

LỜI NÓI ĐẦU

Nhiễm khuẩn tai mũi họng là những bệnh lý thường gặp ở cả người lớn và trẻ em, chiếm tỉ lệ lớn các bệnh lý nhiễm khuẩn. Vì vậy việc sử dụng kháng sinh trong chuyên khoa này là rất cần thiết. Tuy nhiên việc lạm dụng, sử dụng kháng sinh không đúng chỉ định, không đủ liều, không đủ thời gian điều trị sẽ làm tăng nguy cơ kháng thuốc.

Trước thực trạng trên, nhóm chúng tôi đã quyết định dịch lại cuốn sách này với mong muốn cung cấp những kiến thức cơ bản về kháng sinh cũng như việc thực hành sử dụng kháng sinh một cách có cơ sở khoa học. Đây là những kiến thức cần thiết cho các bạn sinh viên khi đi thực tập lâm sàng cũng như các bác sĩ chuyên khoa khi hành nghề tại các cơ sở y tế.

Trong quá trình dịch không tránh khỏi những thiếu sót. Rất mong nhận được sự đóng góp ý kiến từ quý bạn đọc để cuốn sách này được hoàn thiện hơn. Mọi ý kiến đóng góp cũng như thắc mắc của quý bạn đọc, xin vui lòng liên hệ qua email: entskills@gmail.com



LỰA CHỌN THUỐC THEO KINH NGHIỆM CHO CÁC NHIỄM KHUẨN PHỔ BIẾN CỦA TAI MŨI HỌNG, ĐẦU CỖ

TAI	Chọn lựa đầu tay	Một số lựa chọn thay thế
Viêm tai giữa cấp	Liều cao amoxicillin +/- clavulanate	ceftriaxone, quinolone hô hấp cefepodoxime hoặc cefdinir
Viêm xương chũm cấp	Vancomycin + ceftriaxone	quinolone hô hấp, w
Viêm tai giữa mạn mủ	Ciprofloxacin nhỏ tai	ofloxacin nhỏ tai, w
Viêm tai ngoài cấp tính	Rượu/axit	neo/polymyx, ciproflox, w
Nấm tai	Rượu/axit	ketoconazole, w
Viêm tai ngoài hoại tử	Ciprofloxacin nhỏ tai/ TM: cộng meropenem hoặc ceftazidime	piperacillin/tazobactam cộng: gentamicin, w

MŨI XOANG	Chọn lựa đầu tay	Một số lựa chọn thay thế
Viêm mũi xoang cấp	Liều cao amoxicillin +/- clavulanate	levofloxacin, moxifloxacin cefepodoxime, w
Lan rộng ổ mắt/nội sọ	Ceftriaxone TM, hoặc quinolone hô hấp TM, hoặc	vancomycin + rifampin
Viêm mũi xoang mạn Pseudomonas	Amox/clav hoặc clindamycin Ciprofloxacin/levofloxacin	cephal + metronidazole tại chỗ: ceftazidime, gentamicin, w
Nấm	Voriconazole	itraconazole

HỌNG, ĐẦU, CỖ

Viêm amidan, VA	ceph thế hệ thứ 1/2 +/- metronidazol, clindamycin, amox/clav
Viêm họng cấp	erythro-clarithromycin, penicillin, amox, ceph thế hệ thứ 1/2
Bạch hầu	erythromycin hoặc clindamycin, hoặc penicillin (tất cả cộng các thuốc kháng độc)
Viêm miệng hoại tử	clindamycin, hoặc amox/clav, hoặc ampi/sulbac, hoặc penicillin + metronidazole
Nhiệt miệng và viêm họng mụn nước (herpex)	(viêm loét họng hỗn hợp)
Thrush (nấm miệng)	tại chỗ: nystatin hoặc clotrimazole hoặc fluconazole erythromycin,
Viêm khí phế quản cấp, bán cấp	doxycycline, quinolone hô hấp

Viêm thanh thiệt cấp	ceftriaxone TM, ampicillin/sulbactam TM, quinolone hô hấp
Croup	ampicillin/sulbactam TM, ceftriaxone TM clindamycin hoặc
Áp xe cổ sâu	linezolid/vancomycin + metronidazole clindamycin hoặc meropenem +
Viêm cân mạc hoại tử	vancomycin +/- metronidazole amox/clav, clindamycin, cephalosporin thế hệ 1 +/-
Viêm tuyến nước bọt	metronidazole

Chữ viết tắt: amox/clav = amoxicillin/clavulanate (Augmentin, Augmentin ES, Augmentin XR)

Ampi/sulbac = ampicillin/sulbactam (Unasyn)

Cephalosporin thế hệ 1 = cephalexin (KEFLEX), cefazolin (Ancef, Kefzol), vv

Cephalosporin thế hệ 2 = cefuroxime (Ceftin), cefpodoxime (VANTIN), cefdinir (Omnicef), w

Quinolone hô hấp = levofloxacin (Levaquin), moxifloxacin (Avelox)

PHẦN I

TỔNG QUAN KHÁNG SINH THEO LOẠI

Mục I.A - Penicillin (Beta lactam)

Mục LA.1 - Penicillin G và V

(Brand name)

Penicillin GTB.TM: (Bicillin L-A) TB

Penicillin V uống

Penicillin là thuốc truyền thống được lựa chọn cho việc điều trị các bệnh nhiễm khuẩn phế cầu và liên cầu; cũng có hoạt tính chống actinomycosis và khoảng một nửa vi khuẩn kỵ khí thông thường của miệng và đường hô hấp trên.

Penicillin có một biên độ rất rộng về tính an toàn; liều cao đường tiêm được dung nạp tốt. Vì Penicilline là thuốc đào thải qua thận nên suy thận có thể dẫn đến nồng độ thuốc cao trong máu, và độc thần kinh có thể phát sinh từ nồng độ cao trong dịch não tủy. Penicillin qua được hàng rào máu- não nên thích hợp cho mục đích điều trị, ít nhất là khi viêm màng não.

NHỮNG BẤT LỢI:

Axit dạ dày phá hủy penicillin; do đó, các chế phẩm đường uống nên dùng nửa giờ trước ăn hoặc 2 giờ sau ăn.

Penicillin gây phản ứng quá mẫn ở khoảng 5% bệnh nhân. Phát ban (dát sần, giống sỏi, không mề đay) là phản ứng phổ biến nhất. Có thể được điều trị với thuốc kháng histamin, nhưng thực hành thông thường là ngưng thuốc. Phát ban không lường trước được tái phát ở một nửa số bệnh nhân uống penicillin. Trong các nhiễm khuẩn nghiêm trọng khi không có lựa chọn tốt hơn nào khác, penicillin được cho là an toàn cho bệnh nhân có phản ứng phát ban không mề đay trước đó. Phản ứng nghiêm trọng với penicillin là nổi mề đay/ phù mạch/ suyễn/ sốc phản vệ. Tỷ lệ phản ứng quá mẫn lên đến 0,05% đường uống, trong đó một số là tử vong. Phản ứng quá mẫn thường là không thể đoán trước được. Nó không nhất thiết phải xảy ra ở bệnh nhân có tiền sử phản ứng trước đó. Nếu dùng đường tiêm có nguy cơ tử vong cao; do đó, các chế phẩm đường uống được ưa thích dành cho thuốc ngoại trú. Đi ứng chéo tồn tại giữa tất cả các loại penicillin, như được liệt kê trong phần này.

Penicillin được bất hoạt bởi các beta-lactamase, enzyme tấn công vòng phân tử beta-lactam trong các penicillin và nhiều cephalosporin. Beta-lactamase được sản xuất bởi *Hemophilus influenzae*, *M.catarrhalis*, nhiều vi khuẩn kỵ khí, nhiều vi khuẩn gram âm khác, và gần như tất cả *Staphylococcus aureus* (trong đó sản xuất cụ thể của beta-lactamase: penicillinase). Kháng thuốc của *Strep.pneumoniae* (trên 30% các chủng ở U.S.A.) qua trung gian hoàn toàn khác - bằng cách

thay đổi penicillin binding protein, làm giảm (nhưng không ngăn cản được) các binding protein của penicillin.

Mục I.A.2 - Penicillin chống khuẩn tụ cầu (kháng penicillinase)

Methicillin; Oxacillin TM, TB; Cloxacillin; Dicloxacillin uống; Nafcillin TM

Methicillin là penicillin đầu tiên chống lại sự thủy phân bởi penicillinase. Tên của nó thường được áp dụng cho loại thuốc này. Oxacillin, cloxacillin, và dicloxacillin sau đó được phát triển để sử dụng đường uống (gây khó chịu). Nafcillin là để sử dụng đường tiêm. Các thuốc sau có hiệu quả chống tụ cầu hơn so với methicillin, nhưng không thuốc nào lợi thế hơn so với penicillin để chống streptococcus hoặc phế cầu. Đường uống phải dùng lúc đói, và dicloxacillin đạt nồng độ cao nhất trong huyết thanh. Dùng kéo dài (trên 21 ngày) điều trị với nafcillin có thể gây giảm bạch cầu có hồi phục. Chỉ định sử dụng các loại thuốc này là nhiễm tụ cầu kháng penicillin.

Staph.aureus kháng methicillin ("MRSA") chủng này được đề cập đến ngày càng phổ biến có khả năng kháng toàn bộ nhóm này cộng với tất cả các kháng sinh nhóm beta-lactam (tất cả các penicillin và tất cả các thể hệ cephalosporin và carbapenems).

Mục I.A.3 - Amino-penicillin

(Brand name)

Ampicillin TM, uống

Amoxicillin uống: (Amoxil, Trimox)

Các amino-penicillin (mạnh hơn so với penicillin) về hoạt tính chống lại liên cầu và phế cầu (ngoại trừ chủng kháng penicillin mức độ cao). Thuốc cũng gia tăng hoạt động chống lại nhiều vi khuẩn gram âm, đặc biệt là *Hemophilus influenzae*, *Proteus mirabilis*, và nhiều *E.coli*, nhưng không *Pseudomonas aeruginosa*. Axit dạ dày phá hủy ampicillin, nhưng amoxicillin được dung nạp tốt nhất lúc ăn; nồng độ huyết thanh và nồng độ thuốc trong dịch tai giữa cao hơn đáng kể so với ampicillin.

Amino-penicillin tạo ra nhiều phản ứng dạng phát ban (khoảng 7%) so với nhóm penicillin khác; điều này đặc biệt đúng khi ampicillin được kê đơn cho bệnh nhân có nhiễm bạch cầu đơn nhân (65- 90%). Từ đó, viêm amidan xuất tiết mủ thường là dấu hiệu đầu tiên của nhiễm trùng bạch cầu đơn nhân - thậm chí ở trẻ em - nên kháng sinh khác amino-penicillin được ưa thích kê toa hơn cho viêm amidan xuất tiết mủ.

Các chủng *Hemophilus influenzae* kháng ampicillin cho thấy tỷ lệ trung bình là 40% ở U.S.A và 20% trên toàn thế giới. Hơn nữa, các chủng *M.catarrhalis* kháng ampicillin gần đạt tới 90% trong các loại thuốc U.S.A. Thuốc thay thế được thảo luận trong phần III.B. Kháng thuốc gây ra bởi sản xuất beta-lactamase từ hemophilus, *M.catarrhalis*, và một loạt các vi khuẩn hiếu khí khác và vi khuẩn kỵ khí. Tụ cầu kháng thuốc gây ra bởi penicillinase.

Mục I.A.4 - Augmented Amino-penicillin

(Brand name)

Amoxicillin cộng kali clavulanate (amox/clav): (Augmentin, Augmentin ES, Augmentin XR) uống

Ampicillin cộng với sulbactam (ampi/sulbac): (Unasyn) TM

Đe chống lại các vi khuẩn kháng thuốc, hợp chất ức chế beta-lactamase như acid clavulanic, sulbactam và tazobactam đã được phát triển. Những chất này biểu lộ hoạt động tự kháng khuẩn ít, nhưng có khả năng ràng buộc không thể phục hồi các enzym beta-lactamase được tạo bởi một số vi khuẩn kháng thuốc kháng sinh beta-lactam (penicillin và cephalosporin). Khi sử dụng kết hợp, axit clavulanic phục hồi hoạt động kháng khuẩn amoxicillin chống lại các vi khuẩn kháng khác như *Hemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staph.aureus* (trừ MRSA), *B.fragilis*, và vi khuẩn kỵ khí khác. Do đó, sự kết hợp đã được chứng minh là rất hiệu quả trong điều trị viêm tai giữa cấp và viêm xoang, ngay cả khi vi khuẩn này đã được chứng minh là có khả năng kháng amoxicillin một mình.

Thật không may, các hợp chất này không ảnh hưởng đến sức đề kháng của phế cầu với penicillin, vì nó không qua trung gian beta-lactamase. Nhưng amoxicillin tăng liều trong amox/clav (công thức ES và XR) thường giữ hoạt tính chống phế cầu giảm nhạy cảm với penicillin (xem phần III. A). Tác dụng phụ đường tiêu hóa (buồn nôn, nôn, tiêu chảy) là một hạn chế khi sử dụng đường uống, nhưng cũng có thể giảm được nếu các loại thuốc được dùng chung bữa ăn và bữa ăn được theo sau bởi một thuốc lactobacillus (Lactinex, Bacid) hoặc sữa chua.

Thuốc dạng tiêm (TM) tương đương amoxicillin/clavulanate là ampicillin/sulbactam. Sự kết hợp này rất hữu ích cho phổ kháng khuẩn rất rộng của bệnh lý nhiễm trùng đầu và cổ vì lẽ đó thuốc có hoạt động chống lại các loài vi khuẩn được liệt kê dưới đây.

VI KHUẨN GRAM DƯƠNG

Hiệu khí:	Kỵ khí:
<i>s. aureus</i> (trừ MRSA)	<i>Clostridium</i>
<i>S.epidermidis</i>	<i>Peptostreptococcus</i>
phần lớn <i>Spneumoniae</i>	<i>Peptococcus</i>
<i>S.pyogenes</i>	
<i>S.viridans</i>	
<i>Enterococcus</i>	

VI KHUẨN GRAM ÂM

Hiệu khí:	Kỵ khí:
<i>H.influenzae</i>	<i>Bacteroides</i> spp., bao gồm <i>B.fragilis</i>
<i>M.catarrhalis</i>	
<i>E.coli</i>	
<i>Klebsiella</i>	
<i>Enterobacter</i>	
<i>Proteus</i>	

N.gonorrhoeae

Đáng chú ý là *Pseudomonas aeruginosa* không có mặt trong danh sách trên. Sự kết hợp của ticarcillin với clavulanic acid (Timentin) hoặc piperacillin cộng với tazobactam (Zosyn) sẽ thêm pseudomonas trong phổ kháng khuẩn ở trên và tạo ra một sự kết hợp đặc biệt hữu ích khi

pseudomonas được cho là kết hợp với *Staph.aureus* (trừ MRSA), *Bacteroides fragilis*, và vi khuẩn kỵ khí khác.

Mục I.A.5 - Antipseudomonas penicillin

	(Brand name)
Ticarcillin:	(Ticar) TB/TM
Ticarcillin cộng kali clavulanate (ticar/clav):	(Timentin) TM
Piperacillin:	(Pipracil) IM / TM
Piperacillin cộng tazobactam (pip/taz):	(Zosyn) TM

Những thuốc này có hiệu quả chống lại hầu hết các chủng *Pseudomonas aeruginosa* cũng như *Proteus*, *E.coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, và *B.fragilis*. Nhưng kém hơn so với các aminopenicillin chống lại vi khuẩn gram dương thông thường trên bệnh lý đường hô hấp. Thuốc bị bất hoạt bởi các beta-lactamase, bao gồm penicillinase từ *Staph.aureus*, đó là lý do tại sao các chất ức chế beta-lactamase được thêm vào (để tạo nên Timentin và Zosyn). Sự kết hợp mở rộng rất nhiều phổ hoạt động của thuốc bao gồm *Staph.aureus* (trừ MRSA), vi khuẩn kỵ khí, V...V ...(như trên). Đối với nhiễm trùng vùng đầu và cổ, thuốc chỉ có thể cho bằng đường tiêm. Ticarcillin có thể làm tăng thời gian chảy máu kéo dài, và thỉnh thoảng thiếu máu/giảm bạch cầu đã được gây ra bởi các loại thuốc trong nhóm này. Piperacillin với tazobactam là mạnh nhất của các thuốc chống pseudomonas, với số lượng ít nhất các chủng kháng thuốc.

Những loại thuốc này có giá trị trong điều trị viêm tai ngoài "ác tính" hoặc hoại tử và nhiễm khuẩn pseudomonas xâm lấn khác, đặc biệt khi đe dọa lan truyền nội sọ. Đối với các nhiễm khuẩn nghiêm trọng, thuốc thường được kết hợp với một aminoglycoside như amikacin, tobramycin, hoặc gentamicin để xảy ra hiện tượng hiệp đồng chống pseudomonas, và đề kháng ít có khả năng xuất hiện (Xem Mục III.D).

Mục I.B - Cephalosporin (Beta-lactam)

Cephalosporin có thể được sử dụng để thay thế penicillin để điều trị tụ cầu khuẩn (trừ MRSA), phế cầu khuẩn, liên cầu nhạy cảm penicillin khi các chi phí bổ sung là hợp lý; cephalosporin thường được sử dụng thay thế cho penicillin ở những bệnh nhân đã có kinh nghiệm phát ban nhẹ phản ứng với penicillin. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân có tiền sử nổi mề đay, phù mạch, hen suyễn, hoặc phản ứng quá mẫn với penicillin, thường tránh sử dụng cephalosporin. Xem Mục III.L.

Phổ kháng khuẩn rộng của các cephalosporin đôi khi dẫn đến phát triển quá mức của nấm men/ nấm (ví dụ: *Candida* niêm mạc) hoặc vi khuẩn (ví dụ: *Clostridium difficile*) dẫn đến viêm ruột giả mạc. Xem thảo luận mục I.E. Tiêu chày là vấn đề phiên hà của các cephalosporin thế hệ thứ hai và thứ ba. Những loại thuốc này được phân loại thế hệ thứ nhất, thứ hai, thứ ba, hoặc thế hệ thứ tư theo cấu hình phân tử nhất định có ảnh hưởng đến phổ của thuốc về hoạt tính kháng khuẩn. Kháng

khuẩn (hoặc giảm tính nhạy cảm) với penicillin nghĩa là kháng (nhiều hơn hoặc ít hơn) tất cả các cephalosporin thông qua cùng một quá trình (penicillin binding protein).

CEPHALOSPORIN THỂ HỆ THỨ 1: có tác dụng với hầu hết các cầu khuẩn gram dương; tức là *Strep.pyogenes* (liên cầu khuẩn tiêu huyết beta nhóm A hoặc GABHS), *Strep.pneumoniae* (trừ chủng kháng penicillin) và *Staph.aureus* (trừ các chủng kháng methicillin là khả năng kháng tất cả các betalactam bao gồm tất cả các thể hệ của các cephalosporin). Việc điều trị và phòng ngừa *Staphylococcus aureus* (mục III.C) là sử dụng lớn nhất của thuốc trong phẫu thuật tai mũi họng và đầu cổ. Điều trị dự phòng chống lại bệnh nhiễm khuẩn trong phẫu thuật là một chỉ định đúng (mục IV). Nhiều chủng trực khuẩn gram âm cũng rất nhạy cảm với thuốc thể hệ đầu tiên, đặc biệt là *E.coli*, *Proteus mirabilis*, và *Klebsiella*. Thuốc không có hiệu quả chống *Serratia*, *enterobacter*, và các loài *enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacteroides fragilis*, *Hemophilus influenzae*, hoặc *M.catarrhalis*.

CEPHAMYCINS bao gồm cefoxitin (Mefoxin) và cefotetan (Cefotan). Đây là một tập hợp con của cephalosporin được phân nhóm thuốc thể hệ thứ hai, nhưng do niên đại xuất xứ hơn là do hoạt động. Thuốc hoạt động chống lại vi khuẩn kỵ khí, đặc biệt là *B.fragilis*.

CEPHALOSPORIN THỂ HỆ THỨ 2: (trừ cephamycins) là hữu ích trong việc điều trị nhiễm khuẩn do *Hemophilus influenzae* (viêm tai giữa cấp, viêm xoang, viêm nắp thanh thiệt, vv, mục III.B). Thuốc cũng hoạt động chống lại *Streptococcus pyogenes*. Thuốc ít hoạt động với phế cầu hơn amoxicillin, đặc biệt là chủng giảm nhạy cảm với penicillin (kháng đa tầng trung gian), và thuốc không hoạt động với các chủng kháng thuốc. Ngoài ra, thuốc có thể hơi ít tác dụng hơn so với các loại thuốc thể hệ đầu tiên với *Staph.aureus*.

Cefuroxim cả thuốc đường uống (Ceftin) và đường tiêm (Zinacef) đều hoạt động chống lại hầu hết *Hemophilus influenzae*, kể cả các chủng kháng ampicillin. Thuốc cũng có tác dụng chống phế cầu nhạy penicillin và chống lại hầu hết *M.catarrhalis*. Cefprozil (Cefzil) hiệu lực kém hơn với phế cầu và hemophilus; *M.catarrhalis* là chủng đề kháng. Cefaclor (Ceclor) là yếu nhất trong nhóm thuốc uống này; hầu như tất cả *M.catarrhalis* và chủng hemophilus kháng với thuốc. Bệnh lý huyết thanh đã được báo cáo sau sử dụng cefaclor. Loracarbef (Lorabid), một carbacephem, là một dẫn xuất của cefaclor; thuốc thể hiện sự thiếu hiệu lực tương tự nhưng không gây ra bệnh huyết thanh. Buồn nôn và tiêu chảy có thể đi cùng khi sử dụng các thuốc này. Cefuroxime được hấp thu tốt nhất khi dùng với bữa ăn, sau đó dùng thêm sữa chua hay Lactinex (để ngăn chặn tiêu chảy).

Cefuroxim là cephalosporin thể hệ thứ hai duy nhất thâm nhập dịch não tủy tốt, nhưng một số nhiễm khuẩn thần kinh trung ương thất bại điều trị đã được báo cáo. Cả hai cefuroxim và cefoxitin đều hoạt động chống lại *N.gonorrhoeae* sản xuất penicillinase.

TƯƠNG ĐƯƠNG THỂ HỆ THỨ HAI. Cefpodoxime là cephalosporin đường uống mạnh nhất trong điều trị viêm tai giữa cấp tính và viêm xoang, về mặt kỹ thuật, cefpodoxime (Vantin) và I

cefdinir (Omnicef) và cefditoren (Spectracef) là cephalosporin thế hệ thứ ba. Nhưng hoạt động kháng khuẩn của thuốc giống như các thuốc cefuroxim thế hệ thứ hai (Cefiin). Tương tự như vậy, thuốc được dùng đường uống hai lần mỗi ngày (cefdinir mỗi ngày một lần) với các bữa ăn cho tất cả các trường hợp có cùng chỉ định; thuốc có thể gây tiêu chảy (sử dụng sữa chua để ngăn chặn). Sự lựa chọn giữa các thuốc (hoặc so với amoxicillin/clavulanate) có thể được thực hiện trên cơ sở các chỉ phí, thuận tiện, hoặc dung nạp.

CEPHALOSPORIN THẾ HỆ THỨ 3: (so với các thuốc thế hệ đầu tiên) có nhiều hoạt động chống lại trực khuẩn gram âm và cầu khuẩn (như *Hemophilus influenzae*, *M.catarrhalis*, *N.gonorrhoeae*, và *N.meningitidis*), nhưng thuốc thường ít hoạt động chống cầu khuẩn gram dương (như tụ cầu, liên cầu và phế cầu) và các vi khuẩn kỵ khí. Điều này đặc biệt đúng đối với thuốc cefixime đường uống và ceftibuten (Cedax) có ích trong điều trị viêm tai giữa cấp tính hoặc viêm xoang chỉ khi phế cầu vắng mặt hoặc đã được điều trị.

Tuy nhiên đường tiêm (TM hoặc TB) ceftriaxone (Rocephin) và cefotaxime (Claforan) bộc lộ hoạt động antipneumococcal hiệu quả ngay cả đối với các chủng kháng penicillin ở mức độ "trung gian" và đôi khi ở mức kháng "cao". Vì thuốc hoạt động cao chống lại *Hemophilus influenzae* và *N.meningitidis* và thuốc thâm nhập rất tốt vào dịch não tủy (qua "hàng rào máu não"), thuốc là tác nhân phổ biến nhất được sử dụng để điều trị viêm màng não. Ceftriaxone TM có thể được kết hợp điều trị với vancomycin TM nếu nghi ngờ phế cầu khuẩn đa kháng thuốc ở mức độ cao, nhiễm khuẩn (MDRSP). Ceftriaxone mạnh hơn cefotaxim chống gram dương tác nhân gây bệnh, và thuốc chỉ cần dùng một lần hàng ngày. Ceftriaxone TB (Rocephin) là điều trị hiệu quả cho nhiều trường hợp viêm tai giữa khó trị (3 liều cách ngày) và các bệnh nhiễm khuẩn do lậu cầu (một liều), đặc biệt là cho bệnh nhân không đáng tin cậy.

Ceftazidime (Fortaz, Tazicef) và **CEPHALOSPORIN THẾ HỆ THỨ 4:** cefepime (Maxipime) có hoạt động tốt nhất chống *Pseudomonas aeruginosa* trong nhóm cephalosporin. Thuốc không gây độc tai, kế tiếp không gây độc thận như aminoglycosid để điều trị vi khuẩn này, hoặc thuốc có thể kết hợp với các thuốc antipseudomonas khác (gentamicin) để ngăn chặn đề kháng. Cefepime cũng có hoạt tính trên tụ cầu khuẩn và phế cầu.

SO SÁNH CEPHALOSPORIN

THUỐC	ĐƯỜNG DÙNG	THUẬN LỢI	KHÓ KHĂN
CEPHALOSPORIN THỂ HỆ THỨ 1			
Cefazolin (Ancef, Kefzol)	TM, TB	Nồng độ huyết thanh kéo dài Hoạt động trên tụ cầu khuẩn., *strep.pneumo., ** <i>E.coli</i> , proteus	ít hoạt động trên <i>Klebsiella</i> , <i>H.influenzae</i> , <i>B.fragilis</i> và <i>Pseudomonas</i> đều kháng thuốc
Cephalexin (Keflex)	Uống	Hoạt động trên tụ cầu khuẩn., *Strep.pneumo., ** <i>E.coli</i> , proteus, <i>klebsiella</i>	<i>H.influenzae</i> , <i>B.fragilis</i> và <i>Pseudomonas</i> đều kháng thuốc
Cefadroxil (Duricef)	Uống		Không hoạt động trên phế cầu kháng penicillin hoặc MRSA
CEPHAMYCINS			
Cefoxitin (Mefoxin)	TM, TB	Rất hoạt động trên <i>B.fragilis</i> , vi khuẩn kỵ khí, và <i>N.gonorrhoeae</i> (bao gồm chủng kháng penicillin)	Không hoạt động trên enterococci, <i>pseudomonas</i> Hoạt động giới hạn trên vi khuẩn gram dương và <i>hemophilus</i> Một số chảy máu
Cefotetan (Cefotan)			
CEPHALOSPORIN THỂ HỆ THỨ 2			
Cefaclor (Ceclor)	Uống	Hoạt động một phần bên <i>H.influenzae</i> , staph,* strep., pneumo.,** <i>E. coli</i> . <i>klebsiella</i> ,	Nhiều <i>M.catarrhalis</i> và <i>H.influenzae</i> kháng thuốc. Không hoạt động trên <i>B.fragilis</i> Bệnh lý huyết thanh phản ứng (Cefaclor)
Loracarbef (Lorabid)	Uống	proteus	
Cefprozil (Cefzil)	Uống 2 lần/ngày	Hoạt động trên <i>Staph. aureus</i> * <i>S.pyogenes</i> . Hoạt động một phần trên <i>H.influenzae</i> , <i>M.catarrhalis</i> , <i>s.pneumoniae</i> **	Không hoạt động trên <i>B.fragilis</i> , <i>pseudomonas</i> hoặc phế cầu khuẩn kháng penicillin

Cefuroxim (Zinacef, Kefurox) (Ceftin)	TM, TB TM.TB Uống 2lần/ngày khi ăn	Hoạt động trên <i>H.influenzae</i> , <i>N.gonorrhoeae</i> , <i>Staph.aureus</i> , * <i>Spneumoniae</i> , ** <i>S.pyogenes</i> , và hầu hết <i>M.catarrhalis</i> Thâm nhập dịch não tủy tốt	Không hoạt động trên <i>B.fragilis</i> , pseudomonas hoặc phế cầu khuẩn kháng penicillin
CEPHALOSPORIN THỂ HỆ THỨ 3, TƯƠNG ĐƯƠNG THỂ HỆ 2			
Cefpodoxim (Vantin)	Uống 2lần/ngày khi ăn	Hoạt động trên <i>H.influenzae</i> , <i>N.gonorrhoeae</i> , <i>Spyogenes</i> , <i>Staph.aureus</i> * (trừ cefpodoxime),	Không hoạt động trên <i>B.fragilis</i> , pseudomonas hoặc phế cầu khuẩn kháng penicillin hoặc MRSA
Cefdinir (Omnicef)	Uống 1 lần/ngày khi ăn	hầu hết <i>s.pneumoniae</i> , ** <i>M.catarrhalis</i>	
Cefditoren (Spectracef)	Uống 2lần/ngày khi ăn		
CEPHALOSPORIN THỂ HỆ THỨ 3/4			
Cefixime (Suprax) Ceftibuten (Cedax)	Hỗn dịch uống Uống	Hoạt động trên hemophilus, <i>M.catarrhalis</i> , <i>N.gonorrhoeae</i> , <i>E.coli</i> , klebsiella, vi khuẩn gram âm Liều 1 lần/ngày	Không hoạt động trên pseudomonas, <i>Staph.aureus</i> , hoặc <i>B.fragilis</i> Hoạt động yếu trên liên cầu và phế cầu
Cefotaxime (Claforan)	TM, TB	Rất hoạt động trên <i>H. influenzae</i> và <i>N.gonorrhoeae</i> Thâm nhập dịch não tủy cao	Hoạt động kém trên pseudomonas và <i>Staph.aureus</i> Các nhiễm khuẩn nghiêm trọng đòi hỏi dùng nhiều lần/ngày
Ceftazidime(F ortaz, Tazicef)	TM, TB	Rất hoạt động trên pseudomonas, proteus, serratia, <i>E.coli</i> , <i>H.influenzae</i> , và <i>N.gonorrhoeae</i> Thâm nhập dịch não tủy cao	Không hoạt động trên <i>B.fragilis</i> Hoạt động kém trên <i>Staph.aureus</i>

Cefepime (Maxipime)	TM, TB	Rất hoạt động trên pseudomonas Hoạt động trên <i>Staph.aureus</i> (trừ chủng kháng methi), <i>s.pneumoniae</i> , <i>Strep.pyogenes</i> Thâm nhập dịch não tủy cao	
Ceftizoxim (Cefizox)	TM, TB	Rất hoạt động trên <i>H.influenzae</i> , <i>N.gonorrhoeae</i> Liều 3 lần/ngày	Hoạt động kém trên vi khuẩn gram dương và pseudomonas
Ceftriaxone (Rocephin) Lựa chọn tốt nhất cho viêm màng não và lậu miệng	TM, TB	Rất hoạt động trên <i>H.influenzae</i> , <i>s.pneumoniae</i> , <i>meningitidis</i> , <i>N.gonorrhoeae</i> Thâm nhập dịch não tủy cao Liều 1 lần/ngày	Hoạt động kém với vi khuẩn kỵ khí, pseudomonas, và tụ cầu khuẩn

* Ngoại trừ tụ cầu kháng methicillin (MRSA), vi khuẩn có khả năng kháng tất cả các cephalosporin

** Trừ phế cầu kháng penicillin, tất cả các mức độ.

*** Bao gồm phế cầu kháng penicillin mức độ trung bình

Mục I.C - Hoạt chất Beta Lactam khác

CARBEPENEMS:

Ertapenem: (Invanz) TB, TM

Imipenem-cilastatin: (Primaxin) TB, TM

Meropenem: (Merrem) TM

Các hoạt chất có phổ kháng khuẩn rất rộng. Thuốc hoạt động chống lại *Staph.aureus* (trừ các chủng kháng methicillin) và chống lại streptococcus (*S.pyogenes* và hầu hết *s.pneumoniae*). Vi khuẩn gram âm mà thuốc có hiệu quả bao gồm *Neisseria gonorrhoeae*, *Hemophilus influenzae*, loài proteus, nhất là *Pseudomonas aeruginosa* (nhưng không ertapenem), Klebsiella, *Bacteroides fragilis* và gần như tất cả các vi khuẩn kỵ khí (nhưng không *C.difficile*). Meropenem hoạt động tích cực hơn trên *Hemophilus influenzae* và *Pseudomonas aeruginosa*; imipenem hoạt động tích cực hơn trên phế cầu kháng thuốc cao. MRSA khác nhau sự nhạy cảm với thuốc. Ertapenem không hoạt động trên tụ cầu kháng methicillin hoặc phế cầu kháng penicillin.

CHỈ ĐỊNH:

Meropenem hoặc imipenem là hữu ích cho việc điều trị các nhiễm khuẩn bệnh viện nghiêm trọng hoặc phối hợp khi mà trực khuẩn gram âm hiếu khí và kỵ khí cộng với *Staph.aureus* (không phải loại MRSA) có thể tham gia. Thuốc có thể là lựa chọn hợp lý đơn độc để bắt đầu điều trị các bệnh nhiễm khuẩn nghiêm trọng hoặc không xác định (trừ khi có liên quan thần kinh trung ương) ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch giảm bạch cầu hạt. Tuy nhiên, nói chung thuốc được sử dụng khi điều trị ban đầu với cephalosporin hoặc penicillin đã được chứng minh không hiệu quả.

BẤT LỢI:

Bệnh nhân dị ứng với penicillin nên được xem là dị ứng với các tác nhân trong nhóm này. Những loại thuốc này có thể được dùng bằng đường tiêm. Động kinh có thể đi cùng khi quá liều imipenem hoặc sử dụng trong bệnh nhân có nguy cơ cao bị co giật. Liều nên được điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể và giảm đối với bệnh nhân suy thận hoặc ở trẻ em trong điều trị viêm màng não. Tuy nhiên, Meropenem thể hiện một số hứa hẹn trong điều trị viêm màng não, không tạo hiệu ứng thần kinh trung ương bất lợi. Bởi vì đề kháng có thể phát triển trong thời gian điều trị, nhiễm *pseudomonas* nghiêm trọng không nên điều trị với imipenem đơn độc, nhưng nên kết hợp với một aminoglycoside như gentamicin. *Mycoplasma* và *chlamydia* là đề kháng thuốc.

MONOBACTAMS:

Aztreonam: (Azactam) TB, TM

Aztreonam để điều trị các bệnh nhiễm khuẩn ngoài ruột gram âm hiếu khí, như là một thay thế an toàn hơn cho aminoglycosid. Thuốc có dị ứng ít với penicillin hoặc cephalosporin, ngay cả ở những bệnh nhân có tiền sử sốc phản vệ với penicillin.

ƯU ĐIỂM:

Aztreonam là hoạt động rất mạnh chống lại *Hemophilus influenzae* và *N.gonorrhoeae* (sản xuất penicillinase). Thuốc cũng hoạt động chống lại vi khuẩn *E.coli*, *klebsiella*, *serratia*, *proteus* và *Pseudomonas aeruginosa* (hoạt động hơn so với penicillin chống *pseudomonas* nhưng hơi kém hơn so với imipenem hoặc ceftazidime). Độc tính trên tai và thận chưa được báo cáo.

NHỮNG BẤT LỢI:

Thuốc được cho là chuyên biệt chống lại nhiễm khuẩn gram âm mà colonization gram dương và bội nhiễm là phổ biến (20-30%). Sự kết hợp của aztreonam với clindamycin hay vancomycin là an toàn và hiệu quả trong việc mở rộng phổ kháng khuẩn. Kinh nghiệm trong điều trị nhiễm khuẩn thần kinh trung ương bị hạn chế.

Mục I.D - Macrolides, Ketolides, Azalides

Macrolides-Erythromycins:

Nhóm này bao gồm các loại thuốc kháng sinh erythromycins, dirithromycin, và clarithromycin. Các thuốc này là giải pháp thay thế hữu ích với các kháng sinh beta-lactam (penicillin và cephalosporin) vì thuốc có hiệu quả điều trị nhiều bệnh nhiễm khuẩn tương tự, nhưng không có tính dị ứng chéo giữa hai nhóm.

Erythromycins

(Brand name)

Erythromycin: (ERYC, Ery-Tab, PCE, EES, EryPed)

Kết hợp - Erythromycin và sulfisoxazole: (Pediazole)

Clarithromycin: (Biaxin, Biaxin XL)

CHỈ ĐỊNH:

Erythromycins gần như là hiệu quả chống lại liên cầu và phế cầu như là penicillin, nhưng phế cầu có khả năng kháng penicillin (ngay cả ở mức trung gian) là hoàn toàn có khả năng kháng macrolides và tỷ lệ phế cầu khuẩn kháng thuốc là cao hơn.

Moraxella catarrhalis có thể được điều trị hiệu quả với erythromycins, nhưng hầu hết các chủng *Hemophilus influenzae* đều kháng; nên erythromycins đơn độc như là một điều trị viêm tai giữa, thường là đáng thất vọng.

Tuy nhiên, sự kết hợp của erythromycin với một sulfonamid thường có hiệu quả chống lại hemophilus, nhưng kết hợp cả các tác dụng phụ là vấn đề.

Erythromycins cũng có hiệu quả chống lại các bệnh nhiễm khuẩn do *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* (các vi khuẩn "không điển hình" hay nội bào) và *B.pertussis* ("bệnh ho gà"). Những vi sinh vật gây bệnh đường hô hấp đôi khi bị nhầm lẫn là do nhiễm virus. Ví dụ, những "viêm phổi không điển hình nguyên phát" (các "viêm phổi đi bộ" của thanh niên), với một đợt bệnh kéo dài và ho có đờm kéo dài, thường là do vi khuẩn như vậy, đó là nguyên nhân quan trọng (thường gặp) gây ho ở người lớn, vẫn tồn tại một vài tuần sau khi "cúm". (Xem Viêm khí phế quản).

Erythromycins cũng được khuyến cáo để điều trị các bệnh viêm họng nhiễm chlamydia hoặc mycoplasma (thường gặp). Đối với các bệnh bạch hầu, và tình trạng người mang mầm bệnh *Corynebacterium diphtheriae*, erythromycin là thuốc được lựa chọn.

Dirithromycin chỉ cần uống một lần mỗi ngày, nhưng nồng độ trong huyết thanh đạt được thấp. Clarithromycin dùng hai lần mỗi ngày (mỗi ngày một lần với chuẩn bị "XL") chung với các bữa ăn; chất chuyển hóa của thuốc thể hiện một số hoạt động chống lại *Hemophilus influenzae*, nhưng sự kết hợp với một sulfonamid (ví dụ, TMP/SMX) sẽ đảm bảo phổ kháng khuẩn tốt hơn.

NHỮNG BẤT LỢI:

Erythromycins có hiệu quả chống lại nhiều chủng tụ cầu, nhưng không phải chủng kháng methicillin. Hơn nữa, sức đề kháng với erythromycin có thể xuất hiện một cách nhanh chóng. Vì vậy, loại thuốc này không được khuyến cáo cho nhiễm *s.aureus* nghiêm trọng. Sự đề kháng của *s.pneumoniae* và *H.influenzae* cũng là phổ biến. Khoảng 10 đến 15% bệnh nhân từ chối sử dụng thuốc đúng theo quy định của erythromycin vì đau dạ dày ruột. Đây là một tác dụng phụ của tất cả Erythromycins và có thể được giảm thiểu bằng cách dùng thuốc trong lúc ăn, ngoại trừ việc chất nền và stearate acid trong thuốc (thường được phân chia do kê đơn erythromycin hàng generic) sẽ không được hấp thu tốt. Thuốc tan trong ruột (Ery-Tab, ERYC) và dạng hạt (PCE) là ít tạo vấn đề này. Và sự hấp thụ của ethylsuccinate (EES) thậm chí còn được tăng cường bởi thức ăn.

Mất thính lực đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng liều cao tiêm tĩnh mạch (không uống) erythromycin. Nhưng độc tính trên tai có thể hồi phục sau khi thuốc được ngưng dùng.

Tất cả các thuốc của nhóm này làm kéo dài ít thời gian khoảng QT trên điện tâm đồ. Thuốc nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân bị loạn nhịp tim, hạ kali máu không thể điều trị và với các thuốc khác có thể làm kéo dài khoảng QT, chẳng hạn như quinidine, sotalol hoặc procainamide. Erythromycins bị oxy hóa bởi cytochrome P-450 isoenzymes để tạo thành một phức hợp chuyển hóa ổn định. Điều này ức chế sự chuyển hóa của những thuốc khác được oxy hóa bởi P-450. Tương tác bằng cơ chế này dẫn đến tăng nồng độ (đôi khi độc hại) của nhiều loại thuốc (mục VI), quan trọng nhất là:

Thuốc chống loạn nhịp: quinidine, disopyramide

Lovastatin (Mevacor)

Simvastatin (Zocor)

Atorvastatin (Lipitor)

Sildenafil (Viagra) - cần giảm liều

Theophylline * (Theo-Dur, et al.) - cần giảm liều dùng

Cyclosporine

Warfarin

Carbamazepine (Tegretol)

Benzodiazepines

Triazolam (Halcion)

Alprazolam (Xanax)

Midazolam (thường)

Alfentanil

Digoxin và digitoxin

Methylprednisolone