

# THUỐC KHÁNG SINH VÀ KHÁNG NẤM

**TS. Phạm Thị Vân Anh**

**Trưởng Bộ môn Dược lý**

**Trường Đại học Y Hà Nội**

**Mục tiêu học tập:** Sau khi học xong bài này, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được định nghĩa kháng sinh, phân loại kháng sinh
2. Trình bày được cơ chế tác dụng, áp dụng điều trị và phân loại của kháng sinh nhóm  $\beta$  lactam.
3. Trình bày được cơ chế tác dụng, áp dụng điều trị và độc tính của kháng sinh nhóm aminoglycosid.
4. Trình bày được cơ chế tác dụng, áp dụng điều trị, độc tính và phân loại của kháng sinh nhóm quinolon.
5. Trình bày được cơ chế tác dụng, áp dụng điều trị và độc tính của kháng sinh nhóm cloramphenicol, macrolid, tetracyclin, lincosamid, 5-nitro-imdazol và co-trimoxazol.
6. Trình bày được những nguyên tắc sử dụng kháng sinh an toàn, hợp lý.
7. Phân tích được những nguyên nhân thất bại trong việc sử dụng kháng sinh và cách khắc phục

## A. KHÁNG SINH

### I. Đại cương

#### 1.1. Định nghĩa:

Kỷ nguyên hiện đại của hóa trị liệu kháng khuẩn được bắt đầu từ việc tìm ra sulfonamid (Domagk, 1936), "Thời kỳ vàng son" của kháng sinh bắt đầu từ khi sản xuất penicilin để dùng trong lâm sàng (1941). Khi đó, "kháng sinh được coi là những chất do vi sinh vật tiết ra (vi khuẩn, vi nấm), có khả năng kìm hãm sự phát triển của vi sinh vật khác".

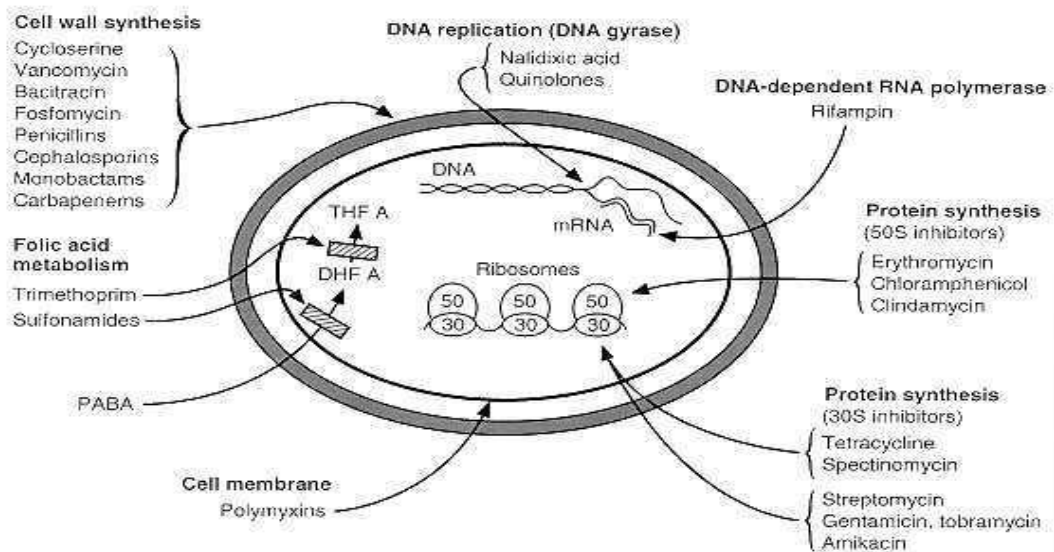
Về sau, với sự phát triển của khoa học, người ta đã

- Có thể tổng hợp, bán tổng hợp các kháng sinh tự nhiên (cloramphenicol)
- Tổng hợp nhân tạo các chất có tính kháng sinh: sulfamid, quinolon
- Chiết xuất từ vi sinh vật những chất diệt được tế bào ung thư (actinomycin)

Vì thế định nghĩa kháng sinh đã được thay đổi: ***"Kháng sinh là những chất do vi sinh vật tiết ra hoặc những chất hóa học bán tổng hợp, tổng hợp, với nồng độ rất thấp, có khả năng đặc hiệu kìm hãm sự phát triển hoặc diệt được vi khuẩn"***

## 1.2. Cơ chế tác dụng của kháng sinh

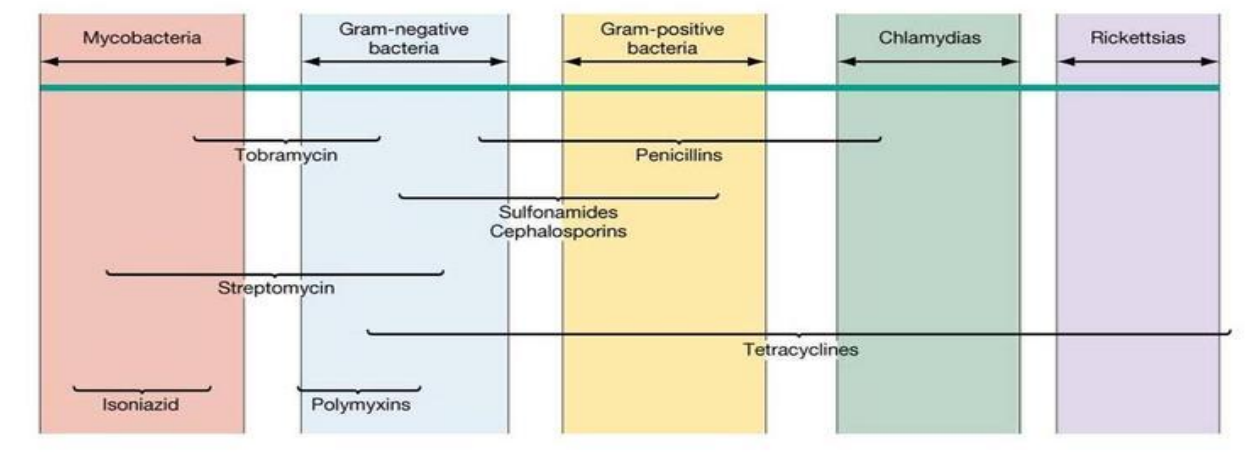
Sơ đồ dưới đây chỉ rõ vị trí và cơ chế tác dụng chính của các kháng sinh trên vi khuẩn:



Hình 1. Sơ đồ cơ chế tác dụng của các họ kháng sinh chính

## 1.3. Phổ kháng khuẩn

Do kháng sinh có tác dụng theo cơ chế đặc hiệu nên mỗi kháng sinh chỉ có tác dụng trên một số chủng vi khuẩn nhất định, gọi là phổ kháng khuẩn của kháng sinh



Hình 2: Phổ kháng khuẩn của một số họ kháng sinh

## 1.4. Phân loại kháng sinh

### 1.4.1. Kháng sinh diệt khuẩn và kháng sinh kìm khuẩn:

- *Kháng sinh diệt khuẩn*: tác động vào những vị trí liên quan đến sự tồn tại của vi khuẩn như thành tế bào, màng tế bào.
- *Kháng sinh kìm khuẩn* tác động vào các khâu nhân lên của VK như tổng hợp protein (trừ aminoglycosid)
- *Phân loại kìm khuẩn và diệt khuẩn còn dựa vào MIC và MBC*

Kháng sinh ức chế sự phát triển của vi khuẩn, gọi là *kháng sinh kìm khuẩn*; kháng sinh huỷ hoại vĩnh viễn được vi khuẩn gọi là *kháng sinh diệt khuẩn*. Tác dụng kìm khuẩn và diệt khuẩn thường phụ thuộc vào nồng độ

$$\text{Tỷ lệ} \frac{\text{Nồng độ diệt khuẩn tối thiểu (MBC)}}{\text{Nồng độ kìm khuẩn tối thiểu (MIC)}}$$

Khi tỷ lệ  $> 4$ , kháng sinh có tác dụng kìm khuẩn. Khi tỷ lệ gần bằng 1, kháng sinh được xếp vào loại diệt khuẩn.

- \*  $\text{MIC} < \text{nồng độ huyết tương của kháng sinh}$ : Vi khuẩn còn nhạy cảm.
  - \*  $\text{MIC} > \text{nồng độ an toàn trong huyết tương của kháng sinh}$ : Vi khuẩn đề kháng với kháng sinh.
  - \*  $\text{MIC}$  ở khoảng giữa 2 trường hợp trên: Vi khuẩn nhạy cảm trung bình với kháng sinh: nếu sử dụng kháng sinh phải tăng liều hoặc dùng liều cao.
- MBC (minimal bacteriocidal concentration): nồng độ diệt khuẩn tối thiểu là nồng độ thấp nhất làm giảm 99,9% số lượng vi khuẩn.  $\text{MBC} = 2-8 \text{ lần MIC}$ .
- \* Nếu  $\text{MBC} = \text{MIC}$  và dễ đạt nồng độ bằng MBC trong huyết tương: KS diệt khuẩn.

\*Nếu  $MBC \gg MIC$  và khó đạt nồng độ MBC trong huyết tương: kháng sinh kìm khuẩn.

Những trường hợp ngoại lệ kháng sinh có thể là kìm khuẩn với vi khuẩn này nhưng lại là diệt khuẩn với vi khuẩn khác. Ví dụ, cloramphenicol là kháng sinh kìm khuẩn với hầu hết vi khuẩn, nhưng là kháng sinh diệt khuẩn với các loài *Haemophilus influenzae*

#### **1.4.2. Phân loại kháng sinh dựa vào dược lực học- dược động học (PK/PD)**

- Kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc vào nồng độ (concentration dependent): aminoglycosid, fluoroquinolon.

- Tác dụng sau kháng sinh PAE (post antibiotic effect): là tác dụng ức chế sự phát triển của vi khuẩn khi nồng độ trong huyết tương  $< MIC$ , thậm chí không còn trong môi trường.

Kháng sinh có PAE kéo dài nên dùng ngày 1 lần, không nên dùng liều lần trong ngày: aminoglycosid, fluoroquinolon, rifampicin.

Kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc vào nồng độ: aminoglycosid, fluoroquinolon, metronidazol, rifampicin...có PAE kéo dài, thông số dự đoán hiệu lực của các kháng sinh nhóm này là  $C_{max}/MIC$  và  $AUC/MIC$ . Ví dụ aminoglycosid có  $C_{max}/MIC \geq 10$  tác dụng diệt khuẩn tốt, vì vậy khi dùng 1 lần/ngày giúp cho trị liệu tốt và giảm độc tính.

-Kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc thời gian: có tác dụng diệt khuẩn không tăng theo nồng độ vd  $\beta$  lactam. Kháng sinh này có PAE ngắn hoặc không có nên dùng nhiều lần trong ngày. Thông số dự đoán hiệu lực diệt khuẩn là  $T > MIC$  (%).  $T > MIC$ : là thời gian để nồng độ kháng sinh trong huyết tương cao hơn MIC giữa 2 liều thuốc. Ví dụ  $T > MIC = 40-50\%$  thì kháng sinh đó diệt khuẩn tốt.

### **1.4.3. Phân loại kháng sinh nhóm (hay theo họ)**

Các kháng sinh được phân loại theo cấu trúc hóa học, từ đó chúng có chung một cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn tương tự. Mặt khác, trong cùng một họ kháng sinh, tính chất dược động học và sự dung nạp thường khác nhau, và đặc điểm về phổ kháng khuẩn cũng không hoàn toàn giống nhau, vì vậy cũng cần phân biệt các kháng sinh trong cùng một họ.

Một số họ (hoặc nhóm) kháng sinh chính:

- Nhóm  $\beta$  lactam (các penicilin, cephalosporin, penem, monobactam, chất ức chế  $\beta$  lactamase)
- Nhóm aminosid hay aminoglycosid
- Nhóm cloramphenicol
- Nhóm tetracyclin
- Nhóm macrolid và lincosamid
- Nhóm quinolon
- Nhóm 5- nitro- imidazol
- Nhóm sulfonamid và co-trimoxazol

## **II. Các kháng sinh tác dụng trên thành/vách của vi khuẩn**

### **2.1. Nhóm $\beta$ lactam**

- Cơ chế tác dụng:

Về cấu trúc đều có vòng  $\beta$  lactam. Về cơ chế đều gắn với transpeptidase (hay PBP: Penicilin Binding Protein), enzym xúc tác cho sự nối peptidoglycan để tạo vách vi khuẩn. Vách vi khuẩn là bộ phận rất quan trọng để đảm bảo sự tồn tại và phát triển. Thành phần đảm bảo cho tính bền vững cơ học của vách là mạng lưới peptidoglycan, gồm các chuỗi glycan nối chéo với nhau bằng chuỗi peptid. Khoảng 30 enzym của vi khuẩn tham gia tổng hợp peptidoglycan, trong đó có transpeptidase (hay PBP). Các  $\beta$  lactam và kháng sinh loại glycopeptid (như

vancomycin) tạo phức bền vững với transpeptidase, ức chế tạo vách vi khuẩn, làm ly giải hoặc biến dạng vi khuẩn. Vách vi khuẩn gram (+) có mạng lưới peptidoglycan dày từ 50- 100 phân tử, lại ở ngay bề mặt tế bào nên dễ bị tấn công. Còn ở vi khuẩn gram (-) vách chỉ dày 1- 2 phân tử nhưng lại được che phủ ở lớp ngoài cùng một vỏ bọc lipopolysaccharid như 1 hàng rào không thấm kháng sinh, muốn có tác dụng, kháng sinh phải khuếch tán được qua ống dẫn (pores) của màng ngoài như amoxicilin, một số cephalosporin.

Do vách tế bào của động vật đa bào có cấu trúc khác vách vi khuẩn nên không chịu tác động của  $\beta$  lactam (thuốc hầu như không độc). Tuy nhiên vòng  $\beta$  lactam rất dễ gây dị ứng.

Các kháng sinh  $\beta$  lactam được chia thành 4 nhóm dựa theo cấu trúc hóa học

- Các penam: vòng A có 5 cạnh bão hòa, các penicilin và các chất ức chế  $\beta$  lactamase.
- Các cephem: vòng A có 6 cạnh không bão hòa, gồm các cephalosporin.
- Các penem: vòng A có 5 cạnh không bão hòa, gồm các imipenem, ertapenem, meropenem và doripenem.
- Các monobactam: không có vòng A, là kháng sinh có thể tổng hợp như aztreonam.

### **2.1.1. Các penicilin**

Từ nấm *Penicillium notatum* hay *P.chrysogenum*. Sau nghiên cứu của Florey và Chain được dùng vào điều trị từ 1941, mở ra kỷ nguyên kháng sinh với penicilin G. Penicilin được chia thành các nhóm sau:

#### **1. Penicilin G**

Là nhóm thuốc tiêu biểu, được tìm ra đầu tiên.

\* *Nguồn gốc và đặc tính lý hóa:* Trong sản xuất công nghiệp, lấy từ *Penicillium notatum*, 1 mL môi trường nuôi cấy cho 300 UI; 1 đơn vị quốc tế (UI)= 0,6  $\mu$ g Na benzylpenicilin hay 1.000.000 UI = 0,6g. Penicilin G là dạng bột trắng, vững bền ở

nhiệt độ thường, nhưng ở dung dịch nước, phải bảo quản lạnh và chỉ vững bền ở pH 6- 6,5, mất tác dụng nhanh ở pH < 5 và > 7,5

\* *Phổ kháng khuẩn*

- Cầu khuẩn Gr (+); liên cầu (nhất là loại  $\beta$  tan huyết), phé cầu và tụ cầu không sản xuất penicilinase.

- Cầu khuẩn Gr (-): lậu cầu, màng não cầu

- Trực khuẩn Gr (+) ái khí (than, *subtilis*, bạch hầu) và yếm khí (*Clostridium* hoại thư sinh hơi)

- Xoắn khuẩn, đặc biệt là xoắn khuẩn giang mai (*Treponema pallidum*)

\* *Dược động học*

- Hấp thu: bị dịch vị phá hủy nên không uống được. Tiêm bắp, nồng độ tối đa đạt được sau 15- 30 phút, nhưng giảm nhanh (cần tiêm 4h/ lần). Tiêm bắp 500.000 UI, đạt đỉnh huyết thanh 10 UI/ mL.

- Phân phối: gắn vào protein huyết tương 40- 60%. Khó thấm vào xương và não. Khi màng não viêm, nồng độ trong dịch não tủy bằng 1/ 10 huyết tương. Trên người bình thường, t/2 là khoảng 30 - 60 phút.

- Thải trừ: chủ yếu qua thận dưới dạng không hoạt tính 60- 70%, phần còn lại vẫn còn hoạt tính. Trong giờ đầu, 60- 90% thải trừ qua nước tiểu, trong đó 90% qua bài xuất ở ống thận (một số acid hữu cơ như probenecid ức chế quá trình này, làm chậm thải trừ penicilin).

\* *Độc tính*

Penicilin rất ít độc, nhưng so với thuốc khác, tỷ lệ gây dị ứng khá cao (1- 10%), từ phản ứng rất nhẹ đến tử vong do choáng phản vệ. Có dị ứng chéo với mọi  $\beta$  lactam. Vì vậy, luôn phải thử test nội bì khi tiêm lần đầu.

\* *Chế phẩm, liều lượng*

- *Penicilin G* lọ bột, pha dùng ngay. Liều lượng tùy theo tình trạng nhiễm khuẩn, chỉ số điều trị rộng hay phạm vi an toàn rộng nên có thể dùng từ 1 triệu đến 50



triệu UI/ 24h chia 4 lần, tiêm bắp hoặc truyền tĩnh mạch (pH dịch truyền 6- 7). Trẻ em trung bình cho 100.000 UI/ kg/ 24 h

\* *Penicilin có phổ G, tác dụng kéo dài*: kết hợp với các muối ít tan và chậm hấp thu sẽ kéo dài được tác dụng của penicilin G (bào chế ở dạng hỗn dịch nên chỉ dùng đường IM):

. *Bipenicilin* (natri benzylpenicilinat + procain benzylpenicilinat): mỗi ngày tiêm 1 lần, không dùng cho trẻ em.

. *Extenciline* (benzathin penicilin): tiêm bắp 1 lần, tác dụng kéo dài 1- 4 tuần. Dùng điều trị lậu, giang mai và dự phòng thấp khớp cấp tái nhiễm. Lọ 600.000, 1.200.000 và 2.400.000 UI

## **2. Penicilin có phổ G, uống được (V)**

*Penicilin V* (Oracilin, Oспен): không bị dịch vị phá hủy, hấp thu ở tá tràng, nhưng phải dùng liều gấp đôi penicilin G mới đạt được nồng độ huyết thanh tương tự. Cách 6h/ lần.

## **3. Penicilin kháng penicilinase: (M)**

Là penicilin bán tổng hợp, phổ kháng khuẩn và thời gian tác dụng tương tự penicilin G, nhưng cường độ tác dụng thì yếu hơn. Tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 2- 8 g/ 24h chia làm 4 lần. Methicilin hiện nay không được dùng nữa vì gây độc thận.

Một số thuốc khác vững bền với dịch vị, uống được: *oxacilin* (Bristopen), *cloxacilin* (Orbenin): uống 2- 8g một ngày chia làm 4 lần

Chỉ định tốt trong nhiễm tụ cầu sản xuất penicilinase (tụ cầu vàng)

ADR: có thể gặp viêm thận kẽ, ức chế tủy xương ở liều cao

**4. Penicilin có phổ rộng (A):** ampicilin, amoxicilin. Ngoài ra tiền chất của ampicilin như: bacampicilin, pivampicilin. Hạn chế sử dụng tiền chất vì thuowongf không ổn định về dược động học.

Là penicilin bán tổng hợp, amino- benzyl penicilin có một số đặc điểm:

- Trên các khuẩn Gr (+) tác dụng như penicilin G, nhưng có thêm tác dụng trên một số khuẩn gram (-): *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus*, *Hemophilus influenzae*

- Bị penicilinase phá huỷ

- Không bị dịch vị phá huỷ, uống được nhưng hấp thu không hoàn toàn (khoảng 40%). Hiện có nhiều thuốc trong nhóm này có tỷ lệ hấp thu qua đường uống cao (như amoxicilin tới 90%) vì vậy, không nên dùng ampicilin đường uống.

- Liều lượng: amoxicilin (Clamoxyl, Oramox)

Uống: 2- 4 g/ ngày. Trẻ em 50 mg/ kg/ ngày. Chia 4 lần. Sinh khả dụng đường uống cao hơn hẳn ampicilin nhưng đường tiêm lại có nhược điểm so với ampicilin do khả năng qua dịch não tủy, tới mô nhiễm khuẩn kém, vì vậy, không nên dùng amoxicilin hoặc phối hợp amoxicilin và acid clavulanic đường tiêm.

- Chỉ định chính: viêm màng não mủ, thương hàn, nhiễm khuẩn đường mật, tiết niệu, nhiễm khuẩn sơ sinh.

### **5. Các penicilin kháng trực khuẩn mủ xanh: carboxypenicilin và ureidopenicilin.**

Là nhóm kháng sinh quan trọng được dùng điều trị các nhiễm khuẩn nặng do trực khuẩn gram (-) như trực khuẩn mủ xanh, *Proteus*, *Enterobacter*, vi khuẩn kháng penicilin và ampicilin. Thường là nhiễm khuẩn mắc phải tại bệnh viện, nhiễm khuẩn sau bông, nhiễm khuẩn tiết niệu, viêm phổi.

Các kháng sinh này đều là bán tổng hợp và vẫn bị penicilinase phá huỷ.

- Carbenicilin, ticarcilin: uống 2- 20g/ ngày.

- Ureidopenicilin:

. Mezlocilin: 5- 15g/ ngày. Tiêm bắp, truyền tĩnh mạch.

. Piperacilin: 4- 18g/ ngày. Tiêm bắp, truyền tĩnh mạch.

### 2.1.2. Các cephalosporin

Được chiết xuất từ nấm cephalosporin hoặc bán tổng hợp, đều là dẫn xuất của acid amino- 7- cephalosporanic, có mang vòng  $\beta$  lactam. Dựa vào 3 đặc điểm: phổ tác dụng kháng khuẩn, khả năng qua hàng rào máu não, sự bền vững với enzym  $\beta$  lactamase chia thành 5 "thế hệ"

#### 2.1.2.1. Cephalosporin thế hệ 1:

Có phổ kháng khuẩn gần với methicilin và penicilin A. Tác dụng tốt trên các vi khuẩn gram (+) như cầu khuẩn và trực khuẩn gram (+), kháng được penicilinase của tụ cầu.

Có tác dụng trên một số trực khuẩn gram (-), trong đó có các trực khuẩn đường ruột như *Salmonella*, *Shigella*. Bị cephalosporinase ( $\beta$  lactamase) phá hủy.

Chỉ định chính: sốt nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn huyết do tụ cầu, nhiễm khuẩn kháng penicilin.

Các chế phẩm dùng theo đường tiêm (bắp hoặc tĩnh mạch) có: cefalotin (Keflin), cefazolin (Kefzol), liều 2- 8g/ ngày

Theo đường uống có cephalexin (Keforal), cephadroxil, liều 2g/ngày.

#### 2.1.2.2. Cephalosporin thế hệ 2:

Hoạt tính kháng khuẩn trên gram (-) đã tăng, nhưng còn kém thế hệ 3. Kháng được cephalosporinase. Hầu hết kháng sinh không qua được hàng rào máu não trừ cefuroxim. Sự dung nạp thuốc cũng tốt hơn thế hệ 1.

Chế phẩm tiêm: cefamandole (Kefandol), cefuroxim (Curoxim), cefocitin, cefotetan liều 3- 6 g/ ngày.

Chế phẩm uống: cefuroxim acetyl (Zinnat) 250 mg  $\times$  2 lần/ ngày. Các chế phẩm đường uống khác: cefaclor, cefprozil, cefpodoxim.

#### 2.1.2.3. Cephalosporin thế hệ 3

Tác dụng trên cầu khuẩn gram (+) kém thế hệ 1, nhưng tác dụng mạnh trên hầu hết các khuẩn gram (-), nhất là trực khuẩn đường ruột, bền vững với  $\beta$  lactamase, qua hàng rào máu não trừ cefoperazon.

- Dạng tiêm: cefotaxim (Claforan), ceftizoxim (Cefizox), ceftriaxon (Rocephin), ceftazidim, cefoperazon liều từ 1 đến 6g/ngày, chia 3- 4 lần tiêm.
- Dạng uống: cefixim, cefdinir/cepodoxim, ceftibuten

#### 2.1.2.4. Cephalosporin thế hệ 4.

Phổ kháng khuẩn rộng và vững bền với  $\beta$  lactamase hơn thế hệ 3, đặc biệt dùng chỉ định trong nhiễm trực khuẩn gram (-) hiếu khí đã kháng với thế hệ 3.

Chế phẩm: cefpirom, cefepim, IV 2g mỗi 12 giờ.

#### 2.1.2.5. Cephalosporin thế hệ 5.

Có hoạt tính với MRSA, *Enterococci*. Trị nhiễm trùng da và mô mềm có biến chứng. Hiệu lực tương đương vancomycin + ceftazidim.

Dạng tiêm: ceftobiprol, ceftazolin 600 mg, IV mỗi 12 giờ.

#### 2.1.3. Các chất ức chế $\beta$ lactamase (cấu trúc penam)

Là những chất có tác dụng kháng sinh yếu, nhưng gắn không hồi phục với  $\beta$  lactamase và có ái lực với  $\beta$  lactam, cho nên khi phối hợp với kháng sinh nhóm  $\beta$  lactam sẽ làm vững bền và tăng cường hoạt tính kháng khuẩn của kháng sinh này. Riêng sulbactam có hoạt tính với nhiều dòng *Acinetobacter baumannii*. Hiện có các chế phẩm sau:

<b>Chất ức chế <math>\beta</math> lactamase</b>	<b>Kháng sinh phối hợp</b>	<b>Biệt dược</b>
Acid clavulinic	Amoxicilin	- Augmentin: viên nén 250, 500mg, lọ 500mg, 1g tiêm tĩnh

Acid clavulanic	Ticarcilin	mạch - Timentin ống tiêm 3,1g, liều dùng 3,1g IV mỗi 4-6 giờ.
Sulbactam	Ampicilin	Unasyn: viên nén 220 mg ống tiêm 500- 1000 mg
Sulbactam	Cefoperazon	Sulperazon lọ 1g, liều 1-2g IV mỗi 6-12 giờ.
Tazobactam	Piperacilin	Zosyn ống tiêm 3,375g, liều dùng 1 ống IV mỗi 6 giờ.

#### 2.1.4. Các penem

Thuộc nhóm carbapenem, gồm 4 chất: imipenem, ertapenem, meropenem và doripenem.

Phổ kháng khuẩn rất rộng, gồm các khuẩn ái khí và kỵ khí: liên cầu, tụ cầu (kể cả chủng tiết penicilinase), MRSA (methicilin resistant *S. aureus*), cầu khuẩn ruột (*Enterococci*), *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, kể cả các loài ESBL (extended spectrum  $\beta$  lactamase).

Được dùng trong nhiễm khuẩn nặng đường sinh dục- tiết niệu, đường hô hấp dưới, mô mềm, xương- khớp, nhiễm khuẩn bệnh viện.

Không hấp thu qua đường uống. Chỉ tiêm tĩnh mạch liều 1- 2g/ ngày.

- Imipenem: bị mất hoạt tính bởi enzym dihydropeptidase ở ống thận nên phải phối hợp với chất ức chế dihydropeptidase là cilastatin theo tỷ lệ 1:1 để làm kéo dài t/2 của imipenem và ngăn cản chất chuyển hóa gây độc thận. Liều dùng 0,5 -1g, IV mỗi 6-8 giờ.

-Ertapenem: phổ kháng khuẩn như imipenem, bền vững với dihydropeptidase nhưng tác dụng kháng khuẩn kém hơn imipenem trên một số vi khuẩn như *Pseudomonas* và *Acinetobacter*. Liều dùng 1g IV mỗi 24 giờ.

-Meropenem: phổ kháng khuẩn như imipenem, bền vững với dihydropeptidase. Ưu điểm hơn imipenem là ít gây động kinh hơn. Vì vậy nên dùng meropenem trị viêm màng não. Liều dùng 0,5-1g, IV mỗi 8 giờ.

Doripenem: ít gây kháng thuốc và ít gây động kinh nhất nhưng đắt tiền.

Phổ kháng khuẩn tương tự imipenem và meropenem. Chỉ định được phê duyệt 2007 theo FDA là trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu biến chứng và ổ bụng. Liều dùng 0,5g IV, mỗi 8 giờ.

### **2.1.5. Monobactam: aztreonam**

Do có cấu trúc một vòng (monobactam) tác động chủ yếu trên các vi khuẩn gram (-). Kém tác dụng trên khuẩn gram (+) và kỵ khí. Tương tự cephalosporin thế hệ 3 thuốc kháng với hầu hết  $\beta$  lactamase của vi khuẩn. Phổ tác dụng rất giống với AG nhưng ít gây độc thận và tai hơn.

Không tác dụng theo đường uống. Dung nạp tốt, có thể dùng cho bệnh nhân dị ứng với penicilin hoặc cephalosporin (trừ ceftazidim). Tiêm bắp 1- 4 g/ ngày. Trường hợp nặng, tiêm tĩnh mạch 2g, cách 6- 8 giờ/ lần.

### **2.2. Thuốc ức chế tổng hợp vách vi khuẩn khác: glycopeptid**

***Vancomycin, daptomycin, ramoplanin, teicoplanin***

- **Vancomycin:** Kháng sinh có nguồn gốc từ *Streptococcus orientalis*.

*Cơ chế tác dụng:* ức chế transglycosylase nên ngăn cản kéo dài và tạo lưới peptidoglycan. Vi khuẩn không tạo được vách nên bị ly giải. Vancomycin là kháng sinh diệt khuẩn.

*Tác dụng:* chỉ diệt khuẩn gram (+): phần lớn các tụ cầu gây bệnh, kể cả tụ cầu tiết  $\beta$  lactamase và kháng methicilin. Hiệp đồng với gentamicin và streptomycin trên *Enterococcus*. Đã có đề kháng thuốc, vi khuẩn còn nhạy cảm nếu  $MIC \leq 4\mu\text{g/ml}$ .

*Động học:* được hấp thu rất ít qua đường tiêu hóa nên chỉ được dùng điều trị viêm ruột kết giả mạc cùng với tetracyclin, clindamycin. Đường dùng: tiêm truyền tĩnh

mạch chậm, gắn với protein huyết tương khoảng 55%, thấm vào dịch não tủy 7-30% nếu có viêm màng não, trên 90% thải qua lọc cầu thận (khi có viêm thận phải giảm liều). Thời gian bán thải khoảng 6h.

*Chỉ định chính:* viêm màng trong tim do tụ cầu kháng methicilin, cho bệnh nhân có dị ứng penicilin. Liều lượng 1g × 2 lần/ ngày. Hoặc 30mg/kg mỗi 12 giờ.

Nồng độ đáy mục tiêu: 10 µg/ml, trong các nhiễm khuẩn nghiêm trọng nồng độ đáy mục tiêu là 10-15 µg/ml.

*Tác dụng không mong muốn:* chỉ khoảng 10% và nhẹ. Thường gặp là kích ứng viêm tĩnh mạch tại chỗ tiêm truyền, rét run, sốt, độc với dây VIII. Tốc độ truyền nên giữ từ 5- 15 µg/ mL (dưới 60 µg/ mL) thì tránh được tác dụng phụ. Tiêm truyền nhanh gây trạng thái giống sốc: chóng mặt, giảm huyết áp, ban đỏ, ngứa...do vancomycin tác động lên dưỡng bào làm giải phóng histamin.

*Chế phẩm dạng tiêm truyền:* Vancomycin (Vancocin, Vancoled): lọ bột đông khô để pha dịch tiêm truyền 500 mg và 1,0g.

*Chế phẩm dạng uống:* dùng trị viêm ruột giả mạc do *Clostridium difficile* khi không đáp ứng với metronidazol. Viên nang: 125, 250 mg.

-**Daptomycin:** chất tương tự vancomycin, dùng để chống các vi khuẩn Gram (+) kháng vancomycin. Tác dụng diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ.

*Chỉ định:* trị nhiễm trùng da và cấu trúc da do MSSA, MRSA, và các Gram (+) khác đã kháng vancomycin. Ngoài ra: nhiễm trùng huyết, viêm nội tâm mạc.

Tác dụng không mong muốn: rối loạn dạ dày ruột, phản ứng tại chỗ tiêm, tăng transaminase và CK. Liều dùng 6mg/kg IV mỗi 24 giờ.

- **Ramoplanin:** phổ tác dụng tương tự vancomycin nhưng mạnh hơn, đang được thử nghiệm để điều trị nhiễm khuẩn da.

- **Teicoplanin:** cơ chế tác dụng, phổ kháng khuẩn, độc tính giống vancomycin. Những vi khuẩn có MIC ≤ 8µg/ml được coi là nhạy cảm. Là kháng sinh thay thế vancomycin trong các nhiễm khuẩn nặng như viêm màng trong tim, viêm xương

tủy, viêm màng bụng. Dạng uống của teicoplanin để thay thế vancomycin và metronidazol trong viêm ruột kết.

### **2.3. Kháng sinh nhóm polypeptid: bacitracin**

Là hỗn hợp polypeptid vòng phân lập từ *Bacillus subtilis*. Phổ kháng khuẩn rộng nhưng chủ yếu trên vi khuẩn gram dương kể cả tụ cầu kháng  $\beta$  lactam.

Thuốc nhiều độc tính trên thận khi dùng đường toàn thân nên chỉ dùng tại chỗ: ngâm, bôi ngoài da, nhỏ mắt, bơm vào khớp, uống không hấp thu để trị tiêu chảy do *Clostridium*.

### **2.4. Fosfomycin:**

Kháng sinh diệt khuẩn đường uống, tác dụng trên tổng hợp thành/vách của vi khuẩn. Chủ yếu dùng trong nhiễm trùng đường tiết niệu không biến chứng. Không dùng trị nhiễm khuẩn hệ thống. Liều dùng 3 gam pha trong nước lạnh uống 1 lần duy nhất.

### **2.5. Cycloserin:**

- Thuốc có nhiều độc tính trên thần kinh nặng: nhức đầu, run, cơn tâm thần cấp, co giật. Dùng điều trị nhiễm trùng nước tiểu (khi không có các thuốc khác), hoặc điều trị lao tái phát kháng thuốc.

## **III. Kháng sinh tác động màng vi khuẩn: polymycin**

Polymycin B và polymycin E

- *Phổ kháng khuẩn:* hẹp, chủ yếu trị vi khuẩn gram (-) như *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *E. coli*.... Hầu hết các vi khuẩn Gr (+) kháng tự nhiên.

- *Lịch sử dùng thuốc:* Thuốc này nhiều độc tính nghiêm trọng, nên năm 1959 được đưa vào sử dụng nhiễm vi khuẩn Gram âm nhưng ngay sau đó được thay thế bằng nhóm aminoglycosid. Dạng khí dung hạn chế ADR trên thận nhưng sau khi chuyển



hóa gây độc nhu mô phổi có thể gây tử vong (nhất là những dạng pha thành dung dịch sẵn). Vì vậy, thuốc dùng ở dạng khí dung phải dùng ngay sau khi pha chế.

Gần đây được dùng đường toàn thân (tiêm tĩnh mạch) để điều trị nhiễm khuẩn đa kháng thuốc đặc biệt do *Pseudomonas* và *Acinetobacter* gây bệnh tại phổi.

+ Tác dụng không mong muốn chủ yếu trên thận gây viêm thận và hoại tử ống thận (8-58%), độc thần kinh, quá mẫn. Thường xảy ra sau 4-5 ngày dùng thuốc.

**Colistin** (polymyxin E) là một kháng sinh polymyxin được chiết tách từ một số chủng *Bacillus polymyxa colistinus*. Colistin có phổ tác dụng chống lại hầu hết các trực khuẩn Gram âm. Colistin là kháng sinh tìm ra từ thập niên 50 nhưng ngay sau đó bị lãng quên do độc tính trên thận: chủ yếu là hoại tử ống thận, viêm ống thận kẽ. Thuốc tác động lên các vi khuẩn gram âm đa kháng như *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacteriaceae* và *Acinetobacter*. Có hai dạng: colistin sulfat và natri colistimethat (colistin natri methanesulfonat, colistin sulfomethate natri). Trong đó colistin sulfat là cation; natri colistimethat là anion. Colistin sulfat rất ổn định trong khi natri colistimethate là dễ dàng bị thủy phân.

- Natri colistimethat dùng tiêm tĩnh mạch để điều trị nhiễm khuẩn *Pseudomonas aeruginosa* trong bệnh xơ nang. Gần đây để điều trị các nhiễm khuẩn nghiêm trọng do *Acinetobacter* đa kháng thuốc. Natri colistimethat còn được tiêm trong vỏ để điều trị viêm màng não do *Acinetobacter baumannii* và *Pseudomonas aeruginosa*. Đặc biệt thuốc còn tác dụng với các chủng *Acinetobacter baumannii* đã kháng với carbapenem.
- Colistin sulfat có thể được sử dụng tiêm tĩnh mạch để điều trị nhiễm khuẩn gram âm toàn thân. Thuốc dùng điều trị tại chỗ dưới dạng thuốc uống, kem bôi, bột, thuốc đặt.

Natri colistimethat dạng khí dung (Promixin; Colomycin) được sử dụng để điều trị nhiễm khuẩn phổi, đặc biệt là ở bệnh xơ nang. Người lớn liều 1-2.000.000 đơn vị tương đương 80-160 mg natri colistimethat khí dung hai lần mỗi ngày.

#### **IV. Kháng sinh tác động lên quá trình tổng hợp acid folic**

##### ***4.1. Sulfamid kìm khuẩn***

Năm 1935 Domagk đã phát hiện ra tính kháng khuẩn của một phẩm nhuộm là sulfamidochrysoidin (Prontosil), từ đó mở ra kỷ nguyên của các thuốc chống nhiễm khuẩn trước khi có penicilin.

##### ***Nguồn gốc và tính chất***

Sulfamid đều là các chất tổng hợp, dẫn xuất của sulfanilamid do thay thế nhóm -NH<sub>2</sub> hoặc nhóm -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>. Là bột trắng, rất ít tan trong nước, dễ tan hơn trong huyết thanh và mật.

##### ***Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn***

PABA (para amino benzoic acid) là nguồn nguyên liệu cần thiết cho vi khuẩn tổng hợp acid folic để phát triển. Do có cấu trúc hóa học gần giống với PABA nên sulfamid đã tranh chấp với PABA ngăn cản quá trình tổng hợp acid folic của vi khuẩn.

Ngoài ra, sulfamid còn ức chế dihydrofolat synthetase, một enzym tham gia tổng hợp acid folic. Vì vậy sulfamid là chất kìm khuẩn. Tế bào động vật có vú và vi khuẩn nào có thể sử dụng trực tiếp acid folic từ môi trường thì đều không chịu ảnh hưởng của sulfamid.

Về mặt lý thuyết, phổ kháng khuẩn của sulfamid rất rộng, gồm hầu hết các cầu khuẩn, trực khuẩn gram (+) và (-). Nhưng hiện nay, tỷ lệ kháng thuốc và kháng chéo giữa các sulfamid đang rất cao nên đã hạn chế việc sử dụng sulfamid rất nhiều. Vi khuẩn kháng thuốc bằng cách tăng tổng hợp PABA hoặc giảm tính thấm với sulfamid.

### ***Dược động học***

- Các sulfamid được hấp thu nhanh qua dạ dày và ruột (trừ loại sulfaguanidin), 70-80% liều uống vào được máu, gắn với protein huyết tương 40- 80%, nồng độ tối đa đạt được sau 2- 4h.

- Từ máu, sulfamid khuếch tán rất dễ dàng vào các mô, vào dịch não tủy (bằng 1/2 hoặc tương đương với nồng độ trong máu), qua rau thai, gây độc.

- Các quá trình chuyển hóa chủ yếu ở gan của sulfamid gồm:

. Acetyl hóa, từ 10- 50% tùy loại. Các sản phẩm acetyl hóa rất ít tan, dễ gây tai biến khi thải trừ qua thận. Các sulfamid mới có tỷ lệ acetyl hóa thấp (6-16%) và sản phẩm acetyl hóa lại dễ tan.

. Liên hợp với acid glucuronic (sulfadimethoxin), rất dễ tan

. Oxy hóa

Thải trừ: chủ yếu qua thận (lọc qua cầu thận và bài xuất qua ống thận). Dẫn xuất acetyl hóa (25- 60% trong nước tiểu) không tan, tạo tinh thể có thể gây đái máu hoặc vô niệu. Vì vậy, cần uống nhiều nước (1g/ 0,5 lít).

### ***Độc tính***

- Tiêu hóa: buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

- Thận: do sulfamid ít tan và các dẫn xuất acetyl hóa kết tủa trong ống thận gây cơn đau bụng thận, đái máu, vô niệu (điều trị, dự phòng bằng uống nhiều nước và base hóa nước tiểu). Viêm ống kẽ thận do dị ứng.

- Ngoài da: các biểu hiện dị ứng từ nhẹ đến rất nặng như hội chứng Stevens-Johnson, hội chứng Lyell. Thường gặp với loại sulfamid chậm.

- Máu: thiếu máu tan máu (do thiếu G<sub>6</sub>PD), giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, mất bạch cầu hạt, suy tủy.

- Gan: tranh chấp với bilirubin để gắn vào protein huyết tương, dễ gây vàng da, độc. Không dùng cho phụ nữ có thai và trẻ em mới đẻ.

Không dùng cho người suy gan, suy thận, thiếu G<sub>6</sub>PD, địa tạng dị ứng.

### ***Chế phẩm cách dùng***

Do có nhiều độc tính và đã có kháng sinh thay thế, sulfamid ngày càng ít dùng một mình. Thường phối hợp sulfamethoxazol với trimethoprim. Hiện còn được *chỉ định* trong các trường hợp sau:

- Dùng bôi tại chỗ: Bạc sulfadiazin (Silvaden): 10mg/ g kem bôi da, dạng xịt cho các vết bỏng.
- Dạng nhỏ mắt: do tan trong nước và tác dụng ở pH trung tính: sulfacetamid

### **4.2. Phối hợp sulfamid và trimethoprim**

#### ***Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn***

Sulfamid và trimethoprim tác dụng lên 2 quá trình trong quá trình tổng hợp acid folic. Hai thuốc ức chế tranh chấp với 2 enzym của vi khuẩn ở 2 khâu của quá trình tổng hợp nên có tác dụng hiệp đồng mạnh hơn 20- 100 lần so với dùng sulfamid một mình.

Trimethoprim là một chất hóa học tổng hợp có tác dụng ức chế dihydrofolat reductase của vi khuẩn 50.000- 100.000 lần mạnh hơn trên người, và ức chế trên enzym của ký sinh trùng sốt rét 2000 lần mạnh hơn người.

Phổ kháng khuẩn rộng và chủng kháng lại ít hơn so với sulfamid. Co-trimoxazol có tác dụng diệt khuẩn trên một số chủng. Không tác dụng trên *Pseudomonas*, *S.perfringens* và các xoắn khuẩn.

#### ***Dược động học***

Tỷ lệ lý tưởng cho hiệp đồng tác dụng của nồng độ thuốc trong máu của sulfamethoxazol (SMZ): trimethoprim (TMP) là 20: 1. Vì TMP hấp thu nhanh hơn SMZ (pic huyết thanh là 2 và 4h) và  $t_{1/2} \approx 10h$ , cho nên nếu tỷ lệ SMZ: TMP trong viên thuốc là 5: 1 (400 mg sulfamethoxazol + 80 mg trimethoprim), sau khi uống, nồng độ trong máu sẽ đạt được tỷ lệ 20: 1. Cả 2 thuốc được hấp thu qua đường uống, phân phối tốt vào các mô (dịch não tủy, mật, tuyến tiền liệt). Thải trừ chủ yếu qua nước tiểu với nồng độ còn hoạt tính.

### ***Độc tính và chống chỉ định***

Thuốc phối hợp này có tất cả các độc tính của sulfamid. Ngoài ra, trên những người thiếu folat, TMP có thể gây thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ, tỷ lệ bị ban cũng cao hơn. Không dùng cho phụ nữ có thai và trẻ em sơ sinh.

### ***Chế phẩm và cách dùng***

Thuốc kết hợp được chỉ định chính trong nhiễm khuẩn tiết niệu, tai- mũi- họng, đường hô hấp, đường tiêu hóa (thương hàn, tả), bệnh hoa liễu (*Clamidia*)

- Phối hợp: trimethoprim + sulfamethoxazol:

. Viên bactrim, co-trimoxazol, gồm trimethoprim (40, 80 hoặc 160 mg) và sulfamethoxazol (200, 400 hoặc 800 mg).

. Dịch tiêm truyền: TMP 80 mg + SMZ 400 mg trong ống 5 mL. Hoà trong 125 mL dextrose 5% truyền tĩnh mạch trong 60- 90 phút.

## **V. Kháng sinh tác động lên sự nhân lên của ADN:**

### **5.1. Nhóm Quinolon**

#### ***Nguồn gốc và tính chất lý hóa***

Là kháng sinh hoàn toàn tổng hợp. Loại kinh điển có acid nalidixic (1963) là tiêu biểu. Loại mới, do gắn thêm fluor vào vị trí 6, gọi là 6- fluoroquinolon (pefloxacin 1985) có phổ kháng khuẩn rộng hơn, uống được. Tất cả đều là các acid yếu, cần tránh ánh sáng.

#### ***Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn***

Các quinolon đều ức chế ADN gyrase, là enzym mở vòng xoắn ADN, giúp cho sự sao chép và phiên mã, vì vậy ngăn cản sự tổng hợp ADN của vi khuẩn. Ngoài ra còn tác dụng cả trên ARN<sub>m</sub> nên ức chế tổng hợp protein vi khuẩn. Các quinolon đều là kháng sinh diệt khuẩn.

Acid nalidixic (còn gọi là quinolon thế hệ 1) chỉ ức chế ADN gyrase nên chỉ có tác dụng diệt khuẩn gram (-) đường tiết niệu và đường tiêu hóa. Không tác dụng trên trực khuẩn mũ xanh (*Pseudomonas aeruginosa*).

Các fluoroquinolon có tác dụng lên 2 enzym đích là ADN gyrase và topoisomerase IV của vi khuẩn (Drlica, 1997) nên phổ kháng khuẩn rộng hơn, hoạt tính kháng khuẩn cũng mạnh hơn từ 10- 30 lần. Các fluoroquinolon thế hệ đầu, còn gọi là quinolon thế hệ 2 (pefloxacin, norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin... 1987- 1997) có khác nhau tương đối về tác động trên gyrase và topoisomerase IV: trên vi khuẩn gram (-), hiệu lực kháng AND gyrase mạnh hơn; còn trên vi khuẩn gram (+), lại có hiệu lực kháng topoisomerrase IV mạnh hơn. Các fluoroquinolon thế hệ mới còn gọi là quinolon thế hệ 3 (levofloxacin, trovafloxacin, gemifloxacin, moxifloxacin có tác động cân bằng trên cả 2 enzym vì vậy phổ kháng mở rộng trên gram (+), nhất là các nhiễm khuẩn đường hô hấp và vi khuẩn khó kháng thuốc hơn vì phải đột biến 2 lần trên 2 enzym đích.

Phổ kháng khuẩn của fluoroquinolon gồm: *E.coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Enterobacter*, *Neisseria*, *P.aeruginosa*, *Enterococci*, phế cầu, tụ cầu (kể cả loại kháng methicilin). Các vi khuẩn trong tế bào cũng bị ức chế với nồng độ fluoroquinolon huyết tương như *Clammydia*, *Mycoplasma*, *Brucella*, *Mycobacterium*...

### **Dược động học**

Acid nalidixic dễ hấp thu qua tiêu hóa và thải trừ nhanh qua thận, vì vậy được dùng làm kháng sinh đường tiết niệu, nhưng phần lớn bị chuyển hoá ở gan, chỉ 1/4 qua thận dưới dạng còn hoạt tính.

Các fluorquinolon có sinh khả dụng cao, tới 90% (pefloxacin), hoặc trên 95%, ít gắn vào protein huyết tương (10% với ofloxacin, 30% với pefloxacin). Rất dễ thấm vào mô và vào trong tế bào, kể cả dịch não tủy. Bị chuyển hoá ở gan chỉ một phần. Pefloxacin bị chuyển hóa thành norfloxacin vẫn còn hoạt tính và chính nó bị thải trừ qua thận 70%. Thời gian bán thải từ 4h (ciprofloxacin) đến 12h (pefloxacin). Nồng độ thuốc trong tuyến tiền liệt, thận, đại thực bào, bạch cầu hạt cao hơn trong huyết tương.

**Chỉ định** Chủ yếu điều trị các nhiễm khuẩn Gram âm toàn thân

- Nhiễm khuẩn đường tiết niệu và viêm tuyến tiền liệt, acid nalidixic, norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, tác dụng giống nhau, tương tự như trimethoprim-sulfamethoxazol.

- Bệnh lây theo đường tình dục:

. Bệnh lậu: uống liều duy nhất ofloxacin hoặc ciprofloxacin

. Nhuyễn hạ cam: 3 ngày ciprofloxacin

. Các viêm nhiễm vùng chậu hông: ofloxacin phối hợp với kháng sinh chống vi khuẩn kỵ khí (clindamycin, metronidazol)

- Nhiễm khuẩn đường tiêu hóa: do *E. coli*, *S.typhi*, viêm phúc mạc trên bệnh nhân phải làm thủng phân nhiều lần.

- Viêm đường hô hấp trên và dưới, viêm phổi mắc phải tại cộng đồng, viêm xoang: các fluoroquinolon mới như levofloxacin, trovafloxacin, moxifloxacin.

- Nhiễm khuẩn xương- khớp và mô mềm: thường do trực khuẩn gram (-) và tụ cầu vàng, liều lượng phải cao hơn cho nhiễm khuẩn tiết niệu (500- 750 mg × 2 lần/ngày) và thường phải kéo dài (7- 14 ngày, có khi phải tới 4- 6 tuần)

**Độc tính**

Khoảng 10%, từ nhẹ đến nặng: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, dị ứng ngoài da, tăng áp lực nội sọ (chóng mặt, nhức đầu, lú lẫn, co giật, ảo giác). Trên trẻ nhỏ, có acid chuyển hóa, đau và sưng khớp, đau cơ.

Bê, vỡ gân chịu lực.

Đau khớp, đau cơ. Thử nghiệm trên súc vật còn non thấy mô sụn bị huỷ hoại cho nên không dùng cho trẻ em dưới 18 tuổi, phụ nữ có mang và đang nuôi con bú.

Không dùng cho người thiếu G<sub>6</sub>PD.

**Chế phẩm và cách dùng**

*Loại quinolon kinh điển*, acid nalidixic (Negram): nhiễm khuẩn tiết niệu do trực khuẩn gram (-), trừ *Pseudomonas aeruginosa*. Uống 2g/ ngày, chia 2 lần. Đường tiêm IV chỉ được dùng trong bệnh viện khi thật cần thiết.

*Loại fluorquinolon*: dùng cho các nhiễm khuẩn bệnh viện do các chủng đa kháng kháng sinh như viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết, viêm màng não, màng tim, nhiễm khuẩn xương cần điều trị kéo dài.

Một số chế phẩm đang dùng:

*Pefloxacin* (Peflacin) : uống 800 mg/ 24h chia 2 lần

*Norfloxacin* (Noroxin): uống 800 mg/ 24h chia 2 lần

*Ofloxacin* (Oflocet) : uống 400- 800 mg/ 24h chia 2 lần

*Ciprofloxacin* (Ciflox): uống 0,5- 1,5g/ 24 h chia 2 lần

*Levofloxacin* (Levaquin): uống 500 mg

Hiện nay fluoroquinolon là thuốc kháng sinh được dùng rộng rãi vì:

- Phổ rộng
- Hấp thu qua tiêu hóa tốt, đạt nồng độ huyết tương gần với truyền tĩnh mạch.
- Phân phối rộng, cả các mô ngoài mạch
- t/2 dài, kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ nên không cần dùng nhiều lần
- Dễ dùng nên có thể điều trị ngoại trú
- Rẻ hơn so với điều trị bằng kháng sinh tiêm truyền khác.
- Tương đối ít tác dụng không mong muốn

Vì vậy đã sinh ra lạm dụng thuốc. Nên tránh dùng cho các nhiễm khuẩn thông thường. Nên dành FQ thế hệ 3 cho các nhiễm khuẩn nặng, khó trị như: *Pseudomonas aeruginosa*, tụ cầu vàng kháng methicilin, *E. coli* và khuẩn gram (-) kháng trimethoprim- sulfamethoxazol.

## **5.2. Nhóm 5- nitro- imidazol**

### ***Nguồn gốc và tính chất***



Là dẫn xuất tổng hợp, ít tan trong nước, không ion hóa ở pH sinh lý, khuếch tán nhanh qua màng sinh học. Lúc đầu (1960) dùng chống đơn bào (*Trichomonas*, amip), sau đó (1970) thấy có tác dụng kháng khuẩn kỵ khí.

### ***Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn***

Nitro- imidazol có độc tính chọn lọc trên các vi khuẩn kỵ khí và cả các tế bào trong tình trạng thiếu oxy. Trong các vi khuẩn này, nhóm nitro của thuốc bị khử bởi các protein vận chuyển electron đặc biệt của vi khuẩn, tạo ra các sản phẩm độc, diệt được vi khuẩn, làm thay đổi cấu trúc của ADN.

Phổ kháng khuẩn: mọi cầu khuẩn kỵ khí, trực khuẩn kỵ khí gram (-), trực khuẩn kỵ khí gram (+) tạo được bào tử. Loại trực khuẩn kỵ khí gram (+) không tạo được bào tử thường kháng được thuốc (*Propionibacterium*).

### ***Dược động học***

Hấp thu nhanh qua tiêu hóa, ít gắn vào protein huyết tương, thấm được vào mọi mô, kể cả màng não, t/2 từ 9h (metronidazol) đến 14h (ornidazol). Thải trừ qua nước tiểu phần lớn dưới dạng còn hoạt tính, làm nước tiểu có thể bị xẫm màu.

### ***Độc tính***

Buồn nôn, miệng có vị kim loại, sần da, rối loạn thần kinh, giảm bạch cầu, hạ huyết áp.

### ***Chế phẩm, cách dùng:***

Thường được dùng trong viêm màng trong tim, apxe não, dự phòng nhiễm khuẩn sau phẫu thuật vùng bụng- hố chậu, nhiễm khuẩn răng miệng: phối hợp với spiramycin; nhiễm HP trong viêm loét dạ dày tá tràng: thường phối hợp với clarithromycin...

Có tác dụng hiệp đồng với kháng sinh nhóm  $\beta$  lactam và aminoglycosid.

Metronidazol (Flagyl), ornidazol, tinidazol (Tiberal), secnidazol và nimodazol: uống 1,5g hoặc 30- 40 mg/ kg/ 24h. Trong đó metronidazol có hiệu lực trên vi khuẩn kỵ khí mạnh nhất.

### 5.3. Nitrofurantoin

Đây là tiền thuốc vì vào cơ thể bị khử 5 nitro thành anion nitro, sau đó thành gốc tự do gây độc ADN của vi khuẩn.

Vi khuẩn ít kháng thuốc, các enzym của vi khuẩn khử nitrofurantoin nhanh hơn các tế bào động vật có vú nên thuốc ít độc tính.

Hoạt tính kháng khuẩn tăng lên khi pH nước tiểu  $\leq 5,5$ . Do không ổn định trong máu nên thường không dùng cho các nhiễm khuẩn toàn thân.

Chủ yếu dùng để trị nhiễm trùng đường tiết niệu, hoặc bôi ngoài da trong nhiễm trùng do bỏng và ghép da.

## VI. Kháng sinh tác động lên quá trình tổng hợp protein:

### 6.1. Nhóm aminosid hay aminoglycosid (AG)

Đều lấy từ nấm, cấu trúc hóa học đều mang đường (ose) và có chức amin nên có tên aminosid. Một số là bán tổng hợp.

*Đặc tính chung của nhóm AG:*

- Là cation mang điện tích dương và trọng lượng phân tử cao nên hầu như không hấp thu qua đường tiêu hóa.
- Cùng một cơ chế tác dụng, là kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ: chế độ dùng 1 lần/24 giờ có hiệu quả hơn, đồng thời ít ADR hơn chế độ đa liều.
- Phổ kháng khuẩn hẹp. Dùng chủ yếu để chống vi khuẩn hiếu khí gram (-).
- Độc tính chọn lọc với dây thần kinh VIII và với thận (tăng creatinin máu, protein niệu. Thường phục hồi).

Thuốc tiêu biểu trong nhóm này là streptomycin. Ngoài ra còn: kanamycin, amikacin, gentamycin, tobramycin, netilmicin, neomycin và spectinomycin.

*Cơ chế tác dụng của AG:*

- Sau khi nhập vào vi khuẩn, AG gắn vào tiểu phần 30 s của ribosom, làm vi khuẩn đọc sai mã thông tin ARN<sub>m</sub>, tổng hợp protein bị gián đoạn.

- Các AG là các cation mang điện tích dương nên gắn vào điện tích âm ở màng vi khuẩn làm rối loạn màng này. Điều này giải thích tác dụng diệt khuẩn phụ thuộc vào nồng độ của các AG.

- AG có tác dụng sau kháng sinh (PAE: post antibiotic effect) AG có tác dụng tiếp tục ức chế sự phát triển vi khuẩn ngay cả khi không còn kháng sinh trong môi trường. PAE là cơ sở để dùng AG 1 lần trong ngày có tác dụng tốt hơn và ít tác dụng không mong muốn hơn chế độ dùng nhiều lần trong ngày dù t/2 của các AG đều ngắn.

- AG thấm được vào tế bào vi khuẩn nhờ 2 điều kiện:

Hệ thống vận chuyển phụ thuộc oxygen nên AG chỉ tác động trên vi khuẩn hiếu khí, không tác dụng trên vi khuẩn kỵ khí.

Gradient điện hóa trong và ngoài màng cung cấp năng lượng để vận chuyển kháng sinh qua màng, pH tối ưu là 7,8. Khi pH thấp sẽ làm giảm gradient nên AG ít đi qua màng. Vết thương bản (pH thấp), thiếu oxygen trong apxe sẽ làm giảm tác dụng của AG. Sử dụng thêm kháng sinh  $\beta$  lactam cải thiện được sự giảm pH nên 2 kháng sinh này hiệp lực tác dụng.

*Chỉ định chung của AG:*

-Phổ hẹp chủ yếu điều trị các nhiễm khuẩn gram âm hiếu khí.

- Khoảng cách an toàn điều trị hẹp, độc tính cao, đặc biệt khi dùng kéo dài nên chỉ nên dùng AG trong thời gian ngắn và cần theo dõi nồng độ thuốc trong máu.

- Thường phối hợp AG với các kháng sinh tác động trên thành/vách tế bào như  $\beta$  lactam, vancomycin để các tăng hiệu lực tác dụng trên *Enterococci*, *Streptococci*, *Pseudomonas*

*Liều dùng của AG:*

-Chế độ đa liều: 1-2 mg/kg mỗi 8 giờ cần xác định nồng độ đỉnh và đáy. Nồng độ đáy được xác định trước khi bắt đầu dùng lần mới. Nồng độ đỉnh được xác định 60 phút sau khi dùng đường IM, 30 phút sau tiêm truyền tĩnh mạch.

- Chế độ 1 liều: đã được chứng minh có hiệu quả ít nhất là tương đương và ít độc hơn chế độ đa liều. Riêng trường hợp viêm màng trong tim do *Enterococcus*, nếu dùng 1 lần/ngày không có đầy đủ tác dụng hiệp đồng với nhóm  $\beta$  lactam nên đây là trường hợp duy nhất bắt buộc dùng chế độ đa liều.

#### *Độc tính ủa AG:*

- Độc với thận là độc tính chính của các AG. Độc tính này phụ thuộc thời gian dùng thuốc và chế độ liều vì liên quan tới nồng độ đáy. Chế độ đa liều độc hơn chế độ 1 liều. Độc tính trên thận có thể phục hồi hoặc tổn thương vĩnh viễn. Tránh dùng AG với các thuốc độc thận như amphotericin B, NSAIDs, polymycin.... Các thuốc verapamil và calci làm giảm độc thận nhưng cũng làm giảm hoạt tính kháng khuẩn.

- Dây VIII rất dễ bị tổn thương, nhất là khi điều trị kéo dài và có suy thận. Độc tính ở đoạn tiền đình thường nhẹ và ngừng thuốc sẽ khỏi, còn độc ở đoạn ốc tai có thể gây điếc vĩnh viễn kể cả ngừng thuốc. Khi dùng AG trên 14 ngày nên làm xét nghiệm theo dõi. Streptomycin là AG độc trên dây VIII nhiều hơn trên thận. Độc tính trên ốc tai và tiền đình tăng lên khi dùng chung AG với các thuốc như vancomycin, furosemid, acid ethacrynic. Calci làm giảm độc tính trên tai.

- AG ức chế thần kinh cơ do AG thay thế calci ở tâm vận động. Độc tính này có ý nghĩa ở những người nhược cơ, sau dùng thuốc giãn cơ trong phẫu thuật, người hạ calci huyết. AG Có tác dụng mềm cơ kiểu cura nên có thể gây ngừng hô hấp do liệt cơ hô hấp. Xử trí bằng tiêm truyền tĩnh mạch calci.

- Phản ứng quá mẫn ít gặp. Có thể thấy viêm da do tiếp xúc ở y tá (người tiêm thuốc).

#### **- Streptomycin**

##### *Nguồn gốc và đặc tính*

Lấy từ nấm *Streptomyces griseus* (1944). Thường dùng dưới dạng muối dễ tan, vững bền ở nhiệt độ dưới 25<sup>0</sup>C và pH = 3- 7.

### *Phổ kháng khuẩn:*

- Khuẩn gram (+): tụ cầu, phế cầu, liên cầu (có tác dụng hiệp đồng với kháng sinh nhóm  $\beta$  lactam)
- Khuẩn gram (-): *Salmonella, Shigella, Haemophilus, Brucella.*
- Xoắn khuẩn giang mai
- Là kháng sinh hàng đầu chống trực khuẩn lao (BK)

Vi khuẩn kháng streptomycin: khuẩn kỵ khí, trực khuẩn mũ xanh và một số nấm.

### *Dược động học*

- Hấp thu: uống, bị thải trừ hoàn toàn theo phân. Tiêm bắp, hấp thu chậm hơn penicilin, nhưng giữ được lâu hơn nên chỉ cần tiêm mỗi ngày 1 lần. Gắn vào protein huyết tương 30- 40%.
- Phân phối: do tan nhiều trong nước và bị ion hóa ở pH huyết tương, streptomycin khó thấm ra ngoài mạch. Gắn nhiều hơn vào thận, cơ, phổi, gan. Nồng độ trong máu thai nhi bằng 1/2 nồng độ huyết tương. Ít thấm vào trong tế bào (không diệt được BK trong đại thực bào như isoniazid). Không qua được hàng rào máu não.
- Thải trừ: khoảng 85- 90% liều tiêm bị thải trừ qua lọc cầu thận trong 24h.

Không dùng cho người nhược cơ và phụ nữ có thai.

### *Cách dùng:*

Do độc tính nên chỉ giới hạn giành cho các nhiễm khuẩn sau:

- Lao: phối hợp với 1 hoặc 2 kháng sinh khác, ưu tiên dành để trị lao.
- Một số nhiễm khuẩn khác: nên hạn chế dùng như nhiễm khuẩn tiết niệu, dịch hạch phối hợp với tetracyclin, nhiễm khuẩn huyết nặng do liên cầu: phối hợp với penicilin G.

Lọ streptomycin sulfat 1g. Liều thông thường tiêm bắp 1g/ ngày. Trong điều trị lao, tổng liều không quá 80- 100g.

### **- Kanamycin:**

Tác dụng, dược động học và độc tính tương tự như streptomycin. Thường dùng phối hợp trong điều trị lao kháng thuốc. Liều 2- 4g IV/ngày

**- Gentamicin:**

Phổ kháng khuẩn rộng hơn trong nhóm AG. Là thuốc được chọn lựa cho nhiễm khuẩn bệnh viện do *Enterococcus* và *Pseudomonas aeruginosa*. Dùng phối hợp với penicilin trong sốt giảm bạch cầu và nhiễm trực khuẩn gram (-) như viêm nội tâm mạc, nhiễm khuẩn huyết, viêm tai ngoài ác tính. Các chỉ định này có thể thay thế giữa gentamicin, tobramycin, amikacin và netilmicin.

Gentamicin sulfat đóng trong ống 160, 80, 40 và 10 mg. Liều hàng ngày là 3- 5 mg/ kg, tiêm bắp chế độ 1 liều hoặc đa liều.

**- Amikacin:**

Là thuốc có phổ kháng khuẩn rộng nhất trong nhóm và kháng được các enzym làm mất hoạt aminoglycosid nên có vai trò đặc biệt trong nhiễm khuẩn bệnh viện gram (-) đã kháng với gentamycin và tobramycin.

Liều lượng một ngày 15 mg/ kg tiêm bắp hoặc tĩnh mạch 1 liều hoặc đa liều. Ống 500 mg, 250mg.

**- Netilmicin:** là AG mới nhất, ít độc tính trên tai và thận nhất. Phổ kháng khuẩn tương tự amikacin. Dùng trong nhiễm khuẩn đã kháng gentamicin, tobramycin. Lọ 100 mg, IM hoặc IV.

**- Neomycin:**

Không dùng toàn thân, thường dùng dưới dạng thuốc tại chỗ như nhỏ mắt, đặt âm đạo, bôi ngoài da để điều trị nhiễm khuẩn da- niêm mạc trong bỏng, vết thương, vết loét và các bệnh ngoài da bội nhiễm. Dùng neomycin đơn độc hoặc phối hợp với polymyxin, bacitracin, kháng sinh khác hoặc corticoid.

**- Spectinomycin:** hoạt tính kém, độc tính cao nhất. Sử dụng hạn chế. Thường chỉ định trong lậu khi dị ứng với nhóm  $\beta$  lactam.

## **6.2. Cloramphenicol và dẫn xuất**

### ***Nguồn gốc và tính chất lý hóa***

Phân lập từ nấm *Streptomyces venezualae* (1947) và ngay sau đó đã tổng hợp được. Là bột trắng, rất đắng, ít tan trong nước, vững bền ở nhiệt độ thường và pH từ 2- 9, vì thế có thể uống được.

### ***Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn***

Cloramphenicol có tác dụng kìm khuẩn, gắn vào tiểu phần 50s của ribosom nên ngăn cản ARN<sub>m</sub> gắn vào ribosom, đồng thời ức chế transferase nên acid amin được mã hóa không gắn được vào polypeptid.

Cloramphenicol cũng ức chế tổng hợp protein của ty thể ở tế bào động vật có vú (vì ribosom của ty thể cũng là loại 70s như vi khuẩn), hồng cầu động vật có vú đặc biệt nhạy cảm với cloramphenicol.

Phổ kháng khuẩn rất rộng: phần lớn các vi khuẩn Gram (+) và Gram (-), xoắn khuẩn, tác dụng đặc hiệu trên thương hàn và phó thương hàn.

### ***Dược động học***

- Hấp thu: sau khi uống, nồng độ tối đa trong máu đạt được sau 2 giờ, t/ 2 từ 1,5- 3 giờ, khoảng 60% gắn vào protein huyết tương.

- Phân phối: thấm dễ dàng vào các mô, nhất là các hạch mạc treo, nồng độ đạt được cao hơn trong máu (rất tốt cho điều trị thương hàn). Thấm tốt vào dịch não tủy nhất là khi màng não bị viêm, có thể bằng nồng độ trong máu. Qua được rau thai.

- Chuyển hóa: phần lớn bị mất hoạt tính do quá trình glycu- hợp ở gan hoặc quá trình khử.

- Thải trừ: chủ yếu qua thận, 90% dưới dạng chuyển hóa.

### ***Độc tính:***

***Đây là kháng sinh có nhiều độc tính nghiêm trọng nên không dùng trong các nhiễm khuẩn thông thường và phòng nhiễm khuẩn.*** Hai độc tính rất nguy hiểm:

- Suy tủy:

. Loại phụ thuộc vào liều: khi liều cao quá 25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  có thể thấy sau 5- 7 ngày xuất hiện thiếu máu nặng, giảm mạnh hồng cầu lưới, bạch cầu, hồng cầu non. Liều uống 0,5g sẽ có pic huyết thanh 6- 10  $\mu\text{g}/\text{mL}$

. Loại không phụ thuộc liều, thường do đặc ứng: giảm huyết cầu toàn thể do suy tuỷ thực sự, tỷ lệ tử vong từ 50- 80% và tần xuất mắc từ 1: 150.000 đến 1: 6.000

- *Hội chứng xám* (grey baby syndrome) gặp ở nhũ nhi sau khi dùng liều cao theo đường tiêm: nôn, đau bụng, tím tái, mất nước, người mềm nhũn, trụy tim mạch và chết. Đó là do gan chưa trưởng thành, thuốc không được khử độc bằng quá trình glycuro- hợp và thận không thải trừ kịp cloramphenicol.

- Ngoài ra, ở bệnh nhân thương hàn nặng, dùng ngay liều cao cloramphenicol, vi khuẩn chết giải phóng quá nhiều nội độc tố có thể gây trụy tim mạch và tử vong. Vì vậy, duy nhất trong trường hợp thương hàn nặng phải dùng từ liều thấp.

### ***Tương tác thuốc***

Cloramphenicol ức chế các enzym chuyển hóa thuốc ở gan nên kéo dài  $t/2$  và làm tăng nồng độ huyết tương của nhiều thuốc dùng cùng như: phenytoin, tolbutamid, warfarin...

### ***Chế phẩm và cách dùng:***

Vì có độc tính nặng nên phải cân nhắc trước khi dùng cloramphenicol. Chỉ dùng cloramphenicol khi không có thuốc tác dụng tương đương, kém độc hơn thay thế.

- Thương hàn và nhiễm *Salmonella* toàn thân trước đây là chỉ định tốt của cloramphenicol. Nay không dùng nữa và được thay bằng cephalosporin thế hệ 3 (ceftriaxon) hoặc fluoroquinolon.

- Viêm màng não do trực khuẩn gram (-) (*H. influenzae*) là chỉ định tốt vì cloramphenicol dễ thấm qua màng não. Hiện nay cũng có thể thay bằng cephalosporin thế hệ 3.

- Bệnh do xoắn khuẩn *Rickettsia*: Tetracyclin là chỉ định tốt nhất. Nhưng khi tetracyclin có chống chỉ định thì thay bằng cloramphenicol.



Liều lượng: uống từ 25- 50 mg/ kg/ 24h. Chia làm 4- 6 lần

- Thiophenicol (thiamphenicol): chế phẩm tổng hợp, nhóm NO<sub>2</sub> trong cloramphenicol được thay bằng CH<sub>3</sub> - SO<sub>2</sub> -. Độc tính ít hơn, dễ dung nạp, nhưng tác dụng cũng kém hơn, vì vậy liều dùng gấp 2 lần cloramphenicol và ít dùng.

### **6.3. Nhóm tetracyclin.**

#### ***Nguồn gốc và tính chất lý hóa***

Đều là kháng sinh có 4 vòng 6 cạnh, lấy từ *Streptomyces aureofaciens* (clotetracyclin, 1947), hoặc bán tổng hợp. Là bột vàng, ít tan trong nước, tan trong base hoặc acid.

#### ***Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn***

Các tetracyclin đều là kháng sinh kìm khuẩn, có phổ kháng khuẩn rộng nhất trong các kháng sinh hiện có. Các tetracyclin đều có phổ tương tự, trừ minocyclin: một số chủng đã kháng với tetracyclin khác có thể vẫn còn nhạy cảm với minocyclin.

Tác dụng kìm khuẩn là do gắn trên tiểu phần 30s của ribosom vi khuẩn, ngăn cản RNA<sub>t</sub> chuyển acid amin vào vị trí A trên phức hợp ARNm- ribosom để tạo chuỗi polypeptid. Tác dụng trên:

- . Cầu khuẩn gram (+) và gram (-): nhưng kém penicilin
- . Trục khuẩn gram (+) ái khí và yếm khí
- . Trục khuẩn gram (-), nhưng *Proteus* và trục khuẩn mũ xanh rất ít nhạy cảm
- . Xoắn khuẩn (kém penicilin), *Rickettsia*, amip, *Trichomonas*...
- . *Helicobacter pilori*, *P. acnes*

#### ***Chỉ định***

Do phổ kháng khuẩn rộng, tetracyclin được dùng bừa bãi, dễ gây kháng thuốc. Vì vậy chỉ nên dùng cho các bệnh gây ra do vi khuẩn trong tế bào vì tetracyclin rất dễ thâm vào đại thực bào.

- Nhiễm *Rickettsia*
- Nhiễm *Mycoplasma, Pneumoniae*

- Nhiễm *Clamydia*: bệnh Nicolas- Favre, viêm phổi, phế quản, viêm xoang, *Psittacosis*, bệnh mắt hột.
- Bệnh lây truyền qua đường tình dục
- Nhiễm trực khuẩn: *Brucella*, *Tularemia*, bệnh tả, lỵ, *E.coli*.
- Trứng cá: do tác dụng trên vi khuẩn *Propionibacteria* khu trú trong nang tuyến bã và chuyển hóa lipid thành acid béo tự do gây kích ứng viêm. Dùng liều thấp 250 × 2lần/ ngày.
- *Helicobacter pilori* khi có kháng thuốc.

### **Dược động học**

- Các tetracyclin khác nhau về tính chất dược động học, các dẫn xuất mới có đặc điểm hấp thu tốt hơn, thải trừ chậm hơn và do đó có thể giảm được liều dùng hoặc uống ít lần hơn.
- Hấp thu qua tiêu hóa 60- 70%. Dễ tạo phức với sắt, calci, magnesi và casein trong thức ăn và giảm hấp thu. Nồng độ tối đa trong máu đạt được sau 2- 4 giờ.
- Phân phối: gắn vào protein huyết tương từ 30% (oxytetracyclin) đến 50% (tetracyclin) hoặc trên 90% (doxycyclin). Thẩm được vào dịch não tủy, rau thai, sữa nhưng ít. Đặc biệt là thẩm được vào trong tế bào nên có tác dụng tốt trong điều trị các bệnh do *Brucella*. Gắn mạnh vào hệ lưới nội mô của gan, lách, xương, răng. Nồng độ ở ruột cao gấp 5- 10 lần nồng độ trong máu.
- Thải trừ: qua gan (có chu kỳ gan - ruột) và thận, phần lớn dưới dạng còn hoạt tính. Thời gian bán thải là từ 8h (tetracyclin) đến 20h (doxycyclin)

### **Bảng 1. Các tetracyclin thường dùng**

Tên thuốc	Hấp thu theo đường uống (%)	Độ thanh thải của thận (mL/ phút)	t/2	Phân loại tác dụng
Clortetracyclin	30	35	6- 8h	Tác dụng ngắn

Oxytetracyclin	60- 70	90	-	-
Tetracyclin	-	65	-	
Demeclocyclin	-	35	12h	Tác dụng
Methacyclin	-	31	-	Trung bình
Doxycyclin	90- 100	16	16- 18h	Tác dụng dài
Minocyclin	-	10	-	
Tigecyclin				

### ***Độc tính***

- Rối loạn tiêu hóa: buồn nôn, nôn, tiêu chảy, do thuốc kích ứng niêm mạc, nhưng thường là do loạn khuẩn
- Vàng răng trẻ em: tetracyclin lắng đọng vào răng trong thời kỳ đầu của sự vôi hóa (trong tử cung nếu người mẹ dùng thuốc sau 5 tháng có thai, cho con bú hoặc trẻ em dưới 8 tuổi).
- Độc với gan thận: khi dùng liều cao, nhất là trên người có suy gan, thận, phụ nữ có thai có thể gặp vàng da gây thoái hóa mỡ, urê máu cao dẫn đến tử vong.
- Các rối loạn ít gặp hơn: dị ứng, xuất huyết giảm tiểu cầu, tăng áp lực nội sọ ở trẻ đang bú, nhức đầu, phù gai mắt...

Vì vậy, phải thận trọng theo dõi khi sử dụng và tránh dùng: cho phụ nữ có mang và trẻ em dưới 8 tuổi.

### ***Chế phẩm, cách dùng***

Dù sao, tetracyclin vẫn là kháng sinh có phổ rộng, ít gây dị ứng, ít độc, đặc biệt là thâm nhập vào trong tế bào nên được dành cho điều trị bệnh do *Brucella*, nhiễm khuẩn đường mật, mũi- họng, phổi.

Một số dẫn xuất chính:

- *Tetracyclin*: uống 1- 2 g/ ngày, chia 3- 4 lần. Viên 250- 500 mg; dịch treo 125 mg/ 5mL
- *Clotetracyclin* (Aureomycin): uống, IV 1- 2 g.

- *Oxytetracyclin* (Terramycin): uống 1- 2 g; IM hoặc IV 200 mg- 1g.
- *Minocyclin* (Mynocin): uống 100 mg × 2 lần; IM hoặc IV 100 mg. Viên 50- 100 mg; dịch treo 50 mg/ 5 mL
- *Doxycyclin* (Vibramycin): uống liều duy nhất 100- 200 mg. Viên 50- 100 mg; dịch treo 25- 50 mg/ mL

\* ***Tigecyclin***: cấu trúc tương tự tetracyclin, cơ chế tác dụng giống tetracyclin, tác dụng được trên các vi khuẩn đã kháng tetracyclin. Thuốc được FDA phê duyệt vào 2005. Dùng cho những chủng kháng thuốc như *Staphylococcus aureus* và *Acinetobacter baumannii*. Thuốc không có hoạt tính chống *Pseudomonas spp* hoặc *Proteus spp*.

Tigecyclin dùng cho nhiễm trùng da và nhiễm trùng da có biến chứng, nhiễm trùng vùng bụng có biến chứng. Nên dùng kháng sinh này cho các nhiễm khuẩn có biến chứng do *Acinetobacter*, *Enterobacter*, *K pneumoniae* kháng đa thuốc. Không dùng cho nhiễm khuẩn huyết vì không đạt nồng độ cao trong huyết tương.

Lọ 50 mg tiêm truyền tĩnh mạch.

#### **6.4. Nhóm macrolid và lincosamid**

Hai nhóm này tuy công thức khác nhau nhưng có nhiều điểm chung về cơ chế tác dụng, phổ kháng khuẩn và đặc điểm sử dụng lâm sàng.

##### ***Nguồn gốc và tính chất***

Nhóm macrolid phần lớn đều lấy từ *Streptomyces*, công thức rất cồng kềnh, đại diện là erythromycin (1952), ngoài ra còn clarithromycin và azithromycin.

Các lincosamid cũng lấy từ *Streptomyces*, công thức đơn giản hơn nhiều, đại diện là lincomycin (1962) và clindamycin.

Hai nhóm này có đặc tính:

- Tác dụng trên các chủng đã kháng penicilin và tetracyclin, đặc biệt là *Staphylococcus*.

- Giữa chúng có kháng chéo do cơ chế tương tự
- Thải trừ chủ yếu qua đường mật
- Ít độc và dung nạp tốt

### **Cơ chế tác dụng và phổ kháng khuẩn**

Gắn vào tiểu phần 50s của ribosom vi khuẩn, cản trở tạo chuỗi đa peptid (ngăn cản chuyển vị của ARN<sub>t</sub>) của vi khuẩn.

Phổ tác dụng tương tự penicilin G: cầu khuẩn và *Rickettsia*. Hoàn toàn không tác dụng trên trực khuẩn đường ruột và *Pseudomonas*.

Tác dụng kìm khuẩn mạnh, có tác dụng diệt khuẩn trên một số chủng nhưng yếu.

### **Dược động học**

Bị dịch vị phá huỷ một phần, nếu dùng dạng bào chế thích hợp, có thể uống được tốt. Nồng độ tối đa đạt được trong máu sau 1- 4h và giữ không quá 6 giờ nên phải uống 4 lần mỗi ngày. Gắn vào protein huyết tương khoảng 70% (lincomycin) đến 90% (erythromycin), t/2 từ 1h 30 đến 3h.

Thấm mạnh vào các mô, đặc biệt là phổi, gan, lách, xương, tuyến nhiếp hộ, dịch tiết hô hấp. Nồng độ trong đại thực bào và bạch cầu đa nhân gấp 10- 25 lần trong huyết tương do có vận chuyển tích cực. Rất ít thấm qua màng não.

Thải trừ chủ yếu qua mật dưới dạng còn hoạt tính (nồng độ trong mật gấp 5 lần trong huyết tương).

### **Chỉ định**

Là thuốc được chọn lựa chỉ định cho nhiễm *Corynebacteria* (bạch hầu), nhiễm nấm (*Corynebacterium minutissimum*); nhiễm *Clamydia* đường hô hấp, sinh dục, mắt, viêm phổi mắc phải ở cộng đồng; thay thế penicilin cho bệnh nhân bị dị ứng với penicilin khi nhiễm tụ cầu, liên cầu hoặc phế cầu; dự phòng viêm nội tâm mạc trong phẫu thuật răng miệng cho những bệnh nhân có bệnh van tim.

### **Độc tính**

Nói chung ít độc và dung nạp tốt chỉ gặp các rối loạn tiêu hóa nhẹ (buồn nôn, nôn, tiêu chảy) và dị ứng ngoài da.

Tuy nhiên, lincomycin và clindamycin có thể gây viêm ruột kết mạc giả, đôi khi nặng, dẫn đến tử vong; có thể gây viêm da ứ mật, vàng da.

### ***Chế phẩm, cách dùng***

#### ***Nhóm macrolid***

- *Erythromycin* (Erythromycin, Erythrocin): uống 1- 2g/ ngày, chia làm 4 lần
  - *Spiramycin* (Rovamycin): uống 1- 3g/ ngày, truyền chậm IV 1,5 triệu UI×3 lần/ ngày
  - *Azithromycin*: thấm rất nhiều vào mô (trừ dịch não tủy), đạt nồng độ cao hơn huyết tương tới 10- 100 lần, sau đó được giải phóng ra từ từ nên t/2 khoảng 3 ngày. Vì thế cho phép dùng liều 1 lần/ ngày và thời gian điều trị ngắn. Ví dụ với viêm phổi cộng đồng, ngày đầu cho 500 mg uống 1 lần; 4 ngày sau uống 250 mg/ lần/ ngày hoặc mỗi ngày 500 mg, dùng 3 ngày. Viên nang 250 mg.
- Tất cả các thuốc nhóm macrolid cần uống xa bữa ăn để giảm tương tác với thức ăn và đạt sinh khả dụng cao.

- **Telithromycin**: là ketolid có cấu trúc gần giống macrolid. Phổ tác dụng tương tự macrolid nhưng trên cả những chủng đã kháng với các macrolid. Thuốc gây độc gan, rối loạn thị giác và tăng nhược cơ. **Telithromycin** là thuốc đầu tiên thuộc nhóm kháng sinh ketolide được sử dụng lâm sàng. Thuốc được chỉ định để điều trị viêm xoang cấp do vi khuẩn và đợt kịch phát cấp tính của viêm phế quản mạn tính do vi khuẩn, viêm phổi mắc phải cộng đồng từ nhẹ tới mức độ vừa phải. Sau đó năm 2007 FDA cắt bỏ 2 chỉ định, nay chỉ còn dùng trong viêm phổi mắc phải cộng đồng .
- **Các chất tương tự erythromycin**: Flurithromycin, midecamycin, rokitamycin, triacetyloleandomycin, virginiamycin

### ***Nhóm lincosamid***

- *Lincomycin* (Lincocin): uống 2g/ ngày, chia làm 4 lần. Viên nang 500 mg.

IM hoặc IV 0,6- 1,8g/ ngày

- *Clindamycin* (Dalacin): uống 0,6- 1,2g/ ngày, chia làm 4 lần (0,15- 0,3g/ lần)

Kháng sinh 2 nhóm này thường dùng cho nhiễm cầu khuẩn gram (+), nhất là trong tai mũi họng, viêm phổi, nhiễm khuẩn đường hô hấp.

Nhóm lincosamid do thấm mạnh được vào xương nên còn được chỉ định tốt cho các viêm xương tủy.

### **6.5. Kháng sinh oxazolidion (*linezolid*):**

Linezolid là một dẫn xuất của nhóm oxazolidinon, linezolid là kháng sinh kìm khuẩn, có cơ chế ức chế quá trình tổng hợp protein của vi khuẩn. Thuốc có phổ tác dụng trên hầu hết các vi khuẩn Gram dương gây bệnh, trong đó có liên cầu khuẩn, *Enterococci* kháng vancomycin (VRE), và tụ cầu kháng methicilin methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Các chỉ định của linezolid là nhiễm trùng da và mô mềm và viêm phổi (đặc biệt là viêm phổi ở bệnh viện). Sinh khả dụng đường uống 100% nên liều tiêm và uống bằng nhau. Là thuốc duy nhất điều trị nhiễm khuẩn thần kinh trung ương dùng đường uống.

Liều thường dùng cho hầu hết các chỉ định 600 mg PO hoặc IV mỗi 12 giờ.

### **6.6. Streptogramin: *quinupristin* và *dalfopristin*:**

Quinupristin/dalfopristin (Synercid) là một sự kết hợp của hai loại kháng sinh dùng để điều trị nhiễm khuẩn do tụ cầu kháng methicilin và liên cầu kháng vancomycin.

Quinupristin và dalfopristin đều là kháng sinh nhóm streptogramin, có nguồn gốc từ pristinamycin. Hai chất này được kết hợp trong một tỷ lệ đến 70% dalfopristin và 30% quinupristin theo trọng lượng.

Thuốc chỉ định cho các nhiễm khuẩn nghiêm trọng đe dọa tính mạng do các vi khuẩn gram dương kháng đa thuốc.

Nhiễm khuẩn huyết do *Enterococcus* kháng vancomycin, nhiễm khuẩn hô hấp do cầu khuẩn gram dương, nhiễm khuẩn da và cấu trúc dưới da có biến chứng: 7,5 mg/kg, IV mỗi 8-12 giờ, ít nhất 7 ngày.

Tác dụng phụ lưu ý là làm kéo dài đoạn QT trên điện tâm đồ, tiêu chảy và viêm ruột, đau và sưng tại chỗ tiêm.

## **VII. Một số vấn đề về sử dụng kháng sinh**

### **7.1. Nguyên tắc dùng kháng sinh**

#### **1. Chẩn đoán nguyên nhân:**

Cần biết chắc chắn có nhiễm khuẩn hay không, nhiễm virus không dùng.

#### **2. Lựa chọn kháng sinh:**

Dựa vào các yếu tố sau đây:

-Phổ kháng khuẩn (nên làm kháng sinh đồ và xác định MIC)

-Dựa vào tính chất dược lực học

-Yếu tố người bệnh

-Nơi nhiễm khuẩn

#### **3. Cách sử dụng:**

-Dùng sớm

-Dùng đủ liều, không dùng liều tăng dần, không ngắt quãng, ko giảm liều để tránh kháng thuốc.

-Thời gian dùng: phụ thuộc vào tình trạng nặng nhẹ, tác nhân gây bệnh, nơi nhiễm trùng, hệ miễn dịch của bệnh nhân nên khó ghi định thời gian cụ thể.



Vd: viêm amidan: 1 tuần; viêm phổi, phế quản: 2 tuần; nhiễm khuẩn huyết: 4-6 tuần; viêm màng trong tim: 4-6 tuần...

#### **4. Sự phối hợp kháng sinh:**

##### **\* Lợi ích:**

- Ngăn chặn sự kháng thuốc khi dùng kéo dài
- Có các loại nhiễm khuẩn do vi khuẩn phối hợp
- Tăng hiệu lực kháng sinh vd: chữa nk như *Enterococi* dùng vancomycin hoặc  $\beta$  lactam chỉ ức chế chứ không tiêu diệt được vi khuẩn, nên phối hợp thêm với gentamicin.
- Các phối hợp kháng sinh có lợi:

Nhóm  $\beta$  lactam với aminoglycosid

Phối hợp trimethoprim và sulfamethoxazol

Phối hợp  $\beta$  lactam với các chất kháng  $\beta$  lactamase

Phối hợp polymycin với bactrim hoặc với rifampin để chống lại *Serratia*, amphotericin B và flucytosin để chống lại *Candida* và *Cryptococcus*

##### **\* Một số phối hợp kháng sinh gây bất lợi:**

- Không phối hợp 2 kháng sinh cùng cơ chế.
- Không nên phối hợp kháng sinh kìm khuẩn và diệt khuẩn vd nhóm  $\beta$  lactam và nhóm teracyclin.
- Một số phối hợp làm tăng độc tính: vd dùng  $\beta$  lactam (ampicilin) phối hợp với cloramphenicol điều trị viêm màng não làm tăng tỷ lệ tử vong khi dùng riêng rẽ 1 kháng sinh.

#### **7.2. Những nguyên nhân thất bại trong việc dùng kháng sinh**

- Chọn kháng sinh không đúng phổ tác dụng
- Kháng sinh không đạt được tới ngưỡng tác dụng tại ổ nhiễm khuẩn, do liều lượng không hợp lý, do dược động học không thích hợp, do tương tác thuốc làm giảm tác dụng của kháng sinh
- Do vi khuẩn đã kháng thuốc. Cần thay kháng sinh khác hoặc phối hợp kháng sinh.

### **7.3. Vi khuẩn kháng kháng sinh**

- *Kháng tự nhiên*: vi khuẩn đã có tính kháng từ trước khi tiếp xúc với kháng sinh, như sản xuất  $\beta$  lactamase, cấu trúc của thành vi khuẩn không thấm với kháng sinh.
- *Kháng mắc phải*: vi khuẩn đang nhạy cảm với kháng sinh, sau một thời gian tiếp xúc, trở thành không nhạy cảm nữa, do:

\* *Đột biến hoặc kháng qua nhiễm sắc thể.*

Mọi vi khuẩn đều có "protein đích" để gắn với kháng sinh cụ thể tại ribosom, DNA gyrase, RNA polymerase... Do đột biến, các "protein đích" đã thay đổi, không gắn kháng sinh nữa.

\**Kháng qua plasmid*: có nhiều dạng. Thường là sản xuất các enzym làm bất hoạt kháng sinh, hoặc giảm ái lực của kháng sinh với "protein đích", hoặc thay đổi đường chuyển hóa.

Vi khuẩn kháng kháng sinh có thể phát triển sự kháng chéo với kháng sinh trong cùng họ. Qua plasmid có thể kháng nhiều loại kháng sinh một lúc. Người lần đầu nếu nhiễm vi khuẩn đã kháng kháng sinh, mặc dầu chưa dùng kháng sinh bao giờ đã có kháng kháng sinh.

Loại kháng mắc phải thường là do dùng kháng sinh không đúng liều hoặc lạm dụng thuốc, đang gây một trở ngại rất lớn cho việc điều trị.

### **7.4. Phối hợp kháng sinh**

#### ***Chỉ định phối hợp kháng sinh***

1. *Nhiễm 2 hoặc nhiều vi khuẩn một lúc*

2. *Nhiễm khuẩn nặng mà nguyên nhân chưa rõ*
3. *Sử dụng tác dụng hiệp đồng làm tăng hoạt tính kháng sinh trong một số nhiễm khuẩn đặc biệt:*
  - . Viêm nội tâm mạc: penicilin + streptomycin
  - . Trimethoprim + sulfamethoxazol
  - . Kháng sinh  $\beta$  lactam + chất ức chế lactamase
4. *Phòng ngừa xuất hiện vi khuẩn kháng kháng sinh.*

Chỉ phối hợp kháng sinh cho một số ít các trường hợp nhiễm khuẩn trong bệnh viện như cầu khuẩn ruột, một số trực khuẩn gram (-) (trực khuẩn mũ xanh, trực khuẩn một loại *Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter*...).

***Nhược điểm của phối hợp kháng sinh:***

Khi thầy thuốc không hiểu rõ và phối hợp không đúng sẽ:

- . Dễ gây kháng do sự chọn lựa của vi khuẩn
- . Tăng độc tính của kháng sinh
- . Hiệp đồng đôi kháng
- . Giá thành điều trị cao

Nói chung, nên hạn chế phối hợp vì đã có kháng sinh phổ rộng

**Một số nhiễm khuẩn thường gặp và cách chọn kháng sinh.**

***Bảng Lựa chọn kháng sinh trong điều trị nhiễm khuẩn***

Vi khuẩn	Bệnh	Thuốc được chọn		
		Thứ nhất	Thứ hai	Thứ ba
<b>Cầu khuẩn</b> <i>Gr(+)</i> Tụ cầu vàng	Abces Nhiễm khuẩn huyết Viêm nội tâm mạc Viêm phổi Viêm xương-tủy	Oxacillin Nafcillin	Cephalosporin I Vancomycin	Clindamycin Erythromycin Co- trimoxazol Ciprofloxacin + rifampin
Liên cầu sinh mũ (nhóm A)	Viêm họng Viêm tai giữa, xoang Viêm phổi Nhiễm khuẩn huyết	Penicilin Amoxicilin	Cephalosporin I Vancomycin	Erythromycin Clindamycin
<i>Streptococcus viridans</i>	Viêm nội tâm mạc Nhiễm khuẩn huyết	Penicilin G Gentamicin	Ceftriaxon (III)	Vancomycin
Phế cầu	Viêm phổi Viêm khớp Viêm xoang Viêm tai	Penicilin Amoxicilin	Cephalosporin I Co-trimoxazol	Cloramphenicol Macrolid Clindamycin

<b>Cầu khuẩn Gr(-)</b> <i>Moraxella catarrhalis</i>	Viêm tai Viêm xoang Viêm phổi	Amox+ clavulanat Ampi+ sulbactam TMP + SMZ	Cephalosporin II- III	Ciprofloxacin Tetracyclin Erythromycin
<i>Neisseria meningitis</i>		Pen. G- Rifampin	Ceft. Cefot. minocyclin	Ciprofloxacin
<b>Trực khuẩn Gr(+)</b> <i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Viêm họng Viêm phổi Viêm thanh phế quản	Erythromycin	Clindamycin	Cephalosporin I Rifampin
<i>Corynebacterium species</i> , ái khí	Viêm nội tâm mạch Nhiễm khuẩn huyết	Penicilin G + aminoglycosid Vancomycin	Rifampicin + penicilin G Ampicilin + sulbactam	
<b>Trực khuẩn Gr(-)</b> <i>Escheria coli</i>	Nhiễm khuẩn tiết niệu	TMP- SMZ Ciprofloxacin Ampi+ AG	Pen + ức chế penicilinase Aminoglycosid	Aztreonam Nitrofurantoin Doxycyclin
<i>Proteus</i>	Nhiễm khuẩn tiết niệu	Ampi/ Amox	Cephalosporin Aminoglycosid	Ciprofloxacin hoặc Ofloxacin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Nhiễm khuẩn tiết niệu  Viêm phổi Nhiễm khuẩn huyết	Pen. phổ rộng Ceftazidim Ciprofloxacin Pen phổ rộng Aminoglycosid	Aminoglycosid Aztreonam  Ceftazidim + Aminoglycosid Ciprofloxacin	Imipenem   Imipenem + aminosid  Aztreonam +

				Aminoglycosid
<i>Salmonella</i>	Thương hàn Phó thương hàn Nhiễm khuẩn huyết	Ciprofloxacin Ceftriaxon TMP + SMZ	Ampicilin	Cloramphenicol
<i>Shigella</i>	Viêm ruột cấp	Ciprofloxacin	TMP + SMZ	Amoxicilin
<i>Hemophilus influenzae</i>	Viêm tai giữa Viêm xoang Viêm phổi	TMP + SMZ Amoxicilin + clavulinat	Cefuroxim Amox/ Ampi	Ciprofloxacin Azithromycin
<i>Vibrio cholerae</i>	Tả	Doxycyclin Ciprofloxacin	TMP + SMZ	Cloramphenicol

## B. THUỐC KHÁNG NẤM

### I. Đại cương về nguyên nhân và các bệnh nấm:

#### 1.1. Các bệnh nấm được chia thành 4 nhóm chính:

- *Bệnh nấm bề mặt (superficial mycose)*: Nấm ở lớp da ngoài cùng và nấm ở tóc như lang ben (*Pityriasis versicolor* hay *Tinea versicolor*), trứng tóc (*Piedra*), viêm ống tai ngoài do nấm (*Otomycosis*).

- *Bệnh nấm ngoài da (Dermaphytose)*: Nấm ở lớp biểu bì sâu và mỏng như chốc đầu (*Tinea capitis*), nấm bẹn (*Tinea cruris*), hắc lào (*Tinea circrinata*), nấm móng (*Tinea ungnium*), nấm thân (*Tinea corporis*).

- *Bệnh nấm dưới da*: Nấm ở lớp biểu bì và mô dưới da như bệnh nấm *Sporotricum*.

- *Bệnh nấm nội tạng*: Khi có ít nhất một cơ quan bên trong bị nhiễm nấm.

. Nhiễm nấm cơ hội *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus*, nấm *Mucor*: loại này chỉ gặp ở người suy giảm miễn dịch.

. Nhiễm nấm không cơ hội: Bệnh nấm *Histoplasma*, bệnh nấm *Blastomyces*, bệnh nấm *Coccidioides immitis*. Loại này gặp ở người khỏe mạnh và người suy giảm miễn dịch.

Chỉ có *Pityrosporum* và *Candida* sống thường trực trong cơ thể, khi sức đề kháng của ký chủ giảm chúng sẽ tăng sinh với số lượng lớn. Các nấm còn lại do nhiễm từ bên ngoài (nguồn ngoại sinh). Cơ thể ngăn nấm phát triển nhờ hệ vi khuẩn cân bằng ở da và niêm mạc, sự lạnh lặn của niêm mạc và da, neutrophil, bổ thể và kháng thể.

#### 1.2. Đại cương về thuốc kháng nấm:

Hiện nay thuốc kháng nấm được cải thiện để tăng hoạt tính và giảm độc tính bằng các biện pháp sau:

- Cải thiện hệ thống cho thuốc vào cơ thể như amphotericin loại thường gây độc thận nên được thay bằng amphotericin B bao gói bằng lipid (Lipidpackaged) sẽ ít gắn vào màng tế bào động vật có vú nên có thể dùng liều cao mà vẫn giảm độc thận. Lipid được xem như nơi dự trữ thuốc, sau đó nhờ các lipase trong nấm phóng thích amphotericin B tại nơi tác dụng. Các nghiên cứu cho thấy các chế phẩm lipid của amphotericin B cải thiện hiệu quả vừa giảm độc tính nhưng đắt tiền so với loại amphotericin B thông thường nên các dạng này chỉ dùng cho các ca không dung nạp hoặc không đáp ứng với các chế phẩm amphotericin không lipid.

- Phối hợp itraconazol hoặc miconazol với đường tan trong nước như cyclodextrin để tăng tính hòa tan và tăng sinh khả dụng lipopeptid mới.

- Phối hợp thuốc để hiệp lực tấn công nhiều vị trí của nấm để nâng cao hiệu quả diệt nấm.

## **II. THUỐC KHÁNG NẤM NỘI TẠNG**

### **2.1. AMPHOTERICIN B (FUNGIZONE)**

Kháng sinh kháng nấm phân lập từ *Streptomyces nodosus*. Amphotericin B là polyen macrolid lưỡng tính. Hầu như không tan trong nước, không bền ở 37<sup>0</sup>C nhưng bền ở 4<sup>0</sup>C (độ 1 tuần), các vi tinh thể dùng tại chỗ hấp thu không đáng kể. Để dùng đường toàn thân sử dụng chế phẩm dạng keo.

#### **\* Hoạt tính kháng nấm**

Ở nồng độ 0,1 – 0,8 µg/ml amphotericin B ức chế invitro: *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Candida albicans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Sporothrix schenckii* và các loài khác gây bệnh nấm ở người. Amphotericin B vừa kìm nấm vừa diệt nấm phụ thuộc số lượng nấm, nồng độ thuốc.

#### **\* Cơ chế tác động**

Amphotericin B gắn chọn lọc vào ergosterol trên màng tế bào nấm, làm thay đổi cấu trúc màng sinh chất nên các đại phân tử và ion trong tế bào thoát ra ngoài,



tế bào nấm bị phân giải. Nấm đã kháng với amphotericin B theo cách làm giảm lượng hoặc thay đổi cấu trúc ergosterol của màng. Amphotericin có thể gắn vào cholesterol của màng tế bào động vật (mặc dù kém hơn gắn vào ergosterol của nấm) đây là nguyên nhân gây độc tính của amphotericin B.

#### **\* Dược động học**

Ít hấp thu qua ruột vì vậy dùng đường uống chỉ trị bệnh nấm ở ruột không trị bệnh nấm nội tạng. Dùng tại chỗ hoặc IV dịch treo dạng keo (Colloidal suspension). Phân phối rộng rãi trong các mô trừ dịch não tủy nên phải tiêm dưới vỏ để trị viêm màng não do nấm. Qua nhau thai dễ dàng, đạt nồng độ cao nhất trong gan, loại trừ chủ yếu bằng chuyển hóa. Đào thải qua mật, nên suy thận không làm tăng độc tính,  $t_{1/2} = 2$  tuần.

Các chế phẩm lipid như liposom là dạng tan trong nước, dễ hấp thu và ít tác dụng phụ, đặc biệt dành cho bệnh nhiễm nấm nội tạng có giảm neutrophil, nhiễm *Candida* gan, lách. Amphotericin B không thể thẩm phân.

#### **\* Chỉ định**

Là thuốc kháng nấm được dùng nhiều nhất, đặc biệt cho người suy giảm miễn dịch và các bệnh nặng đe dọa tính mạng. Thường sử dụng amphotericin B như chất cảm ứng khởi đầu trước khi dùng azol. Nếu 2 thuốc có cùng hiệu lực thì azol được ưa thích hơn vì ít độc và dễ sử dụng.

- *Trị nấm nội tạng*: Có phổ kháng nấm rộng nhất và là thuốc lựa chọn cho hầu hết nhiễm nấm nội tạng (trừ nhiễm *Pseudallescheria boydii*) như bệnh vi nấm *Mucor*, bệnh vi nấm *Aspergillus* lan tràn, bệnh vi nấm *Sporothrix* nội tạng, bệnh vi nấm *Cryptococcus* và *Histoplasma* bằng đường tiêm truyền tĩnh mạch chậm trên 4 - 6 giờ.

+ *Trị nấm tại chỗ*:

Trị nhiễm *Candida* ở da, niêm mạc, miệng, ruột, âm đạo bằng quang, dạng thuốc mỡ, thuốc nước, viên phụ khoa, bơm vào bàng quang.

*Nhiễm Coccidioides hoặc Sporothrix schenckii*: Tiêm vào khớp.

**\* Tác dụng phụ**

Độc thận: Độc tính thường gặp nhất và trầm trọng nhất, giảm lọc cầu thận, hoại tử ống thận. Xảy ra với hầu hết bệnh nhân nhưng hồi phục. Khắc phục bằng tiêm truyền nước muối sinh lý 500ml trước và sau khi tiêm amphotericin B.

+ Sốt rét run, ói mửa, nhức đầu: Hay gặp khi bắt đầu truyền thuốc (80-100% bệnh nhân, thường hồi phục). Phòng ngừa bằng *acetaminophen* (paracetamol), kháng histamin H<sub>1</sub> (diphenhydramin).

+ Nhức đầu, động kinh, bệnh thần kinh ngoại biên:

+ tiêm: Gây đau tại chỗ, viêm tắc tĩnh mạch (khắc phục bằng tiêm truyền 100 đv heparin). Tiêm trong vỏ (intrathecal administration) gây động kinh và tổn thương thần kinh.

+ Thiếu máu (75%) do giảm thành lập erythropoietin ở thận.

+ Gây độc tim gan, giảm K<sup>+</sup> và Mg<sup>2+</sup> huyết (25%).

**\* Tương tác thuốc**

+ Không dùng chung với các thuốc gây độc cho thận vì làm tăng độc tính amphotericin B.

+ Vì làm giảm K<sup>+</sup> huyết nên tăng độc tính của thuốc trợ tim loại digitalin và thuốc ức chế thần kinh - cơ.

**\* Chế phẩm**

+ Chế phẩm thường: Amphotericin B (Fungizone) dạng bột pha tiêm.

+ Chế phẩm dạng lipid: để tăng hiệu lực và giảm độc tính.

Ví dụ về các chế phẩm dạng lipid (tăng hiệu lực kháng nấm và giảm độc thận):

- Ambisome (liposomal amphotericin B): túi liposome 2 lớp liều 3-5mg/kg/ngày.

- Amphotex (amphotericin B cholesterylomlex) liều 5 mg/kg/ngày.

-Ablecet (amphotericin B lipid complex) liều 5 mg/kg/ngày.

## 2.2 FLUCYTOSIN

Là 5 - fluorocytosin, thuốc kháng nấm dùng đường uống:

+ Flucytosin được tập trung vào tế bào nấm nhờ enzyme permease và bị khử amin nhờ cytosin deaminase thành 5 - fluorouracil (5-FU là chất kháng chuyển hóa. Chất 5-fluorouracil ức chế thymidilat synthetase nên ức chế tổng hợp ADN. Tác động chọn lọc trên nấm vì người không có deaminase để khử amin flucytosin. Kháng thuốc khá nhanh, nếu phối hợp với amphotericin B sẽ tăng hoạt tính kháng *Candida*, *Cryptococcus* và các loại nấm khác.

+ Hấp thu tốt qua ruột. Phân phối rộng rãi trong các mô kể cả dịch não tủy (đạt 60 - 80 % nồng độ huyết tương). Đào thải chủ yếu qua thận, cần giảm liều khi suy thận. Suy gan không ảnh hưởng đến nồng độ thuốc trong máu.

+ Thường kết hợp với amphotericin B trị nhiễm *Candida* toàn thân hoặc viêm màng não do *Cryptococcus*. Không dùng riêng lẻ để tránh kháng thuốc.

+ Ít độc hơn amphotericin B, dùng liều cao và kéo dài có các độc tính sau:

- Suy tủy có hồi phục (do 5 - fluorouracil): Giảm bạch cầu, tiểu cầu. Độc tính này tăng theo liều, rối loạn chức năng máu có trước, chiếu xạ, dùng chung thuốc ảnh hưởng tủy xương. Để khắc phục dùng chung uracil.

- Viêm ruột nặng, gan to, rụng tóc.

- Buồn nôn, ói mửa, tiêu chảy, chóng mặt, buồn ngủ, phát ban.

Các độc tính trên thường xảy ra hơn khi nhiễm AIDS hoặc có nitơ huyết.

## 2.3. CÁC AZOL KHÁNG NẤM

Gồm imidazol và triazol có cùng phổ kháng nấm và cơ chế tác động. Tuy nhiên các **triazol** chuyển hóa chậm hơn, ít tác động trên sterol của người hơn **imidazol** vì các ưu điểm đó nên các dẫn xuất về sau đều là **triazol**.

**Thuộc nhóm imidazol gồm:** Clotrimazol, miconazol, ketoconazol, econazol, butoconazol (*Gynomyk*), oxiconazol (*Fonx, Oxistat*), sulconazol (*Myk, Exeldem*), isoconazol (*Travogen, Gyno-travogen*), bifonazol (*Mycospor*), clomidazol (*Myco-synadar*), croconazol (*Pilzcin*), fenticonazol (*Lomexin*), flutrimazol (*Flusporan*), lanocconazol (*Astat*), omoconazol (*Afongan, Fongarex*), sertaconazol (*Zalair*), ticonazol (*Trosyd*)

**Thuộc nhóm tricozol gồm:** itraconazol, voriconazol, terconazol (*GyoynoTerazol*), fluconazol (*Diffzucan*), traconazol, saperconazol.

Các thuốc này có sinh khả dụng đường uống tốt (cần acid dịch vị bình thường), phân phối hầu hết các mô, thấm vào dịch não tủy kém trừ fluconazol.

Chuyển hóa ở gan là cách loại trừ ketoconazol và itraconazol khỏi cơ thể. Fluconazol dễ hấp thu qua ruột hơn ketoconazol dù có giảm HCL, đạt nồng độ trị liệu trong nước tiểu đủ trị nấm đường tiểu, vào được dịch não tủy dùng trị nấm ở não. Hầu hết các triazol đều chuyển hóa ở gan nên không cần giảm liều khi suy thận trừ fluconazol

#### **\* Hoạt tính kháng nấm**

Rất rộng gồm có: Nấm men (*Candida, Cryptococcus* và *Pityrosporum orbiculare*), nấm cơ hội (*Aspergillus, Mucor*), nấm gây bệnh phủ tạng (*Sporotrichum, Histoplasma, Blastomyces*), nấm kháng amphotericin B (*Pseudallescheria boydii*), tất cả vi nấm ngoài da.

#### **\* Cơ chế tác động**

Ngăn tổng hợp ergosterol và các lipid khác của màng tế bào nấm do ức chế 14 $\alpha$  - demethylase làm rối loạn chức năng màng và ức chế nấm tăng trưởng. Dễ đó các azol có tính kìm nấm. Các enzym tương ứng ở người ít ái lực với thuốc so với các enzym của nấm.

**\* Chỉ định:** Vi nấm bề mặt, vi nấm ngoài da, vi nấm nội tạng.

\* **Tác dụng phụ:** Buồn nôn, nôn (thường gặp nhất), phát ban, đau đầu, chóng mặt, buồn ngủ, ức chế cytP<sub>450</sub> nên ức chế tổng hợp steroid thượng thận và androgen gây vú to ở đàn ông.

\* **Tương tác thuốc:**

Các azol làm tăng nồng độ huyết 1 số thuốc chuyển hóa qua cytP<sub>450</sub>: Phenytoin, cyclosporin, thuốc hạ đường huyết đường uống, thuốc chống đông, thuốc kháng histamine H<sub>1</sub>: astemizol, terfenadin (gây loạn nhịp tim đe dọa tính mạng). Rifampin làm tăng nồng độ huyết của fluconazol và itraconazol.

**Các azol có tác động toàn thân:**

\* **Ketoconazol (Nizoral)**

• **Phổ kháng nấm hẹp:** *Candida*, *Blastomyces Coccidioides*, *Histoplasma*, vi nấm ngoài da. Không tác dụng trên *Cryptococcus*, *Aspergillus* và nấm *Mucor*

• Hấp thu tốt qua ruột với điều kiện có đủ acid dịch vị vì ketoconazol là chất kiềm yếu nên cần acid để hòa tan. Vì vậy, cimetidin, omeprazol và các antacid ức chế hấp thu ketoconazol. Phân phối rộng rãi trong các mô trừ thần kinh trung ương.

• **Chỉ định:** ức chế cytP<sub>450</sub> nấm ít chọn lọc hơn các triazol mới nên độc tính cao hơn và tương tác thuốc nhiều hơn nên ngày nay ít dùng trị nhiễm nấm nội tạng, thường dùng trị nấm da. Liều dùng 200-600 mg/ngày PO. Nhiễm nấm *Candida* nặng đã được thay bằng azol mới như fluconazol thay ketoconazol khi nhiễm *Candida* khó trị. Khi trị nhiễm *Candida* âm hộ âm đạo bằng imidazol tại chỗ rẻ tiền hơn. Nhiễm *Candida* huyết dùng fluconazol và amphotericin B là tốt nhất.

• **Dạng tại chỗ:** Kem trị nhiễm nấm ngoài da và nhiễm *Candida*. Thuốc gội đầu trị viêm da do tiết bã nhờn.

• **Dạng uống:** Trị nhiễm nấm biểu bì, *Microsporum* và loài *Trichophyton*. Trị lang ben đáp ứng tốt với liều duy nhất trong ngày trong thời gian ngắn.

*Liều dùng:* 200ml 1-2g/ngày, thời gian 2-3 tuần ở vùng da mặt hoặc 4-6 tuần ở gan bàn tay, lòng bàn chân.

- Độc tính: Buồn nôn, ngứa (3%), kháng androgen (vú to đàn ông), viêm gan (1/10.000) liều > 800mg/ngày giảm testoeteron huyết và cortisol huyết. Ketoconazol ức chế enzym gan nên tương tác với nhiều thuốc như tăng nồng độ huyết warfarin, cyclosporin, sulfonylure.

**\* *Fluconazol (Diflucan)***

Tan nhiều trong nước, thấm tốt vào dịch não tủy, sinh khả dụng PO cao, hấp thu không phụ thuộc acid dịch vị.

Là bistriazol, hoạt tính kháng nấm tương tự miconazol. Phổ kháng nấm rộng, là thuốc thay thế cho amphotericin B trị nhiễm nấm nội tạng.

Hiện nay, fluoconazol là thuốc lựa chọn trị nhiễm *Candida* ở miệng hầu và hầu hết các ca nhiễm *Coccidioides*.

100 - 200 mg/ngày/PO trị nhiễm *Candida* ở miệng hầu trên người suy giảm miễn dịch, trị nhiễm *Candida* nội tạng.

400-800mg/ngày PO, 10-12 tuần sau đó 200 mg/ngày PO trị viêm màng não do *Cryptococcus*. Nếu ở bệnh nhân AIDS thì dùng amphotericin B và flucytosin sau đó fluconazol 200 mg/ngày, PO.

- Dạng uống: Viên nén 100 - 200 mg. Dạng tiêm: 2 mg/ml.
- 1 liều duy nhất 150 mg trị nhiễm nấm âm đạo.

**\* *Itraconazol (Sporanox)***

Hoạt tính kháng nấm giống ketoconazol. Thuốc lựa chọn trị nhiễm *Blastomyces* và *Sporothrix* và nhiễm nấm (*Chromoblastomycois*) dưới da.

Thuốc thay thế trị nhiễm *Aspergillus* phổi lan tràn và toàn thân. Trị nhiễm nấm ở sâu như nhiễm *Coccidioides*, *Cryptococcus* và *Histoplasma*, trị vi nấm

ngoài da như nấm móng chân 200 mg/ngày PO trong 12 tuần và nấm móng tay 200 mg IV/12/ngày PO trong 1 tuần, nghỉ 3 tuần, đợt 2: 200 mg x 2 ngày, 1 tuần

- Tác dụng phụ: Buồn nôn 10%, tiêu chảy (8%), ói mửa, tăng triglycerid huyết, giảm K<sup>+</sup> huyết, phát ban. Itraconazol không ảnh hưởng đến tổng hợp steroid, tương tác với thuốc chuyển hoá qua gan kém hơn ketoconazol.

- Liều dùng : 200-400 mg/ngày PO hoặc 200 mg /VI/12 giờ, 4 liều sau đó 200 mg/ngày IV.

- Chế phẩm

PO: Viên nang 100mg, dung dịch uống 10mg/ml, dung dịch 10mg/ml. Viên nang cần đủ acid dịch vị để hấp thu nên dùng lúc no, dung dịch không cần dịch vị nên uống lúc đói.

\* **Voriconazol (vfen)**

Là triazol mới nhất, dẫn xuất của fluconazol. Thuốc này cải thiện hoạt tính kháng nấm *Aspergillus*, *Fusarium* spp, *P.boydii*. *Penicillium marneiffei*, *Candida spp* kháng fluconazol.

Giống fluconazol, voriconazol có sinh khả dụng đường uống cao và thấm vào dịch não tủy tốt nhưng khác fluconazol ở chỗ là bị chuyển hóa rộng rãi ở gan và gắn mạnh vào protein huyết tương. Có ít dạng còn hoạt tính thải qua nước tiểu vì vậy giảm liều khi có suy gan nặng (giảm 50%), không giảm liều khi suy thận.

Thuốc này dễ chuyển từ IV sang PO vì sinh khả dụng cao.

- **Chỉ định:** Thuốc lựa chọn trị nhiễm *Candida* (kể cả các loài kháng fluconazol và nấm lưỡng hình. Voriconazol ít độc và hoạt tính cao hơn amphotericin B khi nhiễm *Aspergillus* xâm lấn (tốc độ đáp ứng 40-50%).

- **Liều dùng:** Liều tấn công IV 6mg/kg/12 giờ

Liều duy trì IV 4mg/kg/2 giờ hoặc PO 200 mg x 2 lần/ngày

Độc tính : Phát ban, tăng enzym gan, rối loạn thị giác tạm thời (30% bệnh nhân) xảy ra tức thời nhưng hồi phục nhanh (30') gồm có nhìn mờ, thay đổi màu sắc hoặc độ sáng. Chuyển hóa qua CYP 2C9, 2C9, và 3A4 nên tương tác với nhiều thuốc.

\* *Posaconazol*:

Azol mới được FDA công nhận phòng ngừa nhiễm *Aspergillus* xâm lấn và nhiễm *Candida* ở bệnh nhân ghép tế bào gốc tạo máu hoặc cho bệnh nhân bệnh máu ác tính có giảm neutrophil lâu dài do hóa trị. Thuốc này có hiệu quả với nấm *Mucor*

*Liều dùng*: 200 mg PO mỗi liều được dùng khi ăn rất no hoặc cung cấp nhiều nước.

*Tương tác thuốc*: Rifabutin, phenytoin và cimetidin làm giảm sinh khả dụng nên không được dùng chung. Posaconazol tăng đáng kể sinh khả dụng của cyclosporin, tacrolimus và midazolam, nên cần giảm liều khi dùng chung. Giảm liều thuốc trị ung thư loại alcaloid Vinca, thuốc chẹn kênh calci.

*Chống chỉ định* với terfenadin, pimorid, cisaprid, quinidin, alcaloid ergot.

*Tác dụng phụ*: Buồn nôn, tiêu chảy, phát ban. Viêm gan tuy ít gặp nhưng nghiêm trọng nên phải theo dõi chức năng gan hàng tuần.

Thuốc này có rất nhiều tương tác. Tránh IV cho bệnh nhân suy tim và có  $Cl_{cr} < 30$  ml/phút để tránh tích tụ chất hydroxy  $\beta$  cyclodextrin. Tránh IV cho bệnh nhân có  $Cl_{cr} < 50$  ml/phút với lý do như trên. Rối loạn thị giác tạm thời thường gặp (30%).

Thuốc được hấp thu thay đổi bởi acid dịch vị, hấp thu thuốc có thể giảm khi bữa ăn nhiều mỡ.

#### **2.4 ECHINOCANDINS: caspofungin acetat.**

Là peptid vòng lớn nối với acid béo chuỗi dài. Chất được công nhận là caspofungin.



- Caspofungin tan trong nước, gắn mạnh vào protein huyết tương  $t_{1/2}$  9-11 giờ, chuyển hóa chủ yếu qua gan, chất chuyển hóa đào thải qua phân, không điều chỉnh liều khi suy thận. Dùng đường IV vì không hấp thu qua ruột.

- Cơ chế tác động: ức chế tổng hợp  $\beta$  (1-3) D-glucan làm vỡ thành tế bào nấm nên có tác dụng diệt nấm.

- Tác dụng phụ: Dung nạp rất tốt.

Đôi khi gặp sốt, phát ban, buồn nôn và viêm tĩnh mạch chỗ tiêm. Tăng liều duy trì nếu dùng chung các thuốc cảm ứng enzym gan như efavirenz, nelfinavir, phenytoin, rifampicin. Liều duy trì giảm còn 35 mg khi có rối loạn chức năng gan vừa phải.

Không dùng chung cyclosporin vì gây tăng enzym gan.

*Chỉ định:* Nhiễm *Aspergillus* xâm lấn không đáp ứng với amphotericin B.

Nhiễm *Candida* da niêm mạc và nội tạng kể cả các loài kháng azol trừ *C. guilliermondi* và *C. parapsilosis* tương đối kháng thuốc. Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy thuốc này ít nhất hiệu quả bằng và dung nạp tốt hơn amphotericin B khi điều trị nấm *Candida* thực quản, nhiễm *Candida* huyết và *Candida* xâm lấn.

## 2.5. MICAFUNGIN NATRI

Thuốc này vừa được FDA công nhận để trị nhiễm *Candida* thực quản với liều 150 mg IV/24 giờ và phòng ngừa cho bệnh nhân ghép tế bào gốc tạo máu với liều 50 mg IV/24 giờ. Dữ liệu về hiệu quả và tính an toàn còn hạn chế.

Micafungin ít gây tương tác với thuốc khác, không cần thay đổi liều khi có rối loạn chức năng gan, thận nhưng nên thận trọng khi rối loạn chức năng gan nặng. Tác dụng phụ: phát ban, hoang tưởng. Tăng kiểm tra chức năng gan của bệnh nhân.

## 2.6. ANIDULAFUNGIN

Anidulafungin vừa được FDA công nhận trị nhiễm *Candida* huyết và nhiễm *Candida* hệ thống (áp-xe ổ bụng, viêm phúc mạc), nhiễm *Candida* thực quản. Dữ liệu về hiệu quả và tính an toàn còn ít. Anidulafungin ít chịu ảnh hưởng của CYP450 nên ít gây tương tác thuốc. Liều tấn công 100-200 mg IV, sau đó 50-100 mg IV 24 giờ.

*Tác dụng phụ:* Phản ứng do giải phóng histamin, tăng kiểm tra chức năng gan, hạ kali huyết (hiếm gặp).

### III. THUỐC TRỊ NẤM DA - NIÊM MẠC

#### 3.1. GRISEOFULVIN (ORIS PEG, GRISFULVIN)

Được phân lập từ nấm *Penicillium griseofulvum*. Rất ít tan trong nước, khá ổn định ở nhiệt độ cao kể cả trong nồi hấp.

**Hoạt tính kháng nấm:** Có tính kìm nấm. Tác động trên nhiều dòng vi nấm ngoài da ở nồng độ 0,5 – 33 µg/ml. Đã có đề kháng trong các loài này.

Không tác động trên vi khuẩn hoặc các nấm gây bệnh nội tạng.

**Cơ chế:** Chưa rõ, có lẽ griseofulvin gắn vào vi cấu trúc hình ống làm vỡ thoi phân bào, nên ức chế sự phân bào của nấm, sinh tế bào có nhiều nhân.

Các dòng nhạy cảm bắt giữ thuốc bằng cơ chế hoạt động, các dòng đề kháng giảm sự vận chuyển này.

**Dược động học:** Hấp thu phụ thuộc trạng thái vật lý của thuốc, tăng hấp thu khi dùng chung thức ăn có nhiều mỡ. Ngày nay chế phẩm được làm bằng vi hạt (microsize particle) siêu vi hạt (ultramicrosize particle) nhờ đó làm tăng hấp thu. Thuốc có ái lực cao với da bị nhiễm nấm nên gắn vào keratin của da lắng đọng ở đó, ít đi vào dịch cơ thể và mô. Khi nào cấu trúc da bị nhiễm nấm rụng đi và được thay bằng cấu trúc mới không nhiễm nấm lúc ấy mới khỏi hẳn. Vì vậy trị nấm da đầu, tóc: 1 tháng, nấm móng tay: 6 - 9 tháng, nấm móng chân: ít nhất 1 năm, nấm da: 3 - 5 tuần. Thuốc được chuyển hóa qua gan, đào thải chủ yếu qua phân,  $t_{1/2}$ : 24-36 giờ.

**Chỉ định:** Chỉ dùng dạng uống vì dạng tại chỗ tác động kém. Dùng trị nấm da, nấm tóc, nấm móng do *Microsporum*, *Epidermophyton* và *Trichophyton*. Rất hiệu quả trong các bệnh nấm da nặng do *Trichophyton rubrum* mặc dù có 1 số dòng đề kháng. Nấm móng (*Onychomycosis*) đáp ứng rất chậm, hiệu lực kém, *itraconazol* và *terbinafin* hiệu quả hơn.

\* **Tác dụng phụ** ít độc tính nặng: Nhạy cảm với ánh sáng, nhức đầu thường gặp lúc khởi đầu, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, độc gan (đặc biệt ở bệnh nhân rối loạn chuyển hóa porphyrin). Gây dị dạng bào thai và bệnh ác tính ở súc vật thực nghiệm.

\* **Tương tác thuốc:** Tăng chuyển hóa warfarin nên làm giảm thời gian prothrombin. Barbiturat làm giảm hấp thu, phenobarbital tăng chuyển hóa griseofulvin.

### \* **Chế phẩm**

Griseofulvin vi hạt (Fluvin – U/F, Grifulvine V, Grisactin).

Viên nang, viên nén 125 - 500 mg, dịch treo.

Griseofulvin siêu vi hạt (Fuluin - PIG. Grisactin ultra, Gris PEG chứa 125-300 mg griseofulvin.

Liều dùng phụ thuộc vào kích thước hạt của chế phẩm. Ví dụ 250 mg loại siêu vi hạt cho tác dụng tương đương 500 mg loại vi hạt.

### **3.2. TERBINAFIN (Lamisil):**

Là allkyphamin tổng hợp. Chất diệt nấm do ức chế enzym squalen epoxidase gây tích tụ squalen, can thiệp tổng hợp ergosterol.

- Tích tụ ở keratin, tác động giống griseofulvin, nhưng hiệu quả hơn để trị nấm móng (*Onychomycosid*) tay (6 tuần) và nấm móng chân (12 tuần). 1viên 250 mg/ngày trị khỏi nấm móng 90%. Không dùng trị nấm toàn thân.

- Tác dụng phụ: Nhức đầu, rối loạn dạ dày - ruột, phát ban, bất thường chức năng gan, rối loạn vị giác. Vì không đủ dữ liệu không nên dùng cho bệnh nhân xơ

gan hay suy thận có  $Cl_{cr} < 50$  ml/phút. Thuốc này có ái lực vừa phải với CYP450 nên ức chế chuyển hóa warfarin và cyclosporin không đáng kể (giảm 15%), giảm liều khi có suy gan thận.

Thuốc cùng loại terbinafin là butenafin (Mentax).

- Chế phẩm: Dạng uống viên nén 250mg, dạng tại chỗ kem, gel 1%.

## IV. THUỐC KHÁNG NẤM TẠI CHỖ

### 4.1. Thuốc kháng nấm loại azol

Các imidazol tác động trên vi nấm ngoài da (*Epidermophyton*, *Microsporum*, *Trichophyton*) và nấm men kể cả *Candida albicans* và *Pityrosporum orbiculare*.

Thoa ngày 2 - 3 lần trên chỗ da bị nhiễm sẽ diệt nấm da bề mặt trong 2-3 tuần, để chữa tận gốc phải lâu hơn. Thường dùng thuốc cách quãng (dùng 1 tuần nghỉ 3 tuần vì thuốc tồn tại trong móng vài tháng) để giảm tác dụng phụ và tiết kiệm thuốc mà vẫn đạt hiệu quả điều trị.

Tác dụng phụ của các azol tác động tại chỗ: Ngứa, phát ban, kích thích tại chỗ.

\* **Miconazol (Necatin)** trị nấm da đầu, da thân, nhiễm *Candida* âm đạo.

\* **Clotrimazol (Lorimin, Mycelex)**

- Viên 10 mg, ngày 5 lần trị nấm *Candida* miệng.

• **Kem 1 - 2 % trị nấm da.**

• **Viên đặt âm đạo 100 - 200mg**; kem: Trị nấm *Candida* âm đạo.

\* **Econazol (Pévaryl, Spectazole)**: Dạng kem dùng tại chỗ trị nấm da.

\* **Oxiconazol (Oxistat)**: Dạng kem và thuốc xức trị nấm da, lang ben.

\* **Ketoconazol**: Dạng kem để trị vi nấm da và nhiễm *Candida*.

Dạng dầu gội đầu để trị viêm da tăng tiết bã nhờn.

\* **Sulconazol (Exeldem, myk 1%)**: Dạng dung dịch trị nấm da, lang ben.

\* **Terconazol** (Terazol): Trị nhiễm *Candida* âm đạo.

## 4.2. Kháng sinh kháng nấm loại polyen

### \* *Nystatin* (*Mycostatin*)

Là 1 polyen macrolid, ổn định ở dạng khô nhưng bị phân hủy nhanh chóng khi có nước hoặc huyết tương. Cấu trúc, cơ chế tác động và đề kháng tương tự amphotericin B nhưng rất độc không thể dùng đường toàn thân.

Không hấp thu qua da, niêm mạc hoặc đường tiêu hóa.

Hoạt tính kháng nấm: *Candida*, *Cryptococcus*, *Histoplasma* và *Blaslomyces*, có khả năng kìm nấm và diệt nấm.

\* Chỉ định: Trị nhiễm *Candida* ở niêm mạc tiêu hóa.

- Trị viêm lưỡi, lưỡi đen, nhiễm *Candida* ở ruột dạng dịch treo uống.
- Trị nấm *Candida* quanh móng chân: Dạng gel hay thuốc mỡ.
- Viêm âm đạo, âm hộ do *Candida*.

Thuốc mỡ, gel, kem tất cả đều chứa nystatin 100.000 UI.

• Tác dụng phụ: Tiêu chảy nhẹ, nôn, kích ứng...

\* **Amphotericin B (xem phần thuốc kháng nấm nội tạng).**

### \* **Natamycin (Natacyn)**

Do ít kích thích niêm mạc mắt hơn amphotericin B nên là thuốc được lựa chọn để trị viêm giác mạc do *Fusarium solani* dạng dịch treo nhỏ mắt 5%. Tính thấm kém nên ít tác động trên nấm ở sâu trong giác mạc, vì vậy cần kết hợp với phẫu thuật mắt. Có thể dùng trị nhiễm *Candida* ở miệng và âm đạo.