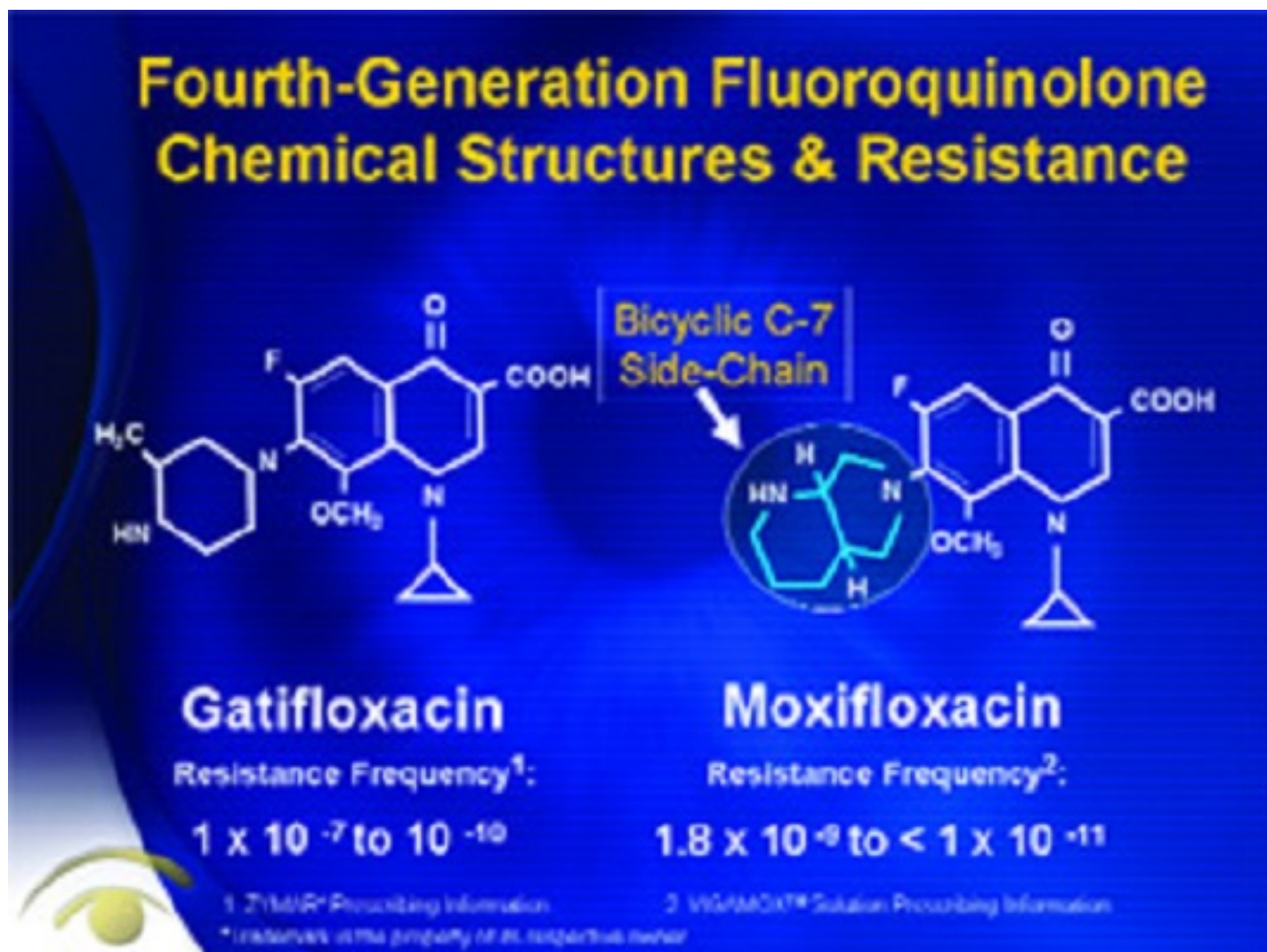


Ds Nguy_{II} n Th_{II} Mai

Khi g_{II} n thêm nhóm piperazin và m_{II} t nguyên t_{II} Fluo vào acid nalidixic t_{II} o thành norfloxacin là fluoroquinolon th_{II} h_{II} I (FQ1G), đ_{II} n th_{II} h_{II} II là: ciprofloxacin, ofloxacin và pefloxacin. Các FQ2G này có tác đ_{II} ng đ_{II} i v_{II} i tr_{II} c khu_{II} n Gram âm và tác nhân gây b_{II} nh đ_{II} ng hô h_{II} p không đ_{II} n hình. Nh_{II} ng thu_{II} c này có _{II} u đ_{II} i m v_{II} đ_{II} c đ_{II} ng h_{II} c (sinh kh_{II} đ_{II} ng t_{II} t, hàm l_{II} ng huy_{II} t thanh cao, th_{II} tích phân b_{II} l_{II} n). Tuy nhiên ho_{II} t tính c_{II} a FQ2G trên S.pneumoniae và vi khu_{II} n y_{II} m khí y_{II} u h_{II} n so v_{II} i FQ4G. Các FQ tr_{II} thành nhóm kháng sinh quan tr_{II} ng đ_{II} c s_{II} đ_{II} ng nhi_{II} u trong lâm sàng. Tình hình s_{II} đ_{II} ng quá m_{II} c trong lâm sàng và trong chăn nuôi đã đ_{II} n đ_{II} n xu_{II} t hi_{II} n nhanh chóng các ch_{II} ng kháng thu_{II} c.



Fluoroquinolon thế hệ ba và bốn

Vị trí bài Biên tập viên

Thứ ba, 10 Tháng 9 2013 07:43 - Lần cập nhật cuối Thứ ba, 10 Tháng 9 2013 08:10

Phân loại fluoroquinolon:

Có nhiều cách xếp loại FQ, dựa vào cấu trúc hoặc phổ kháng.

Phân loại FQ theo phổ kháng khuẩn gồm:

Xếp loại	Phổ kháng khuẩn invitro		Ghi chú
FQ1G	Norfloxacin	Vi khuẩn ruột (Enterobacteries)	Hàm lượng trong huyết thanh thấp
FQ2G	Ciprofloxacin(proxacin, cifga) Fleroxacin	Vi khuẩn ruột CGP: hoạt tính yếu đối với S.aureus và S.pneumoniae	Ciprofloxacin là FQ có tác dụng nhất invitro đối với Ps.aeruginosa
	Ofloxacin(Becocef, Xaflin) Pefloxacin(Peflacin)	Không điển hình: Legionella, Mycoplasma, chlamydia	
FQ3G	Levofloxacin(Getzlox IV, Levocil, Amlevo 500)	Vi khuẩn ruột = FQ2G Ps.aeruginosa – Levo < Ciprofloxacin CGP Levo> FQ2G Không điển hình levo = FQ2G	Có tác dụng trên S.pneumoniae kháng penicilin (CMI >1mcg/ml)
FQ4G	Gmifloxacin(Factive) Moxifloxacin(Vigamox Dro)	Vi khuẩn ruột FQ4G = FQ2G < Ciprofloxacin Ps.aeruginosa FQ4G, CGP FQ4G > levo Không điển hình FQ4G > Levo Vi khuẩn yếm khí	

Chú thích: CGP: Cocci Gram dương

Cơ chế tác động:

Trong vi khuẩn, các FQ khóa sự tổng hợp DNA bằng cách ức chế tác động của 2 enzym đích: DNA gyrase (hoặc topoisomerase II) và Topoisomerase IV kết quả là vi khuẩn bị chết. Mỗi FQ đều có tác động trên 2 enzym này với ái lực khác nhau tùy theo bản chất của vi sinh vật gây bệnh và loại FQ.

Cơ chế kháng thuốc của vi khuẩn:

Có 2 cơ chế: biến đổi enzym đích và sự thay đổi nồng độ mức của các bơm đẩy (pompe d'efflux).

Mức độ ái lực của một FQ đối với enzym đích chính sẽ quyết định hoạt tính của FQ đó trên vi khuẩn. Mỗi biến đổi của enzym đích sẽ có hậu quả đến ái lực và từ đó ảnh hưởng đến hoạt tính của FQ. Một đột biến nhỏ nhất của chuỗi mã hóa enzym đích có thể làm tăng nồng độ ức chế tối thiểu (CMI) của kháng sinh và là điểm xuất phát của sự kháng thuốc.

Các bơm tích cực đẩy nhiều phân tử ra khỏi chuỗi vi khuẩn, kể cả kháng sinh. Sự thay đổi nồng độ thay đổi quá mức của nhóm bơm này sẽ dẫn đến kháng chung với nhiều nhóm kháng sinh với nhau. Bơm đẩy NorA tham gia vào sự kháng của các *S. aureus* đối với FQ. Hậu quả của việc thay đổi quá mức bơm NorA, do có đột biến của gen NorA, làm nồng độ CMI của ciprofloxacin tăng từ 2 đến 4 lần (từ 0,25 lên 0,5 – 1,0mcg/ml). Nhìn chung, sự kháng với các FQ trong lâm sàng hầu hết là do đột biến nhỏ nhất của chuỗi mã hóa enzym đích hoặc các hợp chất chuyển vận vào FQ trong vi khuẩn, hoặc cả hai. Sự kháng này phát triển theo từng bước, với sự tăng CMI một vài lần. Khác với FQ2G và FQ3G, các FQ4G tác động chủ yếu trên DNA gyrase và topoisomerase IV, với ái lực gần như nhau. Do đó, hoạt tính của đa số FQ4G ít chịu ảnh hưởng bởi các đột biến hơn so với các FQ thế hệ cũ. Ngoài ra, các FQ4G cũng ít bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi quá mức của các bơm đẩy, ví dụ như bơm NorA đối với *S.aureus*.

Đường dùng hợp của các FQ

Sự hấp thu các FQ có thể bị cản trở bởi Nhôm, Magie, kẽm, sữa hoặc canci, sucralfat và các antiacid. Uống thuốc cùng với thức ăn làm chậm nồng độ đỉnh khoảng 1 giờ. Sinh khả dụng uống rất tốt, cho các nồng độ trong huyết thanh ngang với đường tiêm tĩnh mạch. Tính chất này có thể dùng đường uống trong các nhiễm khuẩn nội tạng, và khi đang điều trị bệnh

Fluoroquinolon thế hệ ba và bốn

Viết bởi Biên tập viên

Thứ ba, 10 Tháng 9 2013 07:43 - Lần cập nhật cuối Thứ ba, 10 Tháng 9 2013 08:10

đường tĩnh mạch, có thể chuyển sang đường uống, ngay khi có thể dùng dinh dưỡng qua đường này. FQ khuếch tán tốt vào đa số các mô, đặc biệt là phổi, quặng, phổi, bàng quang, thận, tuyến tiền liệt và đường tiêu hóa.

FQ đào thải hoàn toàn qua thận, một số hoàn toàn qua gan, một số vừa qua gan và thận. Levofloxacin và ofloxacin được đào thải hoàn toàn bởi thận và phổi giữ lại trong trường hợp suy thận. Các FQ3G và FQ4G có nhiều ưu điểm đặc biệt hơn so với các FQ2G, các β lactamin và cephalosporin uống:

- Tác dụng diệt khuẩn tại ổ u nhồi nhét được huyết tương rất cao sau khi uống một liều duy nhất
- Khả năng sinh học thấp hơn dài do đó cho phép cho uống một lần mỗi ngày, trừ levofloxacin trong trường hợp viêm phổi mức độ nặng (uống 2 lần mỗi ngày).
- Liên kết thấp với protein huyết thanh và phân tử do có hoạt tính cao
- Thâm nhập phân bố vào nhồi nhét xâm nhập cao vào mô, rất có ích đối với mô mềm gây bệnh trong tế bào.

Đặc điểm

Các FQ là kháng sinh diệt khuẩn. Tính diệt khuẩn phụ thuộc vào liều. Độ nhồi nhét thanh cao dẫn đến phá hủy vi khuẩn nhanh và hoàn toàn hơn. Diện tích dưới đường cong (AUC) và nồng độ ức chế tối thiểu (CMI) cho phép có được một thông số đặc biệt gọi là diện tích ức chế dưới đường cong (AIUC) phản ánh mức độ mà các nồng độ kháng sinh trong huyết tương vượt quá các nồng độ cần thiết để ức chế sự phát triển của vi khuẩn trong một khoảng thời gian nào đó.

Độ diệt khuẩn phụ thuộc vào các đặc điểm của các FQ, thời gian giữa liều và CMI nên duy trì trên 8-10 và $AIUC \geq 125$ đối với các khuẩn Gram âm và ≥ 30 đối với các khuẩn Gram dương. Ngoài ra để phòng ngừa sự phát triển kháng thuốc, nên duy trì thời gian giữa liều và CMI ≥ 10 hoặc $AIUC \geq$

125 đái vùi từ c khu n Gram âm và ≥ 50 đái vùi c u khu n Gram d ng.

M i FQ đ u có tác d ng h u kháng sinh kéo dài trên ph n l n các tr c khu n Gram âm, t ng t nh tác d ng th y c các aminosid và m t β -lactamin. Tác d ng h u kháng sinh c a các FQ ph thu c theo li u. Các FQ4G có tác d ng này t 1 đ n 6 gi , tùy theo vi khu n gây b nh và phân t thu c. Tính ch t này có th đ n đ n vi c thay đ i cách dùng c a m t s FQ trong m t s lo i nhi m khu n (ví d dùng li u cao h n v i kho n cách dài h n).

Li u l ng và s đ kháng c a vi khu n

S đ kháng c a vi khu n th ng là h u qu c a vi c đ n li u kháng sinh đ i m c t i u, do không tính đ n các v n đ vi sinh h c nh t l AUC/CMI, s ti t tr vi khu n và m c đ di t khu n. S tiêu tan các đ u hi u và tri u ch ng lâm sàng là quan tr ng đ ch ng minh hi u qu lâm sàng c a m t cách đ i u tr kháng sinh; nó không ph n ánh th t chính xác s thanh toán tác nhân gây b nh. Li u cao có th thanh toán nhanh chóng và hi u qu các qu n th vi sinh có m c đ kháng cao và cho phép ki m soát s xu t hi n đa kháng thu c c a vi khu n trong c ng đ ng.

Tác d ng invitro

Ho t ph c a các FQ2G và FQ3G g m các tr c khu n Gram âm hi u khí và m t s vi khu n không đ i n hình. Ph c a các FQ4G bao g m c ph FQ2G Và FQ3G và tác d ng t t h n trên t c u và liên c u, g m c Streptococcus pneumoniae kháng penicilin. M t s FQ4G th y có tác d ng trên các vi sinh y m khí, m t s có tác d ng trên mycobacterium tuberculosis ngang v i rifampicin.

Tác d ng không mong mu n

- Tiêu hóa (2-5%): buồn nôn, nôn, đau b ng, tiêu ch y, bi ng ăn, lo n v giác.

Fluoroquinolon th₁ h₁ ba và b₁ n

Vi₁t b₁i Biên t₁p viên

Th₁ ba, 10 Tháng 9 2013 07:43 - L₁n c₁p nh₁t cu₁i Th₁ ba, 10 Tháng 9 2013 08:10

- Tim m₁ch (2%): h₁ huy₁t áp, nh₁p tim nhanh, kéo dài kho₁n QT trong tr₁ng h₁p dùng cùng v₁i erythromycin, clarithromycin, doxepin, cisaprid kèm nguy c₁ xo₁n đ₁nh.

- Th₁n kinh (0,5- 4%): nh₁c đ₁u, bu₁n nôn, m₁t ng₁, r₁i lo₁n tính khí, lú l₁n, ph₁n ₁ng lo₁n th₁n kinh, run, c₁n đ₁ng kinh.

- Da (1-5%): ban, ng₁a, nh₁y c₁m ánh sáng, m₁y đ₁y, nhi₁m s₁c t₁ ₁ chân.

- Gan: tăng nh₁t th₁i transaminase, viêm gan tiêu h₁y t₁ bào ho₁c ₁ m₁t, suy gan.

- Th₁n: tăng nit₁ huy₁t, huy₁t ni₁u, viêm k₁ th₁n, suy th₁n

- V₁n m₁ch: b₁nh lý kh₁p ,viêm gân, đ₁t gân gót.

Ngày 15/08/2013, FDA yêu c₁u t₁t c₁ các nh₁ thu₁c fluoroquinolon ph₁i c₁p nh₁t thêm thông tin mô t₁ k₁ h₁n v₁ tác đ₁ng b₁t l₁i nghiêm tr₁ng trên th₁n kinh ngo₁i vi. Các tri₁u ch₁ng r₁i lo₁n th₁n kinh ngo₁i vi bao g₁m:

- Đau rát, ng₁a ran, tê, m₁i, ho₁c thay đ₁i c₁m giác ₁ tay, chân. Nguy c₁ này có th₁ x₁y ra ngay sau khi s₁ đ₁ng các fluoroquinolon và có th₁ kéo dài ho₁c không h₁i ph₁c.

- Nguy c₁ trên th₁n kinh ngo₁i biên ch₁ x₁y ra khi dùng thu₁c theo đ₁ng toàn thân (u₁ng ho₁c ti₁m) không liên quan đ₁n thu₁c dùng t₁i ch₁ (nh₁ tai ho₁c nh₁ m₁t).

- Các fluoroquinolons đ₁c khuy₁n cáo bao g₁m: levofloxacin (Levaquin), ciprofloxacin (Cipro), moxifloxacin (Avelox), norfloxacin (Noroxin), ofloxacin (Floxin), và gemifloxacin (Factive)

Fluoroquinolon thế hệ ba và bốn

Viết bởi Biên tập viên

Thứ ba, 10 Tháng 9 2013 07:43 - Lần cập nhật cuối Thứ ba, 10 Tháng 9 2013 08:10

- Bệnh nhân nào có triệu chứng trên thận kinh nghiệm biên chế ngừng dùng thuốc và chuyển sang nhóm kháng sinh khác, trừ khi lợi ích của thuốc vượt trội hơn so với nguy cơ.

Tương tác thuốc

Sinh khả dụng của các FQ giảm mạnh nếu dùng đồng thời với các cation (nên dùng cách xa trước 2 giờ hoặc sau 4 giờ nếu cần phải dùng)

Một số FQ ức chế cation cytochrom P4501A2 chuyển hóa theophyllin và các dẫn xuất methylxanthin.

Ciprofloxacin làm giảm nồng độ thanh thải của theophyllin đến 30%, có thể gây độc tính cấp kèm theo buồn nôn, nôn và đôi khi là cơn động kinh. Levofloxacin, gemmifloxacin và moxifloxacin không ức chế chuyển hóa của theophyllin.

Trong thực hành lâm sàng

Cần tránh kê đơn quá mức, nếu không sẽ nhanh chóng xuất hiện vi khuẩn đa kháng thuốc. Các chủng ưu tiên của các FQ2G là *S. thym* (viêm bàng quang có biến chứng, viêm thận-bể thận), tiêu hóa (hội chứng *IB*), FQ3G và FQ4G là hô hấp (viêm phổi tại cộng đồng, viêm xoang), đợt khởi phát của viêm phổi quặng mẩn tính do vi khuẩn. Các chủng liên quan đến trẻ em và hô hấp vẫn còn nhiều vấn đề bàn cãi.

Chỉ định trong nhi khoa

- Dự phòng bệnh tật (mất liều) và viêm màng não ở trẻ em.
- Viêm tai giữa mãn tính có mủ do *Ps. Aeruginosa*

- Đột biến phát phẩy khuẩn-phẩy do Ps. Aeruginosa trong trường hợp bệnh nhân nhày nhớt.
- Bệnh lý trực khuẩn và bệnh salmonella xâm nhập
- Số lượng kháng khuẩn và phổ kháng khuẩn của vùng kháng Salmonella cao.
- Nhiễm khuẩn đường niệu có biến chứng do các vi khuẩn đa kháng.
- Viêm xương tủy và lao kháng với cách điều trị chuẩn.

Kết luận

Nhóm FQ4G là một tiến bộ trong điều trị nhờ có tính diệt khuẩn tuyệt vời đối với đa số vi khuẩn gây bệnh đường hô hấp và dung nạp với a ý. Tuy nhiên các khuyến cáo chính yếu là levofloxacin trong điều trị các bệnh phổi khuẩn-phẩy gặp ở bệnh nhân dùng với β -lactamin hoặc do các chủng kháng với β -lactamin hoặc macrolid nhằm hạn chế sự thúc đẩy quá trình kháng thuốc của S.pneumoniae trong trường hợp kê đơn quá mức.

Tài liệu tham khảo

1. Dược lâm sàng I – Trường Đại học Dược Hà Nội (2009), NXB Y học
2. Dược lâm sàng và điều trị - NXB Y học (2009)
3. Dược lý học lâm sàng – NXB Y học (2003)
4. Dược thực tiễn gia Việt Nam- BYT
5. Dược lâm sàng 2002 – Các quần lý dược
6. WHO Pharmaceuticals Newsletter