tai, nhưng bị nổi phát ban ngay sau dùng thuốc. Người mẹ nói với bác sĩ phát ban không ngứa, bác sĩ khám và kết luận đó không phải là phát ban.

## CÂU HỎI

- d. Kháng sinh nào bạn sẽ sử dụng để điều trị cho bệnh nhi này?
- e. Kháng sinh nào bạn sẽ sử dụng nếu bệnh nhi có tiền sử phát ban (mề đay) liên qua tới với amoxicillin?

## Ca lâm sàng 9

Người bệnh nữ 38 tuổi biểu hiện bệnh sử sốt 2 tuần, ớn lạnh và mệt mỏi. Tiền sử bệnh quá khứ răng mọc không đều, nên phải nhổ một số răng 6 tuần trước khi nhập viện và sốt do viêm khớp trẻ em, mặc dù người bệnh không tuân thủ điều trị kháng sinh dự phòng trước khi làm các thủ tục.

Người bệnh làm kế toán và đôi khi uống rượu ngoài quán, không hút thuốc hoặc dùng các thuốc gây nghiện hoặc phụ thuộc.

Người bệnh gầy, thân nhiệt độ 38,2 °C, huyết áp 122/54, mạch 83 và mạnh và nhịp thở 12 lần/phút. Khám thấy không rõ tiếng thổi tâm trương rít sớm phía trên rìa xương ức III/VI không xuất hiện trong lần khám trước. Ghi nhận xuất huyết kết mạc. Đánh giá xét nghiệm có bạch cầu máu ngoại vi 10.600 tế bào/mm<sup>3</sup> tỷ lệ 65% bạch cầu trung tính và có hemoglobin 12 g/dL. Chất điện giải trong giới hạn bình thường và glucose 95 mg/dL. Phân tích nước có huyết niệu. Siêu âm tim thấy trào ngược động mạch chủ có sùi một lá van động mạch chủ.

## CÂU HỎI

- a. Chẩn đoán của bạn là gì?
- b. Những vi khuẩn nào phổ biến nhất gây ra hội chứng này là gì?
- c. Nuôi cấy máu và quyết định điều trị theo kinh nghiệm cho người bệnh trong khi chờ đợi kết quả nuôi cấy. Những kháng sinh nào theo kinh nghiệm bạn sẽ sử dụng điều trị cho người bệnh này?
- d. Nếu cấy máu sau đó phát hiện nhóm viridans streptococci nhạy cảm hoàn toàn với penicillin (nồng độ ức chế tối thiểu  $\leq 0,12 \mu\text{g/mL}$ ), những kháng sinh nào bạn sẽ sử dụng điều trị cho người bệnh này?
- e. Nếu cấy máu sau đó phát hiện *S. aureus* kháng methicillin, những kháng sinh nào bạn sẽ sử dụng điều trị cho người bệnh này?
- f. Nếu cấy máu sau đó phát hiện vi khuẩn nhạy cảm với penicillin và aminoglycosid, những kháng sinh nào bạn sẽ sử dụng điều trị cho người bệnh này?

## Ca lâm sàng 10

Người bệnh nam 74 tuổi biểu hiện bệnh sử sốt 1 tuần, ớn lạnh và đang gia tăng khó thở. Tiền sử bệnh quá khứ thấy rõ thay van hai lá nhân tạo 5 tháng trước khi nhập viện. Ông là nhân viên quản lý ngân hàng về hưu. Ông thừa nhận uống rượu vừa phải và hút một gói thuốc lá mỗi ngày. Dấu hiệu sinh tồn (các chỉ số sinh lý chính của người bệnh): thân nhiệt độ 38,4 °C, huyết áp 122/75, mạch 92 và nhịp thở 19 lần/phút. Khám thấy phòng tĩnh mạch mạch cảnh không rõ ràng, tiếng ran không liên tục ở hai đáy phổi và tiếng thổi tâm trương đục muộn.

Đánh giá xét nghiệm có bạch cầu máu ngoại vi 12.400 tế bào/mm<sup>3</sup> tỷ lệ 70% bạch cầu trung tính và có hemoglobin 13,2 g/dL. Chất điện giải trong giới hạn bình thường và glucose 89 mg/dL. Siêu âm tim thấy thiếu năng động mạch chủ có các chỗ sùi.

## CÂU HỎI

- a. Chẩn đoán của bạn là gì?
- b. Những vi khuẩn nào phổ biến nhất gây ra hội chứng này là gì?
- c. Nuôi cấy máu và quyết định điều trị theo kinh nghiệm cho người bệnh trong khi chờ đợi kết quả nuôi cấy. Những kháng sinh nào theo kinh nghiệm bạn sẽ sử dụng điều trị cho người bệnh này?
- d. Nếu cấy máu sau đó phát hiện nhóm *Staphylococcus epidermidis* kháng với methicillin, những kháng sinh nào bạn sẽ sử dụng điều trị cho người bệnh này?
- e. Nếu cấy máu sau đó phát hiện *S. aureus* nhạy cảm với methicillin, những kháng sinh nào bạn sẽ sử dụng điều trị cho người bệnh này?

f. Nếu cấy máu sau đó phát hiện *Haemophilus aphrophilus*, những kháng sinh nào bạn sẽ sử dụng điều trị cho người bệnh này?

### **Ca lâm sàng 11**

Người bệnh nữ 85 tuổi trong phòng hồi sức cấp cứu sau phẫu thuật cắt đại tràng do ung thư ruột kết. Sau phẫu thuật 3 ngày bạn được yêu cầu khám cho bà vì bị sốt.

Người bệnh được thở máy và dùng thuốc an thần. Thân nhiệt 38,6 °C, huyết áp 128/75 và mạch 96. Bà đang nhận được hỗ trợ hô hấp tối thiểu và điều dưỡng báo cáo dịch tiết đường hô hấp phải hút không nhiều. Khám thấy phổi sạch và bụng người bệnh mềm. Các vết thương phẫu thuật chỉ hồng đỏ tối thiểu mà không có mủ xung hoặc chảy dịch và phân có trong túi hậu môn nhân tạo. Ống thông Foley được đặt. Người bệnh không bị sung, nhưng có thoát mủ từ các điểm xuất phát ống thông xương đùi triple-lumen. Đánh giá xét nghiệm có bạch cầu máu ngoại vi 12.400 tế bào/mm<sup>3</sup> tỷ lệ 70% bạch cầu trung tính. Chất điện giải, glucose, nước tiểu trong giới hạn bình thường. X quang ngực cho thấy không có bằng chứng về sự thâm nhiễm.

### **CÂU HỎI**

- a. Chẩn đoán của bạn là gì?
- b. Những vi khuẩn nào phổ biến nhất gây ra hội chứng này là gì?
- c. Bạn yêu cầu cấy máu thu được từ các ống thông được gỡ bỏ và các đầu ống thông được gửi nuôi cấy. Trong khi chờ đợi kết quả nuôi cấy. Những kháng sinh nào theo kinh nghiệm bạn sẽ sử dụng điều trị cho người bệnh này?
- d. Sau khi xem xét thêm các biểu đồ của người bệnh, bạn thấy người bệnh có tiền sử hệ thống bệnh lupus ban đỏ và đã điều trị liều cao corticoid một thời gian. Những kháng sinh nào bạn sẽ sử dụng điều trị theo kinh nghiệm cho người bệnh này?
- e. Nếu cấy máu sau đó phát hiện *S. aureus* nhạy cảm với methicillin, những kháng sinh nào bạn sẽ sử dụng điều trị cho người bệnh này?
- f. Nếu cấy máu sau đó phát hiện *S. aureus* nhạy cảm với methicillin, nhưng người bệnh có tiền sử phản ứng phản vệ amoxicilin, những kháng sinh nào bạn sẽ sử dụng điều trị cho người bệnh này?

### **Ca lâm sàng 12**

Người bệnh nam 21 tuổi biểu hiện bệnh sử 4 ngày đau bụng dữ dội mà ban đầu tập trung ở góc phần tư phía dưới bên phải, nhưng hiện tại đau lan tỏa hơn. Anh cũng ghi nhận có sốt, ớn lạnh, buồn nôn và nôn. Tiền sử bệnh quá khứ của mình là không rõ ràng và anh không được dùng bất cứ loại thuốc nào.

Thân nhiệt 38,5 °C, huyết áp 90/53 và mạch 121. Khám thấy thực thể thấy người bệnh đau bụng lan tỏa rõ ràng với ổ bụng gồng cứng. Không nghe được nhu động ruột. Đánh giá xét nghiệm thấy có bạch cầu máu ngoại vi 23.100 tế bào/mm<sup>3</sup> với 95% bạch cầu trung tính. Chất điện giải, glucose, nước tiểu trong giới hạn bình thường. X quang bụng cho thấy tắc ruột ở mức độ khí trong chất lỏng, bóng khí tự do. Siêu âm kiểm tra phù hợp với viêm ruột thừa bị vỡ. Người bệnh được chuẩn bị ngay cho phẫu thuật.

### **CÂU HỎI**

- a. Người bệnh hiện bị viêm phúc mạc thứ phát và vỡ ruột thừa. Các vi khuẩn phổ biến nhất gây ra hội chứng này là gì?

**b.** Những kháng sinh nào theo kinh nghiệm bạn sẽ sử dụng điều trị cho người bệnh này?

**c.** Nếu người bệnh này bị bệnh xơ nang và gần đây đã được nhập viện và trong quá khứ đã điều trị kháng sinh nhiễm khuẩn đường hô hấp nhiều đợt, những kháng sinh nào bạn sẽ sử dụng điều trị cho ông?





## PHẦN VI. HỎI VÀ TRẢ LỜI

SVD. Nguyễn Lữ Khuynh – Trường ĐH Y Dược Huế

Hiệu đính: DS. Võ Thị Hà

1. Kháng sinh nào sau đây không thuộc nhóm  $\beta$ -lactam
  - a. Ampicillin
  - b. Meropenem
  - c. Ceftriaxone
  - d. Vancomycin
  - e. Aztreonam
2. Kháng sinh nào dưới đây ít tác động lên vi khuẩn kỵ khí
  - a. Imipenem
  - b. Metronidazole
  - c. Ceftriaxone
  - d. Clindamycin
  - e. Amoxicillin/clavulanate
3. Kháng sinh nào sau đây có thể sử dụng ở người có tiền sử dị ứng penicilline
  - a. Aztreonam
  - b. Ertapenem
  - c. Cefazolin
  - d. Piperacillin/tazobactam
  - e. Cefotetan
4. Kháng sinh nào sau đây không hữu dụng để điều trị nhiễm khuẩn đường ruột
  - a. Penicillin
  - b. Cefazolin
  - c. Ampicillin
  - d. Gentamicin
  - e. Vancomycin
5. Kháng sinh quinolone nào sau đây hữu dụng nhất khi chống lại *Pseudomonas aeruginosa*?
  - a. Levofloxacin
  - b. Moxifloxacin
  - c. Gatifloxacin
  - d. Gemifloxacin
  - e. Ciprofloxacin
6. Rifapin hữu dụng trong dự phòng và điều trị các loại vi khuẩn sau ngoại trừ
  - a. *Staphylococcus aureus*
  - b. *Staphylococcus epidermidis*
  - c. *Bacteroides fragilis*
  - d. *Neisseria meningitidis*
  - e. *Mycobacterium tuberculosis*

7. Nhiễm khuẩn nghiêm trọng được gây bởi loại vi khuẩn nào sau đây thường được điều trị bởi một kháng sinh duy nhất

- a. *Treponema pallidum*
- b. *Brucella melitensis*
- c. *Pseudomonas aeruginosa*
- d. *Mycobacterium tuberculosis*
- e. *Helicobacter pylori*

8. Kháng sinh nào sau đây không hữu dụng trong điều trị nhiễm khuẩn do *Mycobacterium avium*

- a. Clarithromycin
- b. Isoniazid
- c. Ethambutol
- d. Rifabutin
- e. Ciprofloxacin

9. Kháng sinh nào sau đây hữu dụng khi điều trị nhiễm khuẩn bởi *Clostridium difficile*?

- a. Clindamycin
- b. Imipenem
- c. Penicillin
- d. Metronidazole
- e. Piperacillin/tazobactam

10. Kháng sinh nào sau đây hữu dụng khi điều trị nhiễm khuẩn do *Escherichia coli* loại tiết ra  $\beta$ -lactam phổ rộng?

- a. Ceftriaxone
- b. Ceftazidime
- c. Meropenem
- d. Aztreonam
- e. Piperacillin

11. Kháng sinh nào sau đây không ngăn chặn sự hình thành màng tế bào vi khuẩn?

- a. Gentamicin
- b. Aztreonam
- c. Imipenem
- d. Vancomycin
- e. Ampicillin

12. Penicillin vẫn thường được dùng để chống lại những vi khuẩn sau đây NGOẠI TRỪ

- a. *Treponema pallidum*
- b. *Streptococcus pyogenes*
- c. *Clostridium perfringens*
- d. *Neisseria meningitidis*
- e. *Staphylococcus aureus*

13. Vi khuẩn nào sau đây nhạy cảm với vancomycin?

- a. *Bordetella pertussis*

- b. *Clostridium difficile*
- c. *Pseudomonas aeruginosa*
- d. *Haemophilus influenzae*
- e. *Enterobacter aerogenes*

14. Tất cả các tác nhân dưới đây đều hữu hiệu để chống lại *Haemophilus influenzae* NGOẠI TRỪ:

- a. amoxicillin/clavulanate
- b. cefuroxime
- c. ampicillin
- d. doxycycline
- e. cefotaxime

15. Kháng sinh nào sau đây an toàn cho trẻ em

- a. ciprofloxacin
- b. azithromycin
- c. tetracycline
- d. gemifloxacin
- e. doxycycline

16. Tất cả các phản ứng có hại sau đây đều liên quan đến kháng sinh nhóm aminoglycoside ngoại trừ:

- a. Suy giảm thính giác
- b. Gây độc cho các tiểu thể thận (độc cho thận)
- c. Độc tính lên tiền đình
- d. Tác mật
- e. Suy giảm chức năng thận

17. Pyrazinamide hữu dụng trong điều trị nhiễm khuẩn?

- a. *Mycobacterium tuberculosis*
- b. *Mycobacterium avium* phức hợp
- c. *Mycobacterium leprae*
- d. *Rickettsia rickettsii*
- e. *Legionella pneumophila*

18. Các bệnh lây qua đường tình dục bởi *chlamydia* có thể điều trị bởi các kháng sinh sau NGOẠI TRỪ ?

- a. Doxycycline
- b. Azithromycin
- c. Ofloxacin
- d. Levofloxacin
- e. Ceftriaxone

19. Các chỉ định theo kinh nghiệm (Empiric use) của vancomycin cho bệnh nhân viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn sẽ thất bại khi có sự xuất hiện của vi khuẩn nào sau đây?

- a. *Staphylococcus aureus*
  - b. *Staphylococcus epidermidis*
  - c. Liên cầu khuẩn nhóm viridans
  - d. Vi khuẩn đường ruột (Enterococci)
  - e. Vi khuẩn HACEK
20. Kháng sinh nào sau đây tác động lên ribosome của vi khuẩn?
- a. isoniazid
  - b. vancomycin
  - c. tetracycline
  - d. levofloxacin
  - e. trimethoprim+sulfamethoxazole
21. Kháng sinh nào sau đây không được sử dụng trong điều trị nhiễm khuẩn do *Borrelia burgdorferi*?
- a. doxycycline
  - b. clindamycin
  - c. amoxicillin
  - d. cefuroxime
  - e. ceftriaxone
22. Doxycycline hữu dụng khi điều trị nhiễm các loại vi khuẩn dưới đây NGOẠI TRỪ
- a. *Leptospira interrogans*
  - b. *Brucella abortus*
  - c. *Chlamydia trachomatis*
  - d. *Pseudomonas aeruginosa*
  - e. *Rickettsia rickettsii*
23. Kháng sinh nào sau đây tác động lên RNA polymerase của vi khuẩn?
- a. Cefotetan
  - b. Amikacin
  - c. Rifampin
  - d. Azithromycin
  - e. Daptomycin
24. Kháng sinh nào sau đây không hiệu quả khi chống lại *Enterococcus faecium* kháng vancomycin?
- a. Quinupristin/dalfopristin
  - b. Linezolid
  - c. Daptomycin
  - d. Tigecycline
  - e. Vancomycin
25. Phác đồ kháng sinh nào được sử dụng cho bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng do *Pseudomonas aeruginosa*?
- a. Ceftazidime + tobramycin
  - b. Ceftriaxone + gentamicin

- c. Piperacillin + rifampin
  - d. Ertapenem + amikacin
  - e. Ampicillin + tobramycin
26. Vancomycin được cho kèm với ceftriaxone (trong điều trị theo kinh nghiệm (in the empiric treatment of ) viêm màng não do vi khuẩn cấp mắc phải tại cộng đồng (community-acquired acute bacterial meningitis) nào trong các vi khuẩn sau
- a. *Neisseria meningitidis*
  - b. *Streptococcus pneumoniae*
  - c. *Staphylococcus aureus*
  - d. *Haemophilus influenzae*
  - e. *Enterococcus faecium*
27. Vi khuẩn nào sau đây đã kháng tất cả các kháng sinh nhóm  $\beta$ -lactam bằng cách sản xuất ra một protein đặc biệt là penicillin-binding protein làm cho tất cả các kháng sinh  $\beta$ -lactam không gắn được trên chúng.
- a. Các vi khuẩn đường ruột kháng vancomycine (vancomycin-resistant enterococci)
  - b. Chủng *Escherichia coli* sản xuất  $\beta$ -lactamase phổ rộng
  - c. Chủng *Enterobacter aerogenes* sản xuất
  - d. AmpC  $\beta$ -lactamase
  - e. *Staphylococcus aureus* kháng methicilline
  - f. *Pseudomonas aeruginosa* đa kháng thuốc
28. Các chất ức chế  $\beta$ -lactamase clavulanate, sulbactam, và tazobactam có hiệu quả ức chế rất nhiều  $\beta$ -lactamase của các nhóm vi khuẩn NGOẠI TRÙ:
- a. *Pseudomonas aeruginosa*
  - b. *Bacteroides fragilis*
  - c. *Staphylococcus aureus*
  - d. *Haemophilus influenzae*
  - e. *Proteus mirabilis*
29. Chế độ điều trị được chấp nhận cho người nhiễm *Helicobacter pylori* có thể gồm rất nhiều tác nhân NGOẠI TRÙ
- a. Amoxicillin
  - b. Clarithromycin
  - c. Cefotaxime
  - d. Metronidazole
  - e. Bismuth subsalicylate
30. Tác nhân nào sau đây có hiệu lực chống lại vi khuẩn gây ra viêm phổi không điển hình?
- a. Amoxicillin
  - b. Amoxicillin/clavulanate
  - c. Cefotaxime
  - d. Vancomycin
  - e. Azithromycin

31. Streptomycin được dùng trong điều trị nhiễm khuẩn được gây ra bởi các loại vi khuẩn sau NGOẠI TRỪ

- a. *Enterococcus faecalis*
- b. *Borrelia burgdorferi*
- c. *Francisella tularensis*
- d. *Mycobacterium tuberculosis*
- e. *Brucella abortus*

32. Vi khuẩn nào trong các vi khuẩn sau thường thay đổi kết cấu chuỗi peptide bên của peptidoglycan (the peptide side chain of peptidoglycan) để kháng lại vancomycin ?

- a. *Staphylococcus aureus*
- b. *Staphylococcus epidermidis*
- c. *Enterococcus faecium*
- d. *Streptococcus pneumoniae*
- e. *Enterobacter aerogenes*

33. Tất cả các tác nhân sau đây được dùng để điều trị bệnh nhân nhiễm lao NGOẠI TRỪ:

- a. pyrazinamide
- b. isoniazid
- c. rifampin
- d. dapson
- e. ethambutol

34. Tác nhân nào sau đây được đánh giá cao trong điều trị trong liệu pháp điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng cấp tính (an acute uncomplicated urinary tract infection?)

- a. Nitrofurantoin
- b. Amoxicillin
- c. Ampicillin
- d. Ceftriaxone
- e. Meropenem

35. Kháng sinh nào sau đây hiệu quả trong điều trị *Helicobacter pylori*, *Mycobacterium avium* complex, *Bordetella pertussis*, một số chủng *Staphylococcus aureus* và *Streptococcus pneumoniae*?

- a. Amoxicillin
- b. Amoxicillin/clavulanate
- c. Ceftriaxone
- d. Doxycycline
- e. Clarithromycin

36. Kháng sinh nào sau đây không thuộc nhóm aminoglycoside?

- a. Streptomycin
- b. Gentamicin
- c. Tobramycin

- d. Erythromycin
  - e. Amikacin
37. Tất cả các kết hợp sau là phù hợp với việc điều trị viêm phổi bệnh viện khởi phát muộn ngoại trừ
- a. Cefepime + levofloxacin
  - b. Piperacillin/tazobactam + ceftazidime
  - c. Imipenem + ciprofl oxacin
  - d. Ceftazidime + tobramycin
  - e. Piperacillin/tazobactam + amikacin
38. Kháng sinh nào sau đây được đánh giá cao trong liệu pháp điều trị nhiễm khuẩn do *Leptospira interrogans*?
- a. Amoxicillin
  - b. Vancomycin
  - c. Linezolid
  - d. Streptomycin
  - e. Metronidazole
39. Các phản ứng bất lợi phổ biến liên quan đến penicilline bao gồm những phản ứng sau NGOẠI TRỪ:
- a. Tiêu chảy
  - b. Phát ban
  - c. Sốc phản vệ
  - d. Tổn thương sụn
  - e. Bệnh huyết thanh
40. Clindamycin nhạy cảm để trị các nhiễm khuẩn bởi vi khuẩn nào sau đây ?
- a. *Clostridium perfringens*
  - b. *Clostridium diffi cile*
  - c. *Clostridium tetani*
  - d. *Clostridium botulinum*
  - e. *Clostridium septicum*
41. Cephalosporins thế hệ 3 nên được sử dụng thận trọng trong các bệnh nhiễm khuẩn gây ra bởi một số vi khuẩn nhất định loại mà cung cấp các nhiễm sắc thể AmpC  $\beta$ -lactamase bởi vì sự kháng thuốc có thể phát triển trong suốt quá trình điều trị. Chủng nào sau đây không phải là ví dụ cho vi khuẩn nói trên
- a. *Morganella* spp.
  - b. *Serratia* spp.
  - c. *Haemophilus* spp.
  - d. *Enterobacter* spp.
  - e. *Citrobacter* spp.
42. Kháng sinh nào sau đây hữu dụng trên lâm sàng để chống lại vi khuẩn kỵ khí?



- a. Cefotetan
- b. Cefotaxime
- c. Cefuroxime
- d. Cefazolin
- e. Ceftazidime

43. Kháng sinh nào sau đây kém hiệu quả nhất đối với *Pseudomonas aeruginosa*?

- a. Imipenem
- b. Meropenem
- c. Ertapenem
- d. Ceftazidime
- e. Piperacillin

44. Kháng sinh nào sau đây không hiệu quả khi chống lại *Legionella pneumophila*?

- a. Azithromycin
- b. Levofloxacin
- c. Moxifloxacin
- d. Telithromycin
- e. Piperacillin/tazobactam

45. Kháng sinh nào sau đây dùng để chữa bệnh phong?

- a. Isoniazid
- b. Ethambutol
- c. Clofazimine
- d. Streptomycin
- e. Amoxicillin/clavulanate

46. Điều nào sau đây được đánh giá cao trong liệu pháp điều trị cho bệnh nhân viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn trên van nguyên gốc gây ra bởi liên cầu khuẩn nhóm viridans cực kỳ kháng penicilline (Nồng độ ức chế tối thiểu  $>0,5\mu\text{g}/\text{mL}$ ) ở bệnh nhân nhiễm khuẩn nội tâm mạc van bình thường gây bởi

chủng liên cầu nhóm viridans nhạy cảm cao với penicillin  
(minimum inhibitory concentration  $\_0.5\_g/\text{mL}$ )

?

- a. Penicillin G
- b. Ampicillin + streptomycin
- c. Ceftriaxone
- d. Ampicillin + gentamicin
- e. Oxacillin + gentamicin

47. Tất cả các kháng sinh sau đây thì hiệu quả chống lại *Campylobacter jejuni*  
NGOẠI TRỪ:

- a. Erythromycin
- b. Cefazolin

- c. Azithromycin
  - d. Ciprofl oxacin
  - e. Doxycycline
48. Kháng sinh nào sau đây không được đánh giá cao khi điều trị viêm mô tế bào
- a. Ceftazidime
  - b. Vancomycin
  - c. Oxacillin
  - d. Cefazolin
  - e. Clindamycin
49. Độc tính chính của kháng sinh ethambutol là
- a. Phát ban
  - b. Nhiễm độc gan
  - c. gout
  - d. Bệnh huyết thanh
  - e. Viêm dây thần kinh thị giác
50. Liệu pháp kháng sinh tối ưu cho bệnh nhân viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn bởi *Staphylococcus aureus* có thể bao gồm các tác nhân sau đây NGOẠI TRỪ
- a. Nafcillin
  - b. Rifampin
  - c. Linezolid
  - d. Vancomycin
  - e. Gentamicin

## ĐÁP ÁN CHO CÂU HỎI CÙNG CỘ

1. d. vancomycin. Giống như các  $\beta$ -lactam vancomycin ức chế tổng hợp vách tế bào của vi khuẩn. Tuy nhiên, tuy nhiên cấu trúc của vancomycin không có vòng  $\beta$ -lactam nên nó không thuộc nhóm này. Kháng sinh  $\beta$ -lactam bao gồm các penicillin (ví dụ, ampicillin), cephalosporin (ví dụ, ceftriaxone), carbapenems (ví dụ, meropenem), và monobactams (ví dụ, aztreonam).
2. c. ceftriaxone. Trong khi imipenem, metronidazol, clindamycin, và amoxicillin/clavulanate có tác dụng tốt trên vi khuẩn kỵ khí thì ceftriaxone ít có tác dụng nên nhóm vi khuẩn này.
3. a. aztreonam. Tất cả các kháng sinh  $\beta$ -lactam nên tránh dùng ở những người có tiền sử dị ứng với Penicilline (ví dụ, mề đay hoặc sốc phản vệ) ngoại trừ aztreonam. Aztreonam có rất ít phản ứng dị ứng chéo với các  $\beta$ -lactam khác.
4. b. cefazolin. Nhiễm khuẩn đường ruột thông thường được điều trị với kháng sinh nhóm penicilline (Ví dụ, penicillin, ampicillin, hoặc piperacillin) kết hợp với một aminoglycosid (gentamicin hoặc streptomycin). Vancomycin thường chỉ được sử dụng cho các chủng kháng penicillin. Tất cả vi khuẩn đường ruột đều đề kháng với cephalosporin.
5. e. ciprofloxacin. Ciprofloxacin là kháng sinh nhóm quinolone phổ biến nhất, luôn sẵn có và có tác dụng tốt lên *Pseudomonas aeruginosa*.
6. c. *Bacteroides fragilis*. Rifampin được sử dụng kết hợp với một penicillin kháng tụ cầu hoặc vancomycin để điều trị nhiễm khuẩn do ghép cơ quan liên quan đến tụ cầu. Nó được sử dụng như dự phòng khi tiếp xúc với *Neisseria meningitidis* và là một trong những thuốc chính được sử dụng để điều trị nhiễm *Mycobacterium tuberculosis*. Nó không được sử dụng trong điều trị các nhiễm khuẩn kỵ khí, chẳng hạn như những người bị nhiễm khuẩn do *B. fragilis*.
7. a. *Treponema pallidum*. Nhiễm trùng do *T. pallidum*, gây giang mai thường được điều trị chỉ bằng Penicilline đơn độc. Nhiễm trùng Brucella thường được điều trị với doxycycline, rifampin, gentamicin, hoặc streptomycin. Nhiễm khuẩn *Pseudomonas aeruginosa* nghiêm trọng thường được điều trị với 2 kháng sinh. Sự nhiễm trùng *Mycobacterium* (bệnh lao) và *Helicobacter pylori* (Viêm loét dạ dày tá tràng) thường được điều trị với phác đồ có nhiều kháng sinh.
8. b. isoniazid. Mặc dù isoniazid là một phần của phác đồ kháng sinh cốt lõi dùng để điều trị *Mycobacterium tuberculosis*, nhưng nó không có hiệu lực đối với *Mycobacterium avium* phức hợp (*Mycobacterium avium* complex). clarithromycin, ethambutol, rifabutin, và ciprofloxacin được dùng để điều trị

*M. avium* phức hợp.

9. d. metronidazole. Nhiễm trùng do *Clostridium difficile* được điều trị bằng metronidazole hoặc vancomycin. Clindamycin, imipenem, penicillin, và piperacilli / tazobactam không có tác dụng chống lại vi sinh vật này. Đặc biệt Clindamycin có thể trị bệnh do *C. difficile*

10. c. meropenem. Các vi khuẩn sản xuất được  $\beta$ -lactamase phổ rộng đề kháng với hầu hết các kháng sinh nhóm  $\beta$ -lactam ngoại trừ carbapenems. Vì vậy trong các kháng sinh được liệt kê ở trên thì chỉ có meropenem là đáng tính cậy để chống lại các vi khuẩn này

11. a. gentamicin. Aztreonam, imipenem,

và ampicillin đều là kháng sinh nhóm  $\beta$ -lactam hoạt động thông qua việc ức chế penicilline-binding protein, một protein rất quan trọng đối với việc tổng hợp màng tế bào vi khuẩn. Tương tự vancomycine hoạt động bằng cách ngăn việc gắn các chuỗi peptidoglycan của vi khuẩn dẫn đến ức chế tổng hợp màng tế bào. Trong khi đó Gentamicin hoạt động theo một hướng khác, ức chế ARN ribosome của vi khuẩn.

12. e. *Staphylococcus aureus*. Mặc dù penicilline vẫn thường được dùng để điều trị nhiễm *Treponema pallidum*

(Giang mai), *Streptococcus pyogenes*

(Viêm họng do liên cầu), *Clostridium*

*perfringens* (kỵ khí hoại tử), và

*Neisseria meningitidis* (lậu),

nhưng nó không có tác dụng để điều trị bệnh nhiễm trùng do *Staphylococcus aureus*.

13. b. *Clostridium cileidiffi*. Vancomycin

chỉ có hoạt tính chống lại vi khuẩn Gram dương. *Bordetella pertussis*, *Pseudomonas*

*aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*,

và *Enterobacter aerogenes* đều là vi khuẩn gram âm

vi khuẩn.

14. c. ampicillin. một tỷ lệ đáng kể các chủng *Haemophilus influenzae* nay

sản xuất  $\beta$ -lactamase phá hoại

ampicillin và amoxicillin. Tuy nhiên  $\beta$ -lactamase, ị ức chế bởi các sản phẩm

thương mại có sẵn các chất ức chế  $\beta$ -lactamase, vì vậy amoxicillin/clavulanate

có hiệu quả chống lại các chủng sản xuất  $\beta$ -lactamase. Cefuroxim và cefotaxim là

đề kháng với sự phân hủy của  $\beta$ -lactamase nên cũng có hiệu quả chống lại các chủng này.

doxycycline cũng có hiệu quả chống lại hầu hết các chủng *Haemophilus influenzae* .

15. b. azithromycin. các Quinolone, chẳng hạn như ciprofloxacin và gemifloxacin,

nên được sử dụng thận trọng ở trẻ sơ sinh

và trẻ em dưới 18 tuổi vì nó có liên quan đến tổn thương gan và sụn trên động vật ở tuổi thành

niên. Tetracycline và doxycycline thường nên tránh ở trẻ em

trẻ hơn 8 tuổi. azithromycin là an toàn để sử dụng ở trẻ em.

16. d. Các cặn bùn mật (biliary sludging) là tác dụng không mong muốn tương đối phổ biến đối với các kháng sinh nhóm

aminoglycoside. Các tác dụng không mong muốn như suy giảm chức năng thận và độc tính tiền đình.

cặn bùn mật (biliary sludging) có liên quan  
việc sử dụng ceftriaxone.

17. a. *Mycobacterium tuberculosis*. Pyrazinamide là một thành phần cốt lõi của phác đồ 4 loại thuốc cơ bản để điều trị

: isoniazid, rifampin,

pyrazinamide và ethambutol.

Nó có hoạt tính không đáng kể lên *Mycobacterium avium* complex, *Mycobacterium leprae*, hoặc các vi sinh vật không thuộc họ *Mycobacterium* (nonmycobacterial organisms.)

18. e. ceftriaxone. *Chlamydia trachomatis*,

gây chlamydia (một bệnh đường sinh dục), dễ dàng được điều trị bằng doxycycline, azithromycin, ofloxacin, và levofloxacin nhưng kháng lại Ceftriaxone. Ceftriaxone được sử dụng để điều trị các bệnh lây truyền qua đường tình dục khác như bệnh lậu, gây ra bởi *Neisseria gonorrhoeae*.

19. e. HACEK sinh vật. các HACEK

sinh vật (*parainfluenzae Haemophilus*,

*Aggregatibacter aphrophilus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium*

*hominis*, *Eikenella Corrodens*, và *Kingella kingae*) là vi khuẩn âm gram- và do đó đề kháng với vancomycin.

20. c. tetracycline. Tetracycline liên kết với tiểu đơn vị 30S của ribosome vi khuẩn và ngăn ngừa sự kết hợp giữa tRNA

với một axit amin ở vị trí Loaded. Isoniazid ức chế sự tổng hợp acid mycolic.

Vancomycin ức chế tổng hợp vách tế bào.

Levofloxacin ức chế topoisomerases.

Trimethoprim-sulfamethoxazole ức chế sự tổng hợp của tetrahydrofolate - một tiền chất cần thiết cho việc

sản xuất của DNA.

21. b. clindamycin. Clindamycin hoạt động chống lại nhiều vi khuẩn Gram dương và vi khuẩn kỵ khí nhưng không có tác dụng lên xoắn khuẩn như *Borrelia burgdorferi*. Loại vi khuẩn này, nguyên nhân gây bệnh Lyme được điều trị dễ dàng với doxycycline, amoxicillin, cefuroxime, ceftriaxone cũng như là erythromycin và penicillin.

22. d. aeruginosa *Pseudomonas*. Doxycycline hoạt động tuyệt vời chống lại

*interrogans Leptospira*, *Brucella abortus*,

*Chlamydia trachomatis*, và *Rickettsia*

*rickettsii* nhưng không có tác dụng lên *P.aeruginosa*.

23. c. rifampin. mục tiêu Rifampin là

RNA polymerase của vi khuẩn, trong khi cefotetan ngăn chặn sự tổng hợp thành tế bào, amikacin và zithromycin có đích tác động là ribosome của vi khuẩn, daptomycin tạo thành một kênh ion dẫn điện trên màng tế bào của vi khuẩn.

24. e. vancomycin. Kiểm tra lại điều đó và bạn sẽ thấy. Điểm mấu chốt là

quinupristin / dalfopristin, linezolid,

daptomycin, và tigecycline từng có hiệu quả chống lại nhiều chủng *Enterococcus faecium* kháng vancomycin

. Lưu ý :*Enterococcus faecalis*

có chủng đề kháng với quinupristin / dalfopristin.

25. a. ceftazidime+tobramycin. cả ceftazidime và tobramycin có hoạt tính kháng pseudomonas

và cho phép cả 2 kháng sinh chống lại được *Pseudomonas aeruginosa*. Ngược lại, mỗi phác đồ còn lại chứa chỉ có một tác nhân duy nhất có thể chống lại vi khuẩn này. Ceftriaxone, rifampin, ertapenem, và ampicillin ít hoặc không có hiệu lực chống pseudomonas (antipseudomonal).

26. b. *Streptococcus pneumoniae*. Một số các chủng *Streptococcus pneumoniae*

kháng ceftriaxone, do đó trên lâm sàng vancomycin được thêm vào. *Neisseria meningitidis* và *Haemophilus influenzae* sẽ bao phủ đầy đủ với đơn độc ceftriaxone. Vancomycin được đánh giá cao khi chống lại *Staphylococcus aureus* và *Staphylococcus epidermidis*, nhưng những vi khuẩn này hiếm khi gây viêm màng não mũ cấp ở cộng đồng

27. d. *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA). MRSA sản xuất 1 protein PBP2, một Penicilline-Binding protein (PBP) loại Protein này sẽ không bị bất kỳ kháng sinh  $\beta$ -lactam nào nhận ra. Vì lý do này, MRSA không thể được điều trị bởi các tác nhân này

28. a. *Pseudomonas aeruginosa*. Sự kết hợp giữa clavulanate, sulbactam, hoặc tazobactam với penicillin tăng cường khả năng chống lại vi khuẩn kỵ khí như *Bacteroides fragilis*; nhiều vi khuẩn gram âm như *Haemophilus uenzae*infl và

*Proteus mirabilis*; và một số tụ cầu như *Staphylococcus aureus*.

Tuy nhiên, tăng cường không đáng kể hoạt động chống lại *Pseudomonas aeruginosa*.

29. c. cefotaxime. Các phác đồ sử dụng để điều trị nhiễm trùng *Helicobacter pylori* bao gồm amoxicillin + clarithromycin thuốc ức chế bơm proton; metronidazole + clarithromycin + thuốc ức chế bơm proton; và bismuth subsalicylate + metronidazole + tetracycline + thuốc ức chế bơm proton. Cefotaxime không được sử dụng để điều trị vi khuẩn này.

30. e. azithromycin. Các vi khuẩn phổ biến gây viêm phổi không điển hình là *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* và *Legionella pneumophila*.

Thuốc kháng sinh nhắm vách tế bào, như  $\beta$ -lactams (amoxicillin, amoxicillin / clavulanate, và cefotaxime) và

vancomycin, không có hiệu quả chống lại các vi khuẩn này. Tuy nhiên các vi khuẩn này nhạy cảm với các macrolid, chẳng hạn như azithromycin.

31. b. *Borrelia burgdorferi*. streptomycin

được sử dụng để điều trị nhiễm khuẩn đường ruột, tularemia, bệnh lao, và brucella. Nó không phải là một thành phần của phác đồ được đề nghị cho bệnh Lyme (*Borrelia burgdorferi*).

32. c. *Enterococcus faecium*. Một số *E. faecium*

thay d-alanine–d-lactate

bằng đuôi d-alanine–d-alanine

của chuỗi peptide của peptidoglycan

. Điều này ngăn cản ràng việc gắn kết của Vancomycin, dẫn đến việc kháng thuốc

Mặc dù gần đây phát hiện được một số chủng *Staphylococcus aureus* cũng có khả năng này.

Kiểu kháng vancomycin là kiểu phổ biến nhất tồn tại ở các vi khuẩn đường ruột .

33. d. dapson. Isoniazid, Rifampin, pyrazinamid, và ethambutol thường

dùng để điều trị bệnh lao. Dapsone được sử dụng để điều trị bệnh phong.

34. a. nitrofurantoin. nitrofurantoin hoặc

trimethoprim-sulfamethoxazole là

kháng sinh đề nghị cho các nhiễm khuẩn đường tiết niệu không biến chứng.

35. e. clarithromycin. clarithromycin thường được dùng để điều trị nhiễm trùng

do *Helicobacter pylori*, *Mycobacterium*

*avium* phức tạp, và *Bordetella pertussi*. Ngoài ra, một số chủng

*Staphylococcus aureus* và *Streptococcus*

*pneumoniae* vẫn còn nhạy cảm với

nó. Amoxicillin không có hoạt tính chống lại *Staphylococcus aureus*, *M. avium complex*, hoặc

*B. pertussis*. Amoxicillin/ clavulanate không được sử dụng để điều trị nhiễm trùng gây ra bởi *M.*

*avium complex* hoặc *B. pertussis*. Ceftriaxone không được sử dụng để điều trị nhiễm trùng do vi

khuẩn *H. pylori*, *M. avium complex*, hoặc *B. pertussis*. Doxycycline không được thường xuyên sử

dụng để điều trị nhiễm trùng gây ra bởi *M. avium complex* hoặc *Staphylococcus aureus*.

36. d. erythromycin. Erythromycin là một

macrolide, trong khi streptomycin,

gentamicin, tobramycin, và amikacin

đều thuộc nhóm aminoglycosid.

37. b. piperacillin / tazobactam + ceftazidime.

Đề nghị điều trị cho viên phổi khởi phát muộn ở bệnh viện

bao gồm hai tác nhân với hoạt tính

chống lại vi khuẩn gram-

. Tác nhân đầu tiên kinh phải là một

antipseudomonal cephalosporin, antipseudomonal carbapenem, hoặc piperacillin / tazobactam. Tác

nhân thứ hai là một aminoglycoside hoặc một quinolone antipseudomonal. Nếu có nghi ngờ về

nhiễm MRSA, thì nên bổ xung linezolid hoặc vancomycin nên.

38. a. amoxicillin. Amoxicillin thích hợp

điều trị cho bệnh nhiễm trùng xoắn khuẩn nhẹ. Vancomycin, linezolid, streptomycin,

và metronidazole không được khuyến khích cho các bệnh nhiễm trùng này.

39. d. Tồn thương sụn. Penicillin gây tác dụng không mong muốn: tiêu chảy, phát ban, sốc phản vệ và bệnh huyết thanh.

Tồn thương sụn xảy ra ở động vật chưa trưởng thành khi tiếp xúc với quinolone.

40. b. *Clostridium difficile*. Việc sử dụng clindamycin liên quan đến sự phát triển của tiêu chảy và Viêm đại tràng do *C. difficile*.

41. c. *Haemophilus spp.* Trong khi , *Morganella*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter* (Và *Providencia*) *spp.* Sản xuất một chất cảm ứng chromosomally mã hóa cho AmpC  $\beta$ -lactamase có thể dẫn đến thất bại trong điều trị với cephalosporin thế hệ ba, *Haemophilus spp.*

không sản xuất này  $\beta$ -lactamase

42. a. cefotetan. Trong các cephalosporin sẵn có, chỉ cefotetan và cefoxitin có hoạt tính chống lại các vi khuẩn kỵ khí.

43. c. ertapenem. Không giống như các carbapenems imipenem và meropenem, ertapenem có hoạt tính antipseudomonal tương đối yếu. Ceftazidime và piperacillin có hoạt tính antipseudomonal mạnh.

44. e. piperacillin / tazobactam. Các First-Line cho các nhiễm khuẩn do *Legionella pneumophila* bao gồm azithromycin,

levofloxacin, và moxifloxacin. Telithromycin là một second-line.

Piperacillin / tazobactam không có hoạt tính chống vi khuẩn này, có lẽ vì nó không xâm nhập vào được các đại thực bào, nơi mà các vi khuẩn *Legionella* cư trú.

45. c. clofazimine. Phác đồ kháng sinh khuyến cáo để điều trị bệnh phong là dapsone + rifampin có thể kèm theo clofazimine. Isoniazid, ethambutol, và streptomycin được sử dụng

để điều trị lao nhưng không có hoạt tính chống lại *Mycobacterium leprae*.

Amoxicillin / clavulanate cũng không

có hoạt động chống vi khuẩn này.

46. d. ampicillin + gentamicin. Ampicillin

+ gentamicin hoặc penicillin G

+ gentamicin là phác đồ kháng sinh được đề nghị cho bệnh nhân viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn bẩm sinh gây ra bởi các chủng kháng penicillin mạnh của

nhóm *Streptococcus viridans*. Penicillin

G hoặc ceftriaxone được đánh giá cao trong các trường hợp nhiễm khuẩn gây ra bởi các chủng vi khuẩn nhạy cảm với Penicilline. Oxacillin sẽ được sử dụng cho các trường hợp viêm nội tâm mạc gây ra bởi các chủng *Staphylococcus aureus* nhạy cảm. Ampicillin + streptomycin có thể được sử dụng để điều trị viêm nội tâm mạc gây ra bởi các chủng enterococci nhạy cảm trừ loài *Virridans* nhóm Streptococci

47. b. cefazolin. Cefazolin là không hiệu quả trong điều trị tiêu chảy ở bệnh nhân nhiễm *Campylobacter jejuni*. erythromycin, azithromycin, và ciprofloxacin là những first-line cho những trường hợp nhiễm trùng này. Doxycycline chỉ dùng để dự phòng.

48. a. ceftazidime. Các liệu pháp được đánh giá cao trong điều trị viêm mô tế bào bao gồm các tác nhân hoạt động mạnh chống lại cầu khuẩn Gram dương ( nguyên nhân hầu hết các bệnh nhiễm



trùng). Vancomycin, oxacillin, cefazolin, và clindamycin từng được đánh giá cao trong hoạt tính chống lại các cầu khuẩn Gram dương nhưng ceftazidime có ít hoạt tính chống lại các vi khuẩn này.

49. e. viêm dây thần kinh thị giác. Sử dụng ethambutol gắn liền với sự phát triển của viêm dây thần kinh thị giác, có thể dẫn đến giảm thị lực và mù màu đỏ-xanh (Không phân biệt được 2 màu này) 50. c. linezolid. Liệu pháp kháng sinh được đề nghị cho bệnh nhân viêm nội tâm mạc do đặt van tim giả gây ra bởi

*Staphylococcus aureus* nhạy cảm với methicillin là một penicilin có hiệu quả antistaphylococcal (kháng tụ cầu)

(Nafcillin hoặc oxacillin)+ rifampin+

gentamicin. Liệu pháp được khuyến cáo cho *S. aureus* kháng methicillin

là vancomycin + rifampin +

gentamicin. Linezolid là một kháng sinh kiểm khuẩn và sẽ không có hiệu quả tốt trong điều trị viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn.

## PHẦN VI. PHỤ LỤC

### **Phụ lục 1. Liều kháng sinh ở người trưởng thành**

Th.S-DSLương Thị Hải Vân-khoa dược bv Nhân Dân Gia Định Tp Hồ Chí Minh

TÁC NHÂN	LIỀU THÔNG THƯỜNG Ở NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH CÓ CHỨC NĂNG THẬN BÌNH THƯỜNG
<b>Các penicillin tự nhiên</b>	
Penicillin G	2-30 triệu đơn vị/ngày chia nhiều liều IV/IM mỗi 4-6 giờ (Lưu ý: Đường IM không nên được dùng cho nồng độ > 10 triệu đơn vị/mL)
Penicillin V	125-500 mg PO mỗi 6-8 giờ
<b>Các penicillin kháng tụ cầu</b>	
Nafcillin	0,5-2 g IV/IM mỗi 4-6 giờ
Oxacillin	Nhiễm trùng nhẹ đến trung bình: 250-500 mg IV/IM mỗi 4-6 giờ Nhiễm trùng nặng: 1-2 g IV mỗi 4-6 giờ
Dicloxacillin	125-500 mg PO mỗi 6 giờ
<b>Các aminopenicillin</b>	
Ampicillin	Nhiễm trùng nhẹ đến trung bình: 250-1000 mg PO, IM hoặc IV mỗi 6 giờ Nhiễm trùng nặng: 150-200 mg/kg/ngày IV/IM chia nhiều liều mỗi 3-4 giờ (liều thông thường: 2 g IV mỗi 4 giờ)
Amoxicillin	250-500 mg PO mỗi 8 giờ hoặc 500-875 mg PO mỗi 12 giờ (1 g PO mỗi 8 giờ đối với viêm phổi do <i>Streptococcus pneumoniae</i> )
<b>Aminopenicillin + chất ức chế <math>\beta</math>-lactamase</b>	
Ampicillin-sulbactam	1,5-3 g IV/IM mỗi 6 giờ (tối đa: 12 g/ngày)
Amoxicillin-clavulanate	250 mg amoxicillin/125 mg clavulanate, 1 viên PO mỗi 8 giờ 500 mg amoxicillin/125 mg clavulanate, 1 viên PO mỗi 8-12 giờ hoặc

	875 mg amoxicillin/125 mg clavulanate, 1 viên PO mỗi 12 giờ
Amoxicillin-clavulanate phóng thích kéo dài	1000 mg amoxicillin/62,5 mg clavulanate, 2 viên PO mỗi 12 giờ (sử dụng dạng phóng thích kéo dài đối với viêm phổi do <i>S. pneumoniae</i> )
<b>Penicillin phổ rộng</b>	
Piperacillin	3-4 g IV/IM mỗi 4-6 giờ (tối đa: 24 g/ngày) (Không nên dùng đường IM đối với liều vượt quá 3 g)
<b>Penicillin phổ rộng + chất ức chế <math>\beta</math>-lactamase</b>	
Piperacillin-tazobactam	3,375 g mỗi 6 giờ hoặc 4,5 g mỗi 8 giờ (4,5 g IV mỗi 6 giờ đối với <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )
Ticarcillin-clavulanate	3,1 g IV mỗi 4-6 giờ
<b>Các cephalosporin thế hệ 1</b>	
Cefazolin	0,5-2 g IV/IM mỗi 6-8 giờ (tối đa: 12 g/ngày)
Cefadroxil	1-2 g PO chia nhiều liều mỗi 12-24 giờ
Cephalexin	0,25-1 g PO mỗi 6 giờ (tối đa: 4 g/ngày)
<b>Các cephalosporin thế hệ 2</b>	
Cefotetan	1-3 g IV/IM mỗi 12 giờ (tối đa: 6 g/ngày)
Cefoxitin	1-2 g IV/IM mỗi 4-6 giờ hoặc 1-2 g IV mỗi 4 giờ (tối đa: 12 g/ngày)
Cefuroxime	0,75-1,5 g IV/IM mỗi 8 giờ Viêm màng não: 3 g IV mỗi 8 giờ
Cefuroxime axetil	250-500 mg PO mỗi 12 giờ
Cefprozil	250 mg PO mỗi 12 giờ hoặc 500 mg PO mỗi 12-24 giờ
Cefaclor	250-500 mg PO mỗi 8 giờ
Loracarbef	200-400 mg PO mỗi 12 giờ
<b>Các cephalosporin thế hệ 3</b>	
Cefotaxime	1 g IV mỗi 8-12 giờ đến 2 g IV mỗi 4 giờ

Ceftazidime	1-2 g IV mỗi 8-12 giờ
Ceftriaxone	1-2 g IV mỗi 12-24 giờ
Cefdinir	300 mg PO mỗi 12 giờ hoặc 600 mg PO mỗi 24 giờ
Cefditoren	200-400 mg PO mỗi 12 giờ
Cefpodoxime	100-400 mg PO mỗi 12 giờ
Ceftibuten	400 mg PO mỗi 24 giờ
Cefixime	400 mg/ngày PO chia nhiều liều mỗi 12-24 giờ
<b>Các cephalosporin thế hệ 4</b>	
Cefepime	1-2 g IV mỗi 8-12 giờ
<b>Các cephalosporin thế hệ 5</b>	
Ceftaroline	600 mg IV mỗi 12 giờ
<b>Các carbapenem</b>	
Imipenem/cilastatin	0,5-1 g (imipenem) IV mỗi 6-8 giờ (tối đa: 50 mg (imipenem)/kg hoặc 4 g (imipenem)/ngày, tùy theo liều nào thấp hơn) hoặc 500-750 mg IM mỗi 12 giờ
Meropenem	0,5-2 g IV mỗi 8 giờ
Ertapenem	1 g IV/IM mỗi 24 giờ
Doripenem	0,5 g IV mỗi 8 giờ
<b>Monobactam</b>	
Aztreonam	1-2 g IV/IM mỗi 8-12 giờ cho tới 2 g mỗi 6-8 giờ (tối đa: 8 g/ngày)
<b>Các glycopeptide</b>	
Vancomycin	15 mg/kg IV mỗi 12 giờ 0,5-2 g/ngày PO chia nhiều liều mỗi 6-8 giờ (Không nên dùng đường uống đối với các nhiễm trùng toàn thân; liều nên được điều chỉnh dựa trên nồng độ huyết thanh khi cần)
Telavancin	10 mg/kg IV mỗi 24 giờ

<b>Daptomycin</b>	4-6 mg/kg IV mỗi 24 giờ
<b>Colistin (colistimethate)</b>	2,5-5 mg/kg IM/IV chia 2-4 liều
<b>Các rifamycin</b>	
Rifampin	Trị liệu lao: 10 mg/kg PO/IV mỗi 24 giờ (tối đa: 600 mg/ngày) Phối hợp trong nhiễm khuẩn tụ cầu: 300-600 mg PO/IV mỗi 8-12 giờ với các kháng sinh khác.
Rifabutin	Trị liệu Mycobacterium avium-intracellulare complex: Giai đoạn đầu: 5 mg/kg PO mỗi 24 giờ (tối đa: 300 mg/ngày); giai đoạn hai: 5 mg/kg PO/ngày hoặc 2 lần/tuần; có thể cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân đang dùng đồng thời với chất ức chế protease
Rifapentine	Trị liệu lao: 600 mg PO x 2 lần/tuần (mỗi 72 giờ) trong 2 tháng đầu điều trị, sau đó một lần/tuần
Rifaximin	200 mg PO mỗi 8 giờ
<b>Các aminoglycoside</b>	(Liều nên được điều chỉnh dựa trên nồng độ đỉnh và nồng độ đáy)
Streptomycin	1-2 g/ngày IM chia nhiều liều mỗi 6
Gentamicin	Liều tải 2 mg/kg IV/IM, sau đó 5,1 mg/kg/day IV/IM chia nhiều liều mỗi 8 giờ; Liều một lần mỗi ngày: 4-7 mg/kg IV mỗi 24 giờ
Tobramycin	Liều tải 2 mg/kg IV, sau đó 5,1 mg/kg/ngày IV chia nhiều liều mỗi 8 giờ; Liều một lần mỗi ngày: 15 mg/kg IV mỗi 24 giờ
Amikacin	15 mg/kg IV chia nhiều liều mỗi 8-12 giờ; Liều một lần mỗi ngày: 15 mg/kg IV mỗi 24 giờ
<b>Các macrolide và ketolide</b>	
Erythromycin	Dạng base, muối estolate, muối stearate: 250-500 mg PO mỗi 6-12 giờ (tối đa: 4 g/ngày) Dạng muối ethylsuccinate: 400-800 mg PO mỗi 6 giờ (tối đa 3,2 g/ngày) Dạng lactobionate: 15-20 mg/kg/ngày IV chia nhiều liều mỗi 6 giờ hoặc 0,5-1 g IV mỗi 6 giờ (tối đa: 4 g/ngày)
Azithromycin	Một liều tải duy nhất 500 mg PO vào ngày 1, sau đó một liều 250

	mg/ngày vào ngày 2-5 hoặc liều tổng cộng 500 mg/ngày trong 3 ngày. Dạng hỗn dịch phóng thích kéo dài: một liều duy nhất 2 g PO 500 mg IV mỗi 24 giờ
Clarithromycin	250-500 mg PO mỗi 12 giờ Dạng phóng thích kéo dài: 1 g PO mỗi 24 giờ
Telithromycin	800 mg PO mỗi 24 giờ
<b>Các tetracycline và glycylicline</b>	
Tetracycline	250-500 mg PO mỗi 6 giờ
Doxycycline	100-200 mg/ngày PO/IV chia nhiều liều mỗi 12-24 giờ
Minocycline	Liều đầu tiên 200 mg PO, sau đó 100 mg PO mỗi 12 giờ
Tigecycline	Liều đầu tiên 100 mg IV, sau đó 50 mg IV mỗi 12 giờ
<b>Chloramphenicol</b>	50-100 mg/kg/ngày chia nhiều liều PO/IV mỗi 6 giờ (tối đa: 4 g/ngày)
<b>Clindamycin</b>	150-450 mg PO mỗi 6-8 giờ (tối đa: 1,8 g/ngày) 0,6-2,7 g IV/IM chia nhiều liều mỗi 6-12 giờ
<b>Streptogramin</b>	
Quinupristin/dalfopristin	7,5 mg/kg IV mỗi 8-12 giờ
<b>Linezolid</b>	600 mg PO/IV mỗi 12 giờ
<b>Nitrofurantoin</b>	Furadantin, Macrochantin: 50-100 mg PO mỗi 6 giờ Macrobid: 100 mg mỗi 12 giờ
<b>Trimethoprim-sulfamethoxazole</b>	1 viên DS PO mỗi 12 giờ 8-10 mg (trimethoprim)/kg/ngày IV chia nhiều liều mỗi 6-12 giờ cho tới 15-20 mg (trimethoprim)/kg/ngày chia nhiều liều mỗi 6-8 giờ
<b>Các quinolon</b>	
Ofloxacin	200-400 mg PO mỗi 12 giờ
Ciprofloxacin	250-750 mg PO mỗi 12 giờ

	Cipro XR 500-1000 mg PO mỗi 24 giờ 200-400 mg IV mỗi 8-12 giờ
Levofloxacin	250-750 mg PO/IV mỗi 24 giờ
Moxifloxacin	400 mg PO/IV mỗi 24 giờ
Gemifloxacin	320 mg mỗi 24 giờ
<b>Metronidazole</b>	250-750 mg PO/IV mỗi 6-8 giờ
<b>Các tác nhân kháng lao</b>	(Liều được khuyến cáo cho chế độ một lần một ngày)
Isoniazid	5 mg/kg PO/IM mỗi 24 giờ (tối đa: 300 mg/ngày)
Rifampin	Trị liệu lao: 10 mg/kg PO/IV mỗi 24 giờ (tối đa: 600 mg/ngày)
Pyrazinamide	25-30 mg/kg/ngày PO mỗi 24 giờ (tối đa: 2 g/ngày)
Ethambutol	15-25 mg/kg/ngày PO mỗi 24 giờ

Được chấp thuận bởi Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2011. 41st ed. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy, Inc.; 2011; Rose BD. UptoDate. Available at: <http://www.uptodate.com>. Accessed February 2011; Micromedex Healthcare Series (<http://www.micromedex.com>). Greenwood Village, CO: Thomson Micromedex; 2006; Clinical Pharmacology. Tampa, FL: Gold Standard, Inc., 2006. Available at: <http://www.clinicalpharmacology.com>. Accessed September 2006; American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug Information 2011. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2011

## Phụ lục 2: Liều kháng sinh sử dụng ở trẻ em

Th.S-DS Trương Lê Thùy Nguyên

Tác nhân	Liều thường dùng cho trẻ sơ sinh có chức năng thận bình thường
Penicillin tự nhiên	
Penicillin G	Trẻ nữ nhi và trẻ nhỏ - Nhiễm trùng nhẹ-trung bình: 25.000-50.000 đơn vị/kg/ngày tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp/ chia nhiều lần, mỗi 4 giờ/lần - Nhiễm trùng nặng: 250.000-400.000 đơn vị/kg/ngày/ tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp/ chia nhiều lần, mỗi 4-6 giờ/lần. Tối đa 24 triệu đơn vị/ngày
Penicillin V	- Trẻ nhỏ dưới 12 tuổi: 25-50 mg/kg/day PO, chia nhiều lần mỗi 6-8 giờ/lần. - Trẻ trên 12 tuổi: 125-500 mg PO mỗi 6-8 giờ
<b>Penicillin trị <i>Staphylococcal</i></b>	
Nafcillin	Trẻ nữ nhi và trẻ nhỏ - Nhiễm trùng nhẹ-trung bình: 50-100mg/kg/ngày IV hoặc IM, chia làm nhiều lần, mỗi 6 giờ/lần - Nhiễm trùng nặng: 100-200 mg/kg/ngày IV hoặc IM, chia làm nhiều lần, mỗi 4-6 giờ/lần, tối đa 12g/ngày
Oxacillin	- Nhiễm trùng nhẹ-vừa: 100-150 mg/kg/ngày IV hoặc IM, chia làm nhiều lần, mỗi 6 giờ/lần, tối đa 4g/ngày - Nhiễm trùng nặng: 150-200 mg/kg/ngày IV hoặc IM, chia làm nhiều lần, mỗi 6 giờ/lần, tối đa 12g/ngày.
Dicloxacillin	- Trẻ nhỏ < 40 kg: 24-50 mg/kg/ngày PO mỗi 6 giờ. - Trẻ > 40 kg: 125-500 mg PO mỗi 6 giờ, tối đa 2g/ngày.
<b>Nhóm Aminopenicillin</b>	
Ampicillin	Trẻ nữ nhi và trẻ nhỏ: - 100-400 mg/kg/ngày IV hoặc IM, chia làm nhiều lần, mỗi 6 giờ/lần, tối đa 12g/ngày. - 50-100 mg/kg/ ngày PO, chia làm nhiều lần, mỗi 6 giờ/lần, tối đa 2-4g/ngày.
Amoxicillin	- Trẻ nữ nhi < =3 tháng tuổi: 20-30 mg/kg/ngày PO, chia làm nhiều lần, mỗi 12 giờ/lần - Trẻ nữ nhi và trẻ nhỏ > 3 tháng tuổi: 20-90mg/kg/ngày PO, chia làm nhiều lần, mỗi 8-12 giờ/lần.



<b>Nhóm Aminopenicillin + chất ức chế <math>\beta</math>-lactamase</b>	
Ampicillin+Sulbactam	- Trẻ nữ nhi > 1 tháng tuổi: 100-300 mg (tính theo ampicillin)/kg/ngày IV hoặc IM, chia làm nhiều lần, mỗi 6 giờ/lần - Trẻ em > 1 tuổi: 100-400 mg (tính theo ampicillin)/kg/ngày IV hoặc IM, chia làm nhiều lần, mỗi 6 giờ/lần, tối đa 8g ampicillin/ngày
Amoxicillin + clavulanat	- Trẻ < 3 tháng tuổi: 30 mg (tính theo amoxicillin)/kg/ngày PO chia làm nhiều lần, mỗi 12 giờ/lần, sử dụng 125mg/5ml hỗn dịch. - Trẻ < 40kg: 20-40 mg (tính theo amoxicillin)/kg/ngày PO chia làm nhiều lần, mỗi 8 giờ/lần, hoặc 25-45mg (tính theo amoxicillin)/kg/ngày, sử dụng 200mg/5ml hoặc 400mg/5ml hỗn dịch, hoặc 200mg hoặc 400 mg (tính theo amoxicillin) dạng viên nhai được. (Với trường hợp viêm tai giữa cấp tính do Streptococcus pneumoniae đa đề kháng: 90 mg (tính theo amoxicillin)/kg/ngày chia liều mỗi 12 giờ, use 7:1 BID formulation or Augmentin ES-600). Trẻ < 40 kg không nên cho sử dụng viên nén bao film 250mg.
<b>Nhóm Penicillin phổ rộng</b>	
Piperacillin	Trẻ nữ nhi và trẻ nhỏ: 200-300 mg/kg/ngày IV hoặc IM, chia liều mỗi 4-6 giờ, tối đa 24g/ngày.
Penicillin phổ rộng + chất ức chế $\beta$ -lactamase	
Piperacillin + tazobactam	- Hiệu quả và tính an toàn ở trẻ < 12 tuổi chưa được chứng minh - Trẻ nữ nhi và trẻ nhỏ: 200-300 mg/kg/ngày chia liều mỗi 6-8 giờ.
Ticarcillin + clavulanate	- Trẻ nữ nhi và trẻ nhỏ > 3 tháng tuổi: 200-300mg (tính theo ticarcillin)/kg/ngày IV chia liều 4-6 giờ, tối đa 18-24 giờ/ngày.
<b>Nhóm Cephalosporin thế hệ 1</b>	
Cefazolin	Trẻ nữ nhi và trẻ nhỏ: 25-100 mg/kg/ngày IV hoặc IM, chia liều mỗi 4-6 giờ, tối đa 6g/ngày.
Cefadroxil	Trẻ nữ nhi và trẻ nhỏ: 30mg/kg/ngày PO, chia liều mỗi 12 giờ, tối đa 2g/ngày.
Cephalexin	Trẻ > 1 tuổi: 25-100 mg/kg/ngày PO, chia liều mỗi 6-8 giờ, tối đa 4g/ngày.
<b>Nhóm Cephalosporin thế hệ 2</b>	
Cefotetan	Trẻ nhỏ: 40-80mg/kg/ngày IV hoặc IM, chia liều mỗi 12 giờ, tối đa 6g/ngày
Cefoxitin	Trẻ nữ nhi > 3 tháng tuổi và trẻ nhỏ: 80-160 mg/kg/ngày IV hoặc IM chia liều mỗi 4-6 giờ, tối đa 12g/ngày

Cefuroxim	Trẻ nhỏ > 3 tháng tuổi-12 tuổi: 75-150 mg/kg/ngày IV hoặc IM chia liều mỗi 8 giờ, đến 200-240 mg/kg/ngày chia liều mỗi 6-8 giờ, tối đa 9g/ngày. Trẻ nhỏ >13 tuổi: 0.75-1.5 g IV hoặc IM mỗi 8 giờ
Cefuroxim axetil	- Trẻ >=3 tháng tuổi-12 tuổi: hỗn dịch 20-30mg/kg/ngày PO, chia liều mỗi 12 giờ, tối đa 1g/ngày Dạng viên nén: 125-250mg PO mỗi 12 giờ - Trẻ > 13 250-500 mg PO mỗi 12 giờ
Cefprozil	- Trẻ >6 tháng -12 tuổi: 7.6mg/kg PO mỗi 12 giờ hoặc 20mg/kg PO mỗi 24 giờ, tối đa 1g/ngày - Trẻ > 12 tuổi: 250-500 mg PO mỗi 12 giờ hoặc 500 mg PO mỗi 24 giờ.
Cefclor	Trẻ nữ nhi >1 tháng tuổi và trẻ nhỏ: 20-40 mg/kg/ngày PO chia liều mỗi 8-12 giờ, tối đa 1g/ngày.
Loracarbef	- Trẻ: 6 tháng tuổi - 12 tuổi: 15-30 mg/kg/ngày PO, chia liều mỗi 12 giờ. - Trẻ > 12 tuổi: 200-400 mg PO mỗi 12 giờ.
<b>Nhóm Cephalosporin thế hệ 3</b>	
Cefotaxime	- Trẻ: 1 tháng -12 tuổi: <50kg: 75-100mg/ kg/ngày đến 150-300 mg/kg/ngày, chia liều mỗi 6-8 giờ. - Trẻ > 12 tuổi: 1-2 g IV mỗi 6-8 giờ
Cefazidime	- Trẻ: 1 tháng -12 tuổi: <50kg: 100-150mg/ kg/ngày, chia liều mỗi 8 giờ, tối đa 6g/ngày - Trẻ > 12 tuổi: 1-2 g IV mỗi 6-8 giờ
Ceftriaxone	Trẻ nữ nhi và trẻ nhỏ: 50-100 mg/kg/ngày IV hoặc IM, chia liều mỗi 12-24 giờ, tối đa 4g/ngày.
Cefdinir	- Trẻ: 6 tháng-12 tuổi: 14 mg/kg/ngày PO, chia liều mỗi 12-24 giờ, tối đa 600mg/ngày. - Trẻ > 12 tuổi: 300 mg PO mỗi 12 giờ hoặc 600 mg PO mỗi 24 giờ
Cefditoren	Trẻ >= 12 tuổi: 200-400 mg PO mỗi 12 giờ
Cefpodoxime	- Trẻ: 2 tháng tuổi-12 tuổi: 10 mg/kg/ngày PO, chia liều mỗi 12 giờ, tối đa 200-400 mg/ngày - Trẻ > 12 tuổi: 100-400 mgPO mỗi 12 giờ
Ceftibuten	- Trẻ < 12 tuổi: 9mg/kg PO mỗi 24 giờ, tối đa 400mg/ngày - Trẻ >=12 tuổi: 400 mg PO mỗi 24 giờ
Cefixime	Trẻ nữ nhi và trẻ nhỏ: 8mg/kg/ngày, chia liều mỗi 12-24 giờ, tối đa 400/ngày
<b>Nhóm Cephalosporin thế hệ 4</b>	
Cefepime	Trẻ: 2 tháng-16 tuổi: <40 kg: 50 mg/kg IV hoặc IM mỗi 8-12 giờ
<b>Nhóm Carbapenem</b>	

Imipenem/cilastatin	- Trẻ nữ nhi từ 4 tuần-3 tháng tuổi: 100mg/kg/ngày IV, chia liều mỗi 6 giờ - Trẻ nữ nhi > 3 tháng tuổi và trẻ nhỏ: 60-100 mg/kg/ngày IV, chia liều mỗi 6 giờ, tối đa 4 g/ngày.
Meropenem	- Trẻ > 3 tháng tuổi (<50kg): 10-40 mg/kg/ngày IV, chia liều mỗi 8 giờ, tối đa 1-2g mỗi 8 giờ - Trẻ > 50kg: 1-2 g IV mỗi 8 giờ
Ertapenem	Trẻ: 3 tháng-12 tuổi: 30 mg/kg/ngày IV hoặc IM, chia liều mỗi 12 giờ, tối đa 1g/ngày
<b>Nhóm Monobactam</b>	
Aztreonam	Trẻ > 1 tháng tuổi: 30 mg/kg IV hoặc IM mỗi 6-8 giờ đến 50/mg/kg IV mỗi 6-8 giờ, tối đa 120 mg/kg/ngày hoặc 8g/ngày
<b>Nhóm Glycopeptide</b>	
Vancomycin	Trẻ nữ nhi > 1 tháng tuổi và trẻ nhỏ: 40-60 mg/kg/ngày IV, chia liều mỗi 6-8 giờ, tối đa 2g/ngày
Colistin (colistimethate)	2.5-5 mg/kg/ngày IV hoặc IM chia làm 2-4 lần
Rifamycin	
Rifabutin	Trẻ > 6 tuổi: 300 mg PO mỗi 24 giờ
Rifampin điều trị lao	Trẻ nữ nhi và trẻ nhỏ: 10-20 mg/kg PO hoặc IV mỗi 24 giờ, tối đa 600 mg PO mỗi 24 giờ
Rifaximin	Trẻ >= 12 tuổi: 200 mg PO mỗi 8 giờ
Aminoglycoside (nên hiệu chỉnh liều dựa trên điểm đỉnh và đáy đường cong nồng độ)	
Streptomycin	20-30mg/kg/ngày IM, chia liều mỗi 12 giờ, điều trị lao: 20-40mg/kg IM mỗi 24 giờ, tối đa 1g/ngày
Gentamycin	- Trẻ < 5 tuổi: 7.5 mg/kg/ngày IV hoặc IM chia liều mỗi 8 giờ - Trẻ >= 5 tuổi: 6-7.5 mg/kg/ngày IV/IM chia liều mỗi 8 giờ hoặc liều duy nhất trong ngày: 5mg/kg IV/IM mỗi 24 giờ
Tobramycin	Trẻ nữ nhi và trẻ nhỏ: 6-7.5 mg/kg/ngày IV/IM chia liều mỗi 6-8 giờ
Amikacin	Trẻ nữ nhi và trẻ nhỏ: 15-22.5 mg/kg/ngày IV/IM chia liều mỗi 8 giờ
<b>Nhóm Macrolide</b>	
Erythromycin	Trẻ nữ nhi và trẻ nhỏ: dạng bazo, muối estolate và muối strearate: 30-50 mg/kg/ngày PO chia liều mỗi 6-8 giờ, tối đa 2g/ngày. Dạng muối Ethylsuccinate: 30-50mg/kg/ngày PO chia liều mỗi 6-8 giờ, tối đa 3.2g/ngày. Dạng muối lactobionate: 15-50 mg/kg/ngày chia liều mỗi 6 giờ, tối đa 4g/ngày

Azithromycin	Trẻ $\geq 6$ tháng tuổi: - Nhiễm trùng đường hô hấp: 10mg/kg/ngày trong ngày 1 (tối đa 500mg/ngày), tiếp tục 5mg/kg PO mỗi 24 giờ ngày thứ 2 đến thứ 5 (tối đa 250mg/ngày) - Viêm tai giữa: 30mg/kg PO liều duy nhất (tối đa 1500mg) - Phác đồ 3 ngày: 10mg/kg PO mỗi 24 giờ trong 3 ngày, tối đa 500mg/ngày - Phác đồ 5 ngày: 10mg/kg PO ngày thứ 1 (tối đa 500mg), 5mg/kg PO mỗi 24 giờ từ ngày thứ 2-5 (tối đa 250mg)
Clarithromycin	Trẻ nhũ nhi và trẻ nhỏ: 15 mg/kg/ngày PO, chia liều mỗi 1 giờ
<b>Nhóm Tetracycline</b>	
Tetracycline	Trẻ >8 tuổi: 25-50 mg/kg/ngày PO, chia liều mỗi 6-12 giờ, tối đa 3g/ngày
Minocycline	Trẻ >8 tuổi: 4mg/kg PO liều đầu tiên, sau đó 4mg/kg/ngày PO chia liều mỗi 12 giờ
Chloraphenicol	Trẻ nhũ nhi >30 ngày tuổi và trẻ nhỏ: 50-100 mg/kg/ngày PO/IV, chia liều mỗi 6 giờ, tối đa 4g/ngày
Clindamycin	- Trẻ nhũ nhi và trẻ nhỏ: dạng hydrochloride 8-20 mg/kg/ngày PO, dạng palmitate 8-25 mg/kg/ngày PO, chia liều mỗi 6-8 giờ - Trẻ >1 tháng tuổi: 20-40 mg/kg/ngày IV/IM chia liều mỗi 6-8 giờ
<b>Nhóm Streptogramin</b>	
Quinupristin/Dalfopristin	7.5 mg/kg IV mỗi 8-12 giờ
Linezolid	Trẻ nhũ nhi và trẻ nhỏ: 30 mg/kg/ngày PO/IV, chia liều mỗi 8 giờ
Nitrofurantoin	- Trẻ > 1 tháng tuổi (Furadantin, Macrochantin): 5-7mg/kg/ngày PO, chia liều mỗi 6 giờ, tối đa 400mg/ngày - Trẻ > 12 tuổi ( Macrobid): 100mg PO mỗi 12 giờ
Trimetoprim/sulfamethoxazol	Trẻ > 2 tháng tuổi: -Nhiễm trùng nhẹ-vừa: 6-10mg (tính theo trimetoprim)/kg/ngày PO/IV chia liều mỗi 12 giờ cho đến 15-20mg/kg/ngày PO/IV, chia liều mỗi 6-8 giờ
Quinolon	Không được sử dụng cho trẻ nhỏ hơn 16 tuổi
Metronidazole	Trẻ nhũ nhi và trẻ nhỏ: 30-50 mg/kg/ngày PO/IV, chia liều mỗi 6-8 giờ, tối đa 4g/ngày
<b>Các kháng sinh khác: sử dụng 1 lần/ngày</b>	
Isoniazid	Trẻ nhũ nhi và trẻ nhỏ: 10-15 mg/kg/ngày, liều duy nhất PO, tối đa 300mg/ngày
Rifampin điều trị lao	Trẻ nhũ nhi và trẻ nhỏ: 10-20mg/kg/ngày, liều duy nhất, PO
Pyrazinamide	Trẻ nhũ nhi và trẻ nhỏ: 15-30mg/kg/ngày, liều duy nhất PO, tối đa 2g/ngày

Ethambutol	Trẻ nhũ nhi và trẻ nhỏ: 15-25 mg/kg/ngày, liều duy nhất, tối đa 2.5g/ngày, thận trọng với trẻ < 13 tuổi
------------	---

Chú ý: các liều khuyến cáo trên không sử dụng đối với trẻ sơ sinh.

Được chấp thuận bởi Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, et al. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2011*. 41st ed. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy, Inc.; 2011; Rose BD. *UptoDate*. Available at: <http://www.uptodate.com>. Accessed February 2011; Micromedex Healthcare Series (<http://www.micromedex.com>). Greenwood Village, CO: Thomson Micromedex; 2006; Clinical Pharmacology. Tampa, FL: Gold Standard, Inc., 2006. Available at: <http://www.clinicalpharmacology.com>. Accessed September 2006; American Society of Health-System Pharmacists. *AHFS Drug Information 2011*. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2011.

**Phụ lục 3. Liều kháng sinh ở người trưởng thành suy giảm chức năng thận**

Th.S-DSLương Thị Hải Vân-khoa dược bv Nhân Dân Gia Định Tp Hồ Chí Minh

<b>TÁC NHÂN</b>	<b>ĐỘ THANH THẢI CREATININE (CrCl) (mL/min)</b>	<b>LIỀU TIÊU BIỂU<sup>*#&amp;</sup></b>
<b>Các penicillin tự nhiên</b>		
Penicillin G	>50 10-50 <10	2-4 triệu đơn vị IV mỗi 4 giờ 2-4 triệu đơn vị IV mỗi 6 giờ 1-2 triệu đơn vị IV mỗi 6 giờ
Penicillin V	>10 <10	500 mg PO mỗi 6 giờ 500 mg PO mỗi 8 giờ
<b>Các penicillin kháng tụ cầu</b>		
Nafcillin	Không cần chỉnh liều theo chức năng thận	2 g IV mỗi 4 giờ
Oxacillin	<10	Điều chỉnh xuống khoảng thấp hơn liều dùng thông thường
Dicloxacillin	Không cần chỉnh liều theo chức năng thận	500 mg PO mỗi 6 giờ
<b>Các aminopenicillin</b>		
Ampicillin	>50 10-50 <10	2 g IV mỗi 6 giờ 2 g IV mỗi 6-12 giờ 2 g IV mỗi 12 giờ
Amoxicillin	>30 10-30 <10	500 mg PO mỗi 8 giờ 500 mg PO mỗi 12 giờ 500 mg PO mỗi 24 giờ
<b>Aminopenicillin + chất ức chế <math>\beta</math>-lactamase</b>		

Ampicillin-sulbactam	>30 15-30 <15	2 g (ampicillin) IV mỗi 6 giờ 2 g IV mỗi 12 giờ 2 g IV mỗi 24 giờ
Amoxicillin-clavulanate	>30 10-30 <10	500 mg (amoxicillin) PO mỗi 8 giờ 500 mg (amoxicillin) PO mỗi 12 giờ (Viên nén 875 mg không nên được dùng với CrCl <30) 500 mg (amoxicillin) PO mỗi 24 giờ
Amoxicillin-clavulanate phóng thích kéo dài	>30 <30	2 g PO mỗi 12 giờ Không sử dụng
<b>Penicillin phổ rộng</b>		
Piperacillin	>40 20-40 <20	4 g IV mỗi 8 giờ 3-4 g IV mỗi 8 giờ 3-4 g IV mỗi 12 giờ
<b>Penicillin phổ rộng + chất ức chế <math>\beta</math>-lactamase</b>		
Piperacillin-tazobactam	>40 20-40 <20	3,375 g (piperacillin) IV mỗi 6 giờ hoặc 4,5 g IV mỗi 8 giờ 2,25 g IV mỗi 6 giờ hoặc 3,375 g IV mỗi 6 giờ 2,25 g IV mỗi 8 giờ hoặc 2,25 g IV mỗi 6 giờ
Ticarcillin-clavulanate	>60 30-60 10-30 <10	3,1 g IV mỗi 4 giờ 2 g IV mỗi 4 giờ 2 g IV mỗi 8 giờ 2 g IV mỗi 12 giờ
<b>Các cephalosporin thế hệ 1</b>		
Cefazolin	>55 35-54 11-34 <10	1 g IV mỗi 6-8 giờ 1 g IV mỗi 8 giờ 1 g IV mỗi 12 giờ 1 g IV mỗi 24 giờ
Cefadroxil	>25 10-25 <10	500 mg PO mỗi 12 giờ 500 mg PO mỗi 24 giờ 500 mg PO mỗi 36 giờ
Cephalexin	>40 10-40	500 mg PO mỗi 6 giờ 500 mg PO mỗi 8 giờ

	<10	500 mg PO mỗi 12 giờ
<b>Các cephalosporin thế hệ 2</b>		
Cefotetan	>30 10-30 <10	1-2 g IV mỗi 12 giờ 1-2 g IV mỗi 24 giờ hoặc 1 g IV mỗi 12 giờ 1-2 g IV mỗi 48 giờ hoặc 500 mg IV mỗi 12 giờ
Cefoxitin	>50 30-50 10-30 5-10 <5	1-2 g IV mỗi 6 giờ 1-2 g IV mỗi 8-12 giờ 1-2 g IV mỗi 12-24 giờ 0,5-1 g IV mỗi 12-24 giờ 0,5-1 g IV mỗi 24-48 giờ
Cefuroxime	>20 10-20 <10	750 mg IV mỗi 8 giờ 750 mg IV mỗi 12 giờ 750 mg IV mỗi 24 giờ
Cefuroxime axetil	Không cần chỉnh liều theo chức năng thận	250 mg PO mỗi 12 giờ
Cefprozil	>30 <30	500 mg PO mỗi 12 giờ 250 mg PO mỗi 12 giờ
Cefaclor	>10 <10	500 mg PO mỗi 8 giờ 250 mg PO mỗi 8 giờ
Loracarbef	>50 10-50 <10	400 mg PO mỗi 12 giờ 200 mg PO mỗi 12 giờ hoặc 400 mg PO mỗi 24 giờ 200-400 mg PO mỗi 3-5 ngày
<b>Các cephalosporin thế hệ 3</b>		
Cefotaxime	>20 <20	1-2 g IV mỗi 8 giờ 1 g IV mỗi 8 giờ
Ceftazidime	>50 30-50 15-30 6-15 <6	1-2 g IV mỗi 8 giờ 1-2 g IV mỗi 12 giờ 1-2 g IV mỗi 24 giờ 1 g IV mỗi 24 giờ 1 g IV mỗi 24-48 giờ
Ceftriaxone	Không cần chỉnh	1 g IV mỗi 24 giờ



	liều theo chức năng thận	
Cefdinir	>30 <30	600 mg PO mỗi 24 giờ 300 mg PO mỗi 24 giờ
Cefditoren	>50 30-50 <30	400 mg PO mỗi 12 giờ 200 mg PO mỗi 12 giờ 200 mg PO mỗi 24 giờ
Cefpodoxime	>30 <30	200 mg PO mỗi 12 giờ 200 mg PO mỗi 24 giờ
Ceftibuten	>50 20-50 <30	400 mg PO mỗi 24 giờ 200 mg PO mỗi 24 giờ 100 mg PO mỗi 24 giờ
Cefixime	>60 20-60 <20	400 mg PO mỗi 24 giờ 300 mg PO mỗi 24 giờ 200 mg PO mỗi 24 giờ
<b>Các cephalosporin thế hệ 4</b>		
Cefepime	>60 30-60 10-30 <10	1-2 g IV mỗi 12 giờ 1-2 g IV mỗi 24 giờ 1 g IV mỗi 24 giờ 500 mg IV mỗi 24 giờ
<b>Các cephalosporin thế hệ 5</b>		
Ceftaroline	>50 30-50	600 mg IV mỗi 12 giờ 400 mg IV mỗi 12 giờ
<b>Các carbapenem</b>		
Imipenem/cilastatin	>70  40-70 20-40 6-20 <6	(Tất cả liều đều tính theo imipenem dựa trên cân nặng $\geq$ 70 kg) 500 mg IV mỗi 6 giờ 500 mg IV mỗi 8 giờ 250 mg mỗi 6 giờ 250 mg mỗi 12 giờ Không sử dụng
Meropenem	>50	1 g IV mỗi 8 giờ

	25-50 10-25 <10	1 g IV mỗi 12 giờ 500 mg IV mỗi 12 giờ 500 mg IV mỗi 24 giờ
Ertapenem	>30 <30	1 g IV mỗi 24 giờ 500 mg IV mỗi 24 giờ
Doripenem	>50 30-50 10-30	500 mg IV mỗi 8 giờ 250 mg IV mỗi 8 giờ 250 mg IV mỗi 12 giờ
<b>Monobactam</b>		
Aztreonam	>30 10-30 <10	2 g IV mỗi 8 giờ 1 g IV mỗi 8 giờ 500 mg IV mỗi 8 giờ
<b>Các glycopeptide</b>		
Vancomycin	>70 50-70 <50	1 g (15 mg/kg) IV mỗi 12 giờ 1 g (15 mg/kg) IV mỗi 24 giờ 1 g (15 mg/kg) IV với khoảng cách giữa các liều dựa trên nồng độ thuốc trong huyết thanh
Telavancin	>50 30-50 <50	10 mg/kg IV mỗi 24 giờ 7,5 mg/kg IV mỗi 24 giờ 10 mg/kg IV mỗi 48 giờ
<b>Daptomycin</b>	>30 <30	4-6 mg/kg IV mỗi 24 giờ 4-6 mg/kg IV mỗi 48 giờ
<b>Các rifamycin</b>		
Rifampin	Không cần chỉnh liều theo chức năng thận	600 mg PO mỗi 24 giờ
Rifabutin	Không cần chỉnh liều theo chức năng thận	300 mg PO mỗi 24 giờ
Rifapentine	Không cần chỉnh liều theo chức năng thận	600 mg PO mỗi 72 giờ

Rifaximin	Không cần chỉnh liều theo chức năng thận	200 mg PO mỗi 8 giờ
<b>Các aminoglycoside</b> (Liều nên được điều chỉnh dựa trên nồng độ đỉnh và nồng độ đáy)		
Streptomycin	>80 50-80 10-50 <10	15 mg/kg IM mỗi 24 giờ 7,5 mg/kg IM mỗi 24 giờ 7,5 mg/kg IM mỗi 24-72 giờ 7,5 mg/kg IM mỗi 72-96 giờ
Gentamicin	>60 40-60 20-40 <20	Liều quy ước: 1,7 mg/kg IV mỗi 8 giờ; liều một lần/ngày: 4-7 mg/kg IV mỗi 24 giờ Liều quy ước: 1,7 mg/kg IV mỗi 12 giờ; liều một lần/ngày: 4-7 mg/kg IV mỗi 36 giờ Liều quy ước: 1,7 mg/kg IV mỗi 24 giờ; liều một lần/ngày: 4-7 mg/kg IV mỗi 48 giờ Dựa trên nồng độ thuốc trong huyết thanh
Tobramycin	>60 40-60 20-40 <20	Liều quy ước: 1,7 mg/kg IV mỗi 8 giờ; liều một lần/ngày: 4-7 mg/kg IV mỗi 24 giờ Liều quy ước: 1,7 mg/kg IV mỗi 12 giờ; liều một lần/ngày: 4-7 mg/kg IV mỗi 36 giờ Liều quy ước: 1,7 mg/kg IV mỗi 24 giờ; liều một lần/ngày: 4-7 mg/kg IV mỗi 48 giờ Dựa trên nồng độ thuốc trong huyết thanh
Amikacin	>60 40-60 20-40 <20	Liều quy ước: 15 mg/kg/ngày IV chia nhiều liều mỗi 8-12 giờ; liều một lần/ngày: 15 mg/kg IV mỗi 24 giờ Liều quy ước: 7,5 mg/kg mỗi 12 giờ; liều một lần/ngày: 15 mg/kg IV mỗi 36 giờ Liều quy ước: 7,5 mg/kg mỗi 24 giờ; liều một lần/ngày: 15 mg/kg IV mỗi 48 giờ Dựa trên nồng độ thuốc trong huyết thanh
<b>Các macrolide và ketolide</b>		
Erythromycin	Không cần chỉnh liều theo chức năng thận	1 g IV mỗi 6 giờ 500 mg PO mỗi 6 giờ
Azithromycin	Không cần chỉnh liều theo chức năng thận	500 mg IV mỗi 24 giờ 500 mg PO x 1, sau đó 250 mg PO mỗi 24 giờ

	năng thận	
Clarithromycin	>30 <30	500 mg PO mỗi 12 giờ 250 mg PO mỗi 12 giờ hoặc 500 mg PO mỗi 24 giờ
Telithromycin	>30 <30	800 mg PO mỗi 24 giờ 600 mg PO mỗi 24 giờ
<b>Các tetracycline và glycylycine</b>		
Tetracycline	>80 50-80 10-50 <10	500 mg PO mỗi 6 giờ 500 mg PO mỗi 8-12 giờ 500 mg PO mỗi 12-24 giờ Không sử dụng
Doxycycline	Không cần chỉnh liều theo chức năng thận	100 mg IV/PO mỗi 12 giờ
Minocycline	Không cần chỉnh liều theo chức năng thận	100 mg PO mỗi 12 giờ
Tigecycline	Không cần chỉnh liều theo chức năng thận	100 mg IV liều đầu tiên, sau đó 50 mg IV mỗi 12 giờ
<b>Chloramphenicol</b>	Không cần chỉnh liều theo chức năng thận	500 mg IV/PO mỗi 6 giờ
<b>Clindamycin</b>	Không cần chỉnh liều theo chức năng thận	600-900 mg IV mỗi 8 giờ 150-450 mg PO mỗi 6 giờ
<b>Streptogramin</b>		
Quinupristin/dalfopristin	Không cần chỉnh liều theo chức năng thận	7,5 mg/kg IV mỗi 8 giờ
<b>Linezolid</b>	Không cần chỉnh liều theo chức năng thận	600 mg IV/PO mỗi 12 giờ

<b>Nitrofurantoin</b>	>60 <60	Furadantin, Macrochantin: 50-100 mg PO mỗi 6 giờ Macrobid: 100 mg mỗi 12 giờ chống chỉ định
<b>Trimethoprim-sulfamethoxazole</b>	>30 15-30 <15	2,5 mg/kg IV mỗi 6 giờ 1 viên DS PO mỗi 12 giờ 1,25 mg/kg IV mỗi 6 giờ 1 viên SS PO mỗi 12 giờ Không được khuyến cáo
<b>Các quinolon</b>		
Ofloxacin	>50 20-50 <20	400 mg PO mỗi 12 giờ 400 mg PO mỗi 24 giờ 200 mg PO mỗi 24 giờ
Ciprofloxacin	>50 30-50 5-30 <5	400 mg IV mỗi 12 giờ 500 mg PO mỗi 12 giờ 400 mg IV mỗi 12 giờ 250-500 mg PO mỗi 12 giờ 200-400 mg IV mỗi 18-24 giờ 250-500 mg PO mỗi 18 giờ 250 mg IV mỗi 24 giờ 250 mg PO mỗi 24 giờ
Levofloxacin	>50 20-50 10-20	500-750 mg IV/PO mỗi 24 giờ 250 mg IV/PO mỗi 24 giờ hoặc 750 mg IV/PO mỗi 48 giờ 250 mg IV/PO mỗi 48 giờ hoặc 500 mg IV/PO mỗi 48 giờ
Moxifloxacin	Không cần chỉnh liều theo chức năng thận	400 mg IV/PO mỗi 24 giờ
Gemifloxacin	>40 <40	320 mg PO mỗi 24 giờ 160 mg PO mỗi 24 giờ
<b>Metronidazole</b>	>10 <10	500 mg IV/PO mỗi 6 giờ 250 mg IV/PO mỗi 6 giờ
<b>Các tác nhân kháng lao</b>		
Isoniazid	Không cần chỉnh	300 mg PO mỗi 24 giờ

	liều theo chức năng thận	
Rifampin	Không cần chỉnh liều theo chức năng thận	600 mg PO mỗi 24 giờ
Pyrazinamide	>30 <30	25-35 mg/kg PO mỗi 24 giờ 25-35 mg/kg PO x 3 lần/tuần
Ethambutol	>50 10-50 <10	15-25 mg/kg PO mỗi 24 giờ 15-25 mg/kg PO mỗi 24-36 giờ 15-25 mg/kg PO mỗi 48 giờ

\* Liều thực sự có thể thay đổi tùy thuộc vào chỉ định, mức độ nặng của nhiễm trùng và đặc điểm của bệnh nhân.

# Những khuyến cáo này không áp dụng với người đang được thẩm phân.

§ Liều loading có thể cần ở một số kháng sinh.

Được chấp thuận bởi Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:603–662; Cunha BA. *Antibiotic Essentials.* Royal Oak, MI: Physicians' Press; 2004; Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, et al. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy,* 2011. 41st ed. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy, Inc.; 2011; Rose BD. *UptoDate.* Available at: <http://www.uptodate.com>. Accessed February 2011; Micromedex Healthcare Series (<http://www.micromedex.com>). Greenwood Village, CO: Thomson Micromedex; 2006; *Clinical Pharmacology.* Tampa, FL: Gold Standard, Inc., 2006. Available at: <http://www.clinicalpharmacology.com>. Accessed September 2006; American Society of Health-System Pharmacists. *AHFS Drug Information 2011.* Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2011.

## **Phụ lục 4. Kháng sinh trong thai kỳ**

Th.S-DSLương Thị Hải Vân-khoa dược bv Nhân Dân Gia Định Tp Hồ Chí Minh

Các kháng sinh khác nhau về độ an toàn trong thai kì cũng như về cách sử dụng đúng trong thai kì đã được nghiên cứu. Từ đó, Cơ quan Quản lý Dược phẩm và Thực phẩm Hoa Kỳ đã chia các kháng sinh vào năm nhóm phân loại sử dụng cho phụ nữ mang thai:

**Nhóm A:** Các nghiên cứu đầy đủ, có kiểm soát trên phụ nữ mang thai đã không cho thấy có sự gia tăng nguy cơ những bất thường bào thai.

**Nhóm B:**

- (1) Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy không có bằng chứng gây hại với bào thai; tuy nhiên, không có các nghiên cứu đầy đủ trên phụ nữ mang thai; hoặc
- (2) Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy tác động bất lợi nhưng các nghiên cứu đầy đủ trên phụ nữ mang thai đã thất bại trong việc chứng minh nguy cơ với bào thai.

**Nhóm C:**

- (1) Các nghiên cứu trên động vật đã cho thấy tác động bất lợi và không có các nghiên cứu đầy đủ trên phụ nữ mang thai; hoặc
- (2) Không có các nghiên cứu trên động vật được tiến hành và không có các nghiên cứu đầy đủ trên phụ nữ mang thai.

**Nhóm D:** Các nghiên cứu trên phụ nữ mang thai đã chứng minh nguy cơ với bào thai nhưng lợi ích của trị liệu có thể cao hơn nguy cơ có thể có.

**Nhóm X:** Các nghiên cứu trên động vật hoặc trên phụ nữ mang thai đã chứng minh bằng chứng tích cực về những bất thường hoặc nguy cơ với bào thai. Do đó, việc sử dụng bị chống chỉ định ở phụ nữ mang thai hoặc có thể bắt đầu mang thai.

<b>TÁC NHÂN</b>	<b>PHÂN LOẠI NGUY CƠ THAI KỲ</b>
<b>Các penicillin tự nhiên</b>	
Penicillin G	B
Penicillin V	B
<b>Các penicillin kháng tụ cầu</b>	
Nafcillin	B
Oxacillin	B
Dicloxacillin	B
<b>Các aminopenicillin</b>	

Ampicillin	B
Amoxicillin	B
<b>Aminopenicillin + chất ức chế <math>\beta</math>-lactamase</b>	
Ampicillin-sulbactam	B
Amoxicillin-clavulanate	B
<b>Các penicillin phổ rộng</b>	
Piperacillin	B
<b>Các penicillin phổ rộng + chất ức chế <math>\beta</math>-lactamase</b>	
Piperacillin-tazobactam	B
Ticarcillin-clavulanate	B
<b>Các cephalosporin thế hệ 1</b>	
Cefazolin	B
Cefadroxil	B
Cephalexin	B
<b>Các cephalosporin thế hệ 2</b>	
Cefotetan	B
Cefoxitin	B
Cefuroxime	B
Cefuroxime axetil	B
Cefprozil	B
Cefaclor	B
Loracarbef	B
<b>Các cephalosporin thế hệ 3</b>	
Cefotaxime	B



Ceftazidime	B
Ceftriaxone	B
Cefdinir	B
Cefditoren	B
Cefpodoxime	B
Ceftibuten	B
Cefixime	B
<b>Các cephalosporin thế hệ 4</b>	
Cefepime	B
<b>Các carbapenem</b>	
Imipenem/cilastatin	C
Meropenem	B
Ertapenem	B
Doripenem	B
<b>Monobactam</b>	
Aztreonam	B
<b>Các glycopeptide</b>	
Vancomycin	C
Telavancin	C
<b>Daptomycin</b>	B
<b>Colistin</b>	C
<b>Các rifamycin</b>	
Rifampin	C
Rifaximin	C

Rifabutin	B
<b>Các aminoglycoside</b>	
Streptomycin	D
Gentamicin	D
Tobramycin	D
Amikacin	D
<b>Các macrolide và ketolide</b>	
Erythromycin	B
Azithromycin	B
Clarithromycin	C
Telithromycin	C
<b>Các tetracycline và glycylycine</b>	
Tetracycline	D
Doxycycline	D
Minocycline	D
Tigecycline	D
<b>Chloramphenicol</b>	C
<b>Clindamycin</b>	B
<b>Linezolid</b>	C
<b>Nitrofurantoin</b>	B
<b>Trimethoprim-sulfamethoxazole</b>	C
<b>Các quinolon</b>	
Ofloxacin	C
Ciprofloxacin	C

Levofloxacin	C
Moxifloxacin	C
Gemifloxacin	C
<b>Metronidazole</b>	B
<b>Các tác nhân kháng lao</b>	
Isoniazid	C
Rifampin	C
Pyrazinamide	C
Ethambutol	B

Được chấp thuận bởi Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 2011. 41st ed. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy, Inc.; 2011; Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Lactation and Pregnancy. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

**Phụ lục 5- Thuốc gốc và biệt dược các kháng sinh thông dụng**

<b>Tên thương mại</b>	<b>Tên gốc</b>	<b>Tên thương mại</b>	<b>Tên gốc</b>
Amikin	Amikacin	Ery-Ped	Erythromycin ethylsuccinate
Amoxil	Amoxicillin	Ery-Tab	Erythromycin
Ancef	Cefazolin	Erythrocin	Erythromycin lactobionate
Augmentin	Amoxicillin – Clavulanate	Factive	Gemifloxacin
Avelox	Moxifloxacin	Flagyl	Metronidazole
Azactam	Aztreonam	Floxin	Ofloxacin
Bactrim	Trimethoprim-sulfamethoxazole	Fortaz	Ceftazidime
Biaxin, Biaxin XL	Clarithromycin	Furadantin	Nitrofurantoin
Ceclor	Cefaclor	Garamycin	Gentamicin
Cedax	Ceftibuten	Geocillin	Carbenicillin
Cefotan	Cefotetan	Ilosone	Erythromycin estolate
Ceftin	Cefuroxime axetil	Ilotycin	Erythromycin
Cefzil	Cefprozil	Invanz	Ertapenem
Cipro, Cipro XR	Ciprofloxacin	Keflex	Cephalexin
Claforan	Cefotaxime	Kefurox	Cefuroxime
Cleocin	Clindamycin	Ketek	Telithromycin
Coly-Mycin M	Colistin	Lamprene	Clofazimine
Cubicin	Daptomycin	Levaquin	Levofloxacin
Doribax	Doripenem	Lorabid	Loracarbef
Duricef	Cefadroxil	Macrobid	Nitrofurantoin
Dynapen	Dicloxacillin	Macrochantin	Nitrofurantoin
E.E.S	Erythromycin ethylsuccinate	Maxipime	Cefepime
Eryc	Erythromycin	Mefoxin	Cefoxitin
Minocin	Minocycline	Merrem	Meropenem
Myambutol	Ethambutol	Spectracef	Cefditoren pivoxil
Mycobutin	Rifabutin	Suprax	Cefixime
My-E	Erythromycin stearate	Synercid	Quinupristin/ Dalfopristin

Nafcil	Nafcillin	Tazicef	Ceftazidime
Nebcin	Tobramycin	Teflaro	Ceftaroline
Omnicef	Cefdinir	Ticar	Ticarcillin
Omnipen	Ampicillin	Timentin	Ticarcillin-clavulanate
Pediamycin	Erythromycin ethylsuccinate	Tygacil	Tigecycline
Pfizerpen	Penicillin G	Unasyn	Ampicillin-sulbactam
Pipracil	Piperacillin	Unipen	Nafcillin
Polycillin	Ampicillin	Vancocin	Vancomycin
Polymox	Amoxicillin	Vantin	Cefpodoxime proxetil
Priftin	Rifapentine	Veetids	Penicillin V
Primaxin	Imipenem-cilastatin	Vibativ	Telavancin
Principen	Ampicillin	Vibramycin	Doxycycline
Prostaphlin	Oxacillin	Xifaxan	Rifaximin
Rifadin	Rifampin	Zinacef	Cefuroxime
Rimactane	Rifampin	Zithromax	Azithromycin
Rocephin	Ceftriaxone	Zmax	Azithromycin ER
Septra	Trimethoprim-sulfamethoxazole	Zosyn	Piperacillin-tazobactam
		Zyvox	Linezolid
Amikacin	Amikin	Clarithromycin	Biaxin, Biaxin XL
Amoxicillin	Amoxil, Polymox	Clindamycin	Cleocin
Amoxicillin-clavulanate	Augmentin	Clofazimine	Lamprene
Ampicillin	Omnipen, Polycillin, Principen	Colistin	Coly-Mycin M
Ampicillin-sulbactam	Unasyn	Daptomycin	Cubicin
Azithromycin	Zithromax	Dicloxacillin	Dynapen
Azithromycin ER	Zmax	Doripenem	Doribax
Aztreonam	Azactam	Doxycycline	Vibramycin
Carbenicillin	Geocillin	Ertapenem	Invanz
Cefaclor	Ceclor	Erythromycin	Ery-Tab, Eryc
Cefadroxil	Duricef	Erythromycin estolate	Ilosone
Cefazolin	Ancef	Erythromycin ethylsuccinate	E.E.S., Ery-Ped, Pediamycin

Cefdinir	Omnicef	Erythromycin lactobionate	Erythrocin
Cefditoren pivoxil	Spectracef	Erythromycin stearate	My-E
Cefepime	Maxipime	Ethambutol	Myambutol
Cefixime	Suprax	Gemifloxacin	Factive
Cefotaxime	Claforan	Gentamycin	Garamycin
Cefotetan	Cefotan	Imipenem-cilastatin	Primaxin
Cefoxitin	Mefoxin	Levofloxacin	Levaquin
Cefpodoxime proxetin	Vantin	Linezolid	Zyvox
Cefprozil	Cefzil	Loracarbef	Lorabid
Ceftaroline	Teflaro	Meropenem	Merrem
Ceftazidime	Fortaz, Tazicef	Metronidazole	Flagyl
Ceftibuten	Cedax	Minocycline	Minocin
Ceftriaxone	Rocephin	Moxifloxacin	Avelox
Cefuroxime	Kefurox, Zinacef	Nafcillin	Nafcine, Unipen
Cefuroxime axetil	Ceftin	Nitrofurantoin	Furadantin, Macrobid, Macrochantin
Cephalexin	Keflex	Ofloxacin	Floxin
Ciprofloxacin	Cipro, Cipro XR	Oxacillin	Prostaphlin
Penicillin G	Pfizerpen	Rifaximin	Xifaxan
Penicillin V	Veetids	Telavancin	Vibativ
Piperacillin	Pipracil	Telithromycin	Ketek
Piperacillin-tazobactam	Zosyn	Ticarcillin	Ticar
Quinupristin/Dalfopristin	Synercid	Ticarcillin-clavulanate	Timentin
Rifabutin	Mycobutin	Tigecycline	Tygacil
Rifampin	Rifadin, Rimactane	Tobramycin	Nebcin
Rifapentine	Priftin	Trimethoprim-sulfamethoxazole	Bactrim, Septra
		Vancomycin	Vancocin

Dựa theo Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, và cộng sự. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*, 2011. 41st ed. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy, Inc.; 2011; Rose BD. UptoDate. Available at: <http://www.uptodate.com>. Accessed February 2011.

## **Phụ lục 6. Điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn nhóm khùng bố sinh học gây ra**

Th.S-DS Trương Lê Thùy Nguyên

Một số loại độc tố vi sinh vật có khả năng được sử dụng làm vũ khí trong các vụ khủng bố sinh học. Những vi sinh vật này được chia là 3 loại: A,B, và C. Các vi sinh vật thuộc nhóm A được cho là có khả năng gây hại cao nhất với cộng đồng vì chúng dễ phát tán và có khả năng gây tử vong cao. Hiện nay có 6 loại vi sinh vật được xếp vào nhóm A bao gồm: *Bacillus anthracis* (gây bệnh than), *Clostridium botulinum* (bệnh ngộ độc clostridium), *Yersinia pestis* (gây bệnh dịch hạch), *Francisella tularensis* (gây bệnh tularemia), vi rút bệnh đậu mùa, và vi rút gây sốt xuất huyết như vi rút Ebola và vi rút Marburg. Trong 6 loại trên, 4 loại đầu là vi khuẩn, các khuyến cáo điều trị nhiễm trùng liên quan đến khùng bố sinh học do 4 vi khuẩn trên gây ra sẽ được liệt kê trong bảng sau:

### **ĐIỀU TRỊ NHIỄM TRÙNG DO VI KHUẨN NHÓM KHÙNG BỐ SINH HỌC GÂY RA**

<b>TÁC NHÂN</b>	<b>ĐIỀU TRỊ</b>
<i>Bacillus anthracis</i> gây bệnh than	<ul style="list-style-type: none"><li>- Ciprofloxacin hoặc Doxycycline</li><li>+ một trong các kháng sinh sau: rifampin, vancomycin, penicillin, ampicillin, chloramphenicol, imipenem, clindamycin, clarithromycin</li></ul>
<i>Clostridium botulinum</i> gây ngộ độc botulinum	<ul style="list-style-type: none"><li>- Chăm sóc hỗ trợ</li><li>- Kháng độc tố hóa trị III</li><li>- Kháng sinh không được chỉ định thường xuyên</li></ul>
<i>Francisella tularensis</i> gây bệnh tularemia	<ul style="list-style-type: none"><li>- Streptomycin hoặc gentamicin</li><li>- Có thể lựa chọn thay thế bằng: Doxycyclin/ Ciprofloxacin/Chloramphenicol</li></ul>
<i>Yersinia pestis</i> gây dịch hạch hô hấp	<ul style="list-style-type: none"><li>- Streptomycin hoặc Gentamicin</li><li>- Lựa chọn thay thế: Doxycycline, Ciprofloxacin, Chloramphenicol</li></ul>

## **Phụ lục 7. Tài liệu tham khảo y khoa**

Các thông tin trình bày trong cuốn sách này được biên soạn từ các tài liệu tham khảo dưới đây cùng với các tài liệu đã được liệt kê cuối mỗi chương. Độc giả được tham khảo những nguồn này làm tổng quan đầy đủ cho các khía cạnh lâm sàng và vi sinh học của điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn.

Hiệp hội Mỹ về hệ thống y tế dược sĩ, *AHFS Drug Information 2011*. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2011.

Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2010.

Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM, et al. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy*, 2011. 41st ed. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy, Inc.; 2011.

Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2009.

Mascaretti OA. *Bacteria versus Antibacterial Agents: An Integrated Approach*. Washington, DC: ASM Press; 2003.

Rose BD. *UptoDate*. Available at: <http://www.uptodate.com>. Accessed February 2011.

Walsh C. *Antibiotics: Actions, Origins, Resistance*. Washington, DC: ASM Press; 2003.



## ***Phụ lục 8. Tài liệu tham khảo văn học***

Các trích dẫn ở đầu của nhiều chương được lấy từ những nguồn sau đây:

Anonymous. *The Anglo-Saxon Chronicle*. Swanton M, trans-ed. New York, NY: Routledge; 1998.

Anonymous. *Gesta Stephani*. Potter KR, trans-ed. Oxford, England: Clarendon Press; 1976.

Ceasar J. *The Battle for Gaul*. Boston, MA: David R. Godine, Publisher, Inc.; 1985.

Froissart J. *Chronicles*. London, England: Penguin Books; 1978.

Josephus. *The Jewish War*. Harmondsworth, England: Penguin Books; 1986.

Musashi M. *The Book of Five Rings*. New York, NY: Bantam Books; 1992.

Payne-Gallwey SR. *Crossbow*. New York, NY: Marlboro Books, Dorset Press; 1989.

Prestwich M. *Armies and Warfare in the Middle Ages. The English Experience*. New Haven, CT: Yale University Press; 1996.

Seward D. *The Hundred Years War. The English in France, 1337–1453*. New York, NY: Atheneum; 1978.

Tuchman BW. *A Distant Mirror*. New York, NY: Ballantine Books; 1979.

Tzu S. *The Art of War*. Oxford, England: Oxford University Press; 1971.

von Clausewitz C. *On War*. London, England: Penguin Books; 1982.

Warner P. *Sieges of the Middle Ages*. Barnsley, England: Pen & Sword Military Classics; 2004.

## ***Phụ lục 9. Trả lời câu hỏi của mỗi chương***

### **Chương 1**

1. peptidoglycan
2. penicillin-binding proteins or PBPs
3. bacilli

### **Chương 2**

1. anaerobic
2. RNA polymerase
3. 50S, 30S, rRNA, proteins

### **Chương 3**

1. deoxynucleotides
2. circular
3. topoisomerases

### **Chương 4**

1. bactericidal
2. Kirby-Bauer
3. broth dilution

### **Chương 5**

1. peptidoglycan
2. penicillins, cephalosporins, carbapenems, monobactams
3. PBPs or penicillin-binding proteins
4. -lactamases
5. -lactam ring, side chain
6. penicillin-binding proteins or PBPs, peptidoglycan
7. gram-negative
8. staphylococci
9. gram-negative bacteria
10. staphylococci, gram-negative bacteria
11. gram-negative bacteria, *Pseudomonas aeruginosa*
12. gram-positive bacteria, gram-negative bacteria, anaerobic bacteria
13. generations, -lactams
14. penicillin-binding proteins or PBPs
15. gram-positive
16. gram-negative, anaerobic
17. gram-negative
18. *Pseudomonas aeruginosa*, Enterobacteriaceae
19. methicillin-resistant
20. ceftriaxone

21. penicillins
22. cilastatin
23. gram-positive, gram-negative, anaerobic
24. Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp.
25. aztreonam
26. gram-negative, gram-positive, anaerobic
27. -lactam
28. gram-positive
29. enterococci
30. peptidoglycan
31. lipoglycopeptide
32. cyclic lipopeptide
33. gram-positive
34. lipopolysaccharide
35. gram-negative

## **Chương 6**

1. RNA polymerase, mRNA
2. mycobacteria, staphylococci
3. resistance
4. gram-negative
5. gram-positive
6. nephrotoxicity, ototoxicity
7. azithromycin, Haemophilus influenzae
8. azithromycin, clarithromycin
9. anaerobic
10. ketolide
11. respiratory
12. ribosomes
13. atypical
14. pregnant women, children
15. glycyclines
16. gram-positive, gram-negative
17. ribosomes
18. anaerobic, atypical
19. acetylation, efflux pumps
20. toxicity, bone marrow, aplastic anemia
21. gram-positive, anaerobic
22. macrolides or erythromycin
23. pseudomembranous colitis

24. two
25. gram-positive
26. methicillin, penicillin, vancomycin
27. methicillin, vancomycin
28. ribosomes
29. intravenously, orally
30. gram-negative, gram-positive
31. blood
32. resistance

### **Chương 7**

1. tetrahydrofolate or THF
2. gram-positive, gram-negative
3. HIV
4. leprosy
5. gram-negative, gram-positive
6. ciprofl oxacin
7. moxifl oxacin
8. DNA gyrase, topoisomerase IV
9. cartilage
10. anaerobic
11. microaerophilic
12. reduce

### **Chapter 8**

1. multiple
2. isoniazid, rifampin, pyrazinamide, ethambutol
3. hepatotoxicity

### **Chương 10**

1. oxacillin, nafcillin
2. methicillin-resistant Staphylococcus aureus or MRSA
3. -lactams
4. vancomycin
5. penicillin, ampicillin
6. penicillin-binding proteins or PBPs
7. cephalosporins, quinolones, vancomycin, telithromycin
8. clindamycin, macrolides, tetracyclines, trimethoprim-sulfamethoxazole
9. penicillin
10. clindamycin
11. penicillin

12. aminoglycosides
13. penicillin G, ampicillin, piperacillin
14. vancomycin
15. bacteriostatic, bactericidal
16. linezolid, daptomycin, quinupristin/dalfopristin, tigecycline
17. ampicillin, gentamicin
18. cephalosporins
19. trimethoprim-sulfamethoxazole
20. ciprofloxacin, doxycycline
21. two

### **Chương 11**

1. community, health care
2. trimethoprim-sulfamethoxazole, quinolone
3. Escherichia coli, Klebsiella spp.
4. carbapenems, -lactam/-lactamase inhibitor combinations
5. carbapenems
6. aminoglycoside
7. gastroenteritis, quinolones, third-generation cephalosporins, azithromycin
8. ceftazidime, cefepime
9. piperacillin
10. two
11. antipseudomonal –lactams aminoglycosides, extended-spectrum penicillins quinolones
12. penicillin
13. ceftriaxone, cefixime
14. Chlamydia trachomatis
15. not
16. macrolides, quinolones
17. multiple
18. antibiotic, acid-blocking
19. tetracycline, doxycycline
20. ciprofloxacin, erythromycin, azithromycin, trimethoprim-sulfamethoxazole
21. -lactamase
22. aminopenicillin -lactamase inhibitor combinations, second generation cephalosporins, third-generation cephalosporins, tetracyclines
23. azithromycin, clarithromycin, erythromycin
24. trimethoprim-sulfamethoxazole, quinolones, tetracyclines, telithromycin
25. -lactamase
26. sulbactam

### **Chương 12**

1. anaerobic, spore, positive
2. penicillin, metronidazole
3. metronidazole, vancomycin
4. Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas
5. -lactam/-lactamase inhibitor combinations, carbapenems, metronidazole, chloramphenicol
6. clindamycin, piperacillin, moxifloxacin, tigecycline, cephalosporins

### **Chapter 13**

1. macrolides, tetracyclines, quinolones
2. -lactams, amoxicillin
3. macrolides, tetracyclines, quinolones
4. -lactams
5. azithromycin, levofloxacin, moxifloxacin
6. macrophages
7. doxycycline, gentamicin, streptomycin, rifampin
8. rifampin, gentamicin, streptomycin
9. rifampin, trimethoprim-sulfamethoxazole
10. streptomycin
11. gentamicin
12. tetracycline, doxycycline, chloramphenicol
13. doxycycline
14. tetracycline, chloramphenicol, ciprofloxacin

### **Chapter 14**

1. penicillin
2. stage
3. benzathine penicillin
4. doxycycline
5. amoxicillin, cefuroxime, erythromycin
6. ceftriaxone, penicillin G
7. doxycycline
8. doxycycline, amoxicillin
9. penicillin, ampicillin, ceftriaxone

### **Chapter 15**

1. four
2. isoniazid, rifampin, pyrazinamide, ethambutol
3. streptomycin, amikacin, cycloserine, ethionamide, capreomycin, p-aminosalicylic acid, quinolone
4. isoniazid
5. two, three

6. clarithromycin, ethambutol
7. azithromycin
8. multiple, prolonged
9. dapsone, rifampin
10. clofazimine

### **Chapter 16**

1. Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila
2. macrolides, -lactams, quinolones
3. -lactam, azithromycin, quinolone
4. early-onset, late-onset
5. ceftriaxone, quinolone, ampicillin/sulbactam, ertapenem
6. cephalosporin, carbapenem, piperacillin/tazobactam, quinolone, aminoglycoside, linezolid, vancomycin

### **Chapter 17**

1. Escherichia coli
2. nitrofurantoin, trimethoprim-sulfamethoxazole
3. enterococci
4. complicated
5. cefepime, quinolone, extended-spectrum penicillin/-lactamase inhibitor combinations, carbapenem

### **Chapter 18**

1. Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, anaerobic
2. cephalosporin, doxycycline, metronidazole
3. cephalosporin, doxycycline, clindamycin, gentamicin
4. Neisseria gonorrhoeae, anaerobic, Chlamydia trachomatis

### **Chapter 19**

1. Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, Listeria monocytogenes
2. third-generation cephalosporin, vancomycin, ampicillin
3. penicillin G, ampicillin
4. ampicillin, gentamicin

### **Chapter 20**

1. Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, streptococci
2. dicloxacillin, clindamycin, first, macrolide
3. nafcillin, oxacillin, cefazolin, clindamycin
4. glycopeptide, linezolid, daptomycin, tigecycline, ceftaroline

### **Chapter 21**

1. Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis

2. amoxicillin
3. Streptococcus pneumoniae
4. macrolide, azithromycin, clarithromycin

#### **Chapter 22**

1. viridans group streptococci, Staphylococcus aureus, enterococci
2. coagulase-negative staphylococci, Staphylococcus aureus
3. penicillin G, ceftriaxone, gentamicin
4. vancomycin, gentamicin
5. vancomycin, rifampin, gentamicin
6. nafcillin, oxacillin, gentamicin
7. ceftriaxone, ampicillin-sulbactam, ciprofloxacin

#### **Chapter 23**

1. coagulase-negative staphylococci, Staphylococcus aureus, aerobic gram-negative bacilli
2. nafcillin, oxacillin
3. vancomycin
4. ceftazidime, cefepime

#### **Chapter 24**

1. facultative and aerobic gram-negative bacilli, gram-positive cocci, anaerobic bacilli
2. Escherichia coli
3. -lactam/-lactamase inhibitor combinations, carbapenems
4. metronidazole