

L/O/G/O



CƠ CHẾ KHÁNG SINH

ĐẠI CƯƠNG KS



- Năm 1928, Fleming đã phát hiện ra nấm *Pencillium* có khả năng diệt được *S. aureus*.
- Năm 1940, phát hiện ra penicillin và mở ra kỷ nguyên mới
- Đến nay, KS bán tổng hợp đã được tạo ra nhiều
- Có khả năng chống lại vi sinh vật nói chung

Định nghĩa KS



- Những chất có khả năng ức chế hoặc tiêu diệt vi khuẩn một cách đặc hiệu.
- Gây rối loạn những phản ứng sinh học ở mức phân tử
- Mỗi KS chỉ có tác dụng trên một loại vi khuẩn hay một nhóm vi khuẩn.

Phân loại KS



1. Phân loại theo phổ tác dụng

- Kháng sinh có hoạt phổ rộng: Một kháng sinh có tác dụng trên nhiều loại vi khuẩn, cả Gram dương và Gram âm.
- Nhóm aminoglycosid : streptomycin, gentamycin, amikacin...
- Nhóm tetracyclin
- Nhóm phenicol
- Nhóm sulfamid và trimetoprim
- Nhóm quinolon mới (flouroquinolon): cipro,levo.

Phan loại KS (tt)



2. Kháng sinh có hoạt phổ chọn lọc

- Một kháng sinh chỉ có tác dụng trên một hay một số loại vi khuẩn nhất định. Ví dụ :
 - ✓ Nhóm macrolid: có tác dụng trên vi khuẩn Gram (+) và một số trực khuẩn Gram(-) như erythromycin, roxythromycin, azithromycin...
 - ✓ Nhóm polymycin hoặc acid nalidixic: chỉ có tác dụng trên trực khuẩn gram(-).
 - ✓ Nhóm beta-lactam: nhiều dẫn xuất khác nhau nên phổ tác dụng cũng khác nhau.

Nhóm beta-lactam



- Nhóm penicilin: tác dụng đối với vi khuẩn Gram(+), bị penicilinase phân hủy.
- Nhóm methicilin: tác dụng đối với vi khuẩn Gram(+), không bị penicilinase phân hủy. Ví dụ cloxacilin, nafcilin...
- Nhóm ampicilin: hoạt phổ rộng, bị penicilinase phân hủy. Ví dụ : ampicilin, amoxicilin, pivampicilin...
- Nhóm cephalosporin: phổ rộng, bị penicilinase phân hủy. Được chia thành 4 thế hệ
- Phổ rất rộng: imipenem, không bị phân hủy bởi beta lactamase; piperacillin, ticarcillin: bị phân hủy.

Phân loại KS (tt)



3. Phân loại theo phương thức tác dụng, 2 loại:

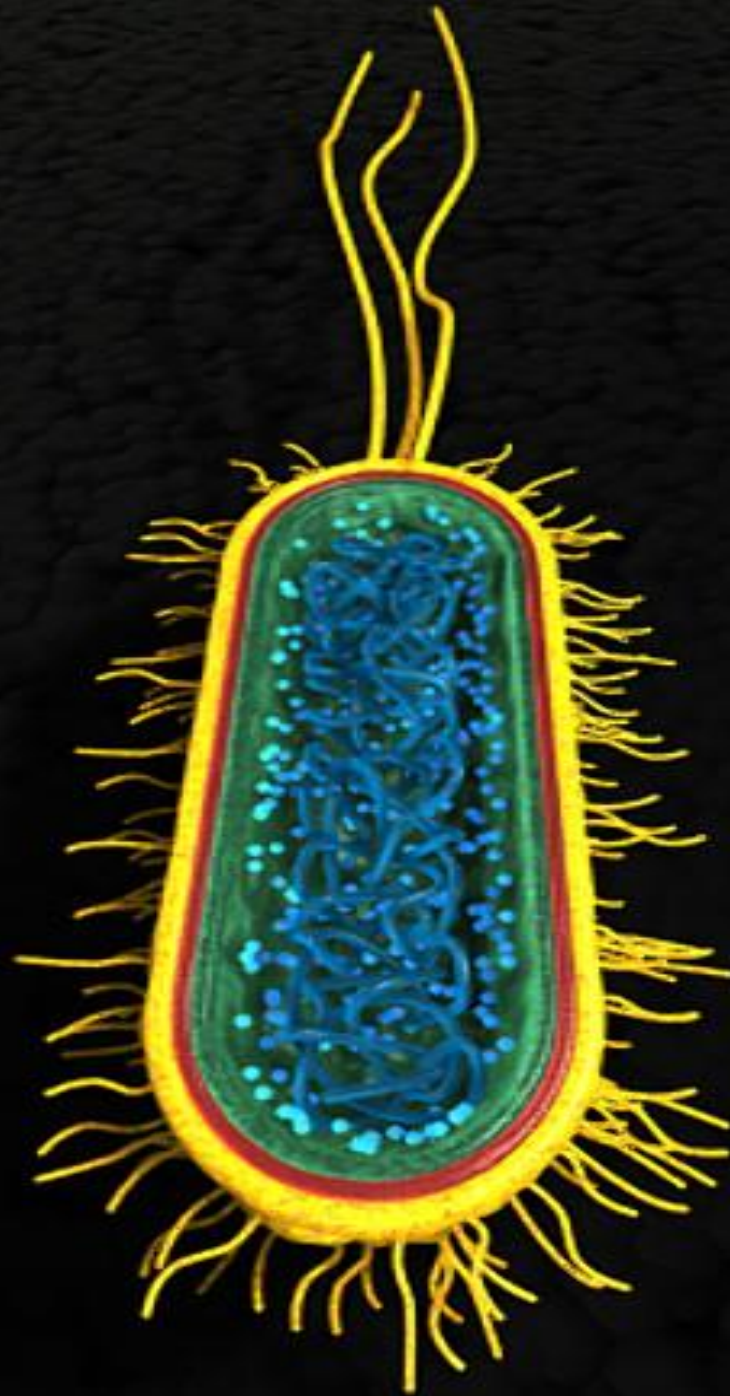
- Kháng sinh có tác dụng kìm khuẩn: acid nalidixic, lincomycin, erythromycin, sulfamid, tetracyclin, trimethoprim...
- Kháng sinh có tác dụng diệt khuẩn: aminoglycosid, cephalosporin, 5-nitroimidazol, penicilin, vancomycin, rifampicin...
- Tuy nhiên thực tế không có ranh giới rõ ràng cho sự phân biệt này vì một số KS kìm khuẩn nhưng ở nồng độ cao hơn lại có tác dụng diệt khuẩn.

CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA KS



1. Ức chế sinh tổng hợp vách

- KS ức chế quá trình sinh tổng hợp bộ khung peptidoglycan làm cho VK sinh ra sẽ không có vách và do đó dễ bị tiêu diệt. Ví dụ: nhóm **beta-lactamase, vancomycin...**



CẤU TRÚC TẾ BÀO CỦA VI KHUẨN

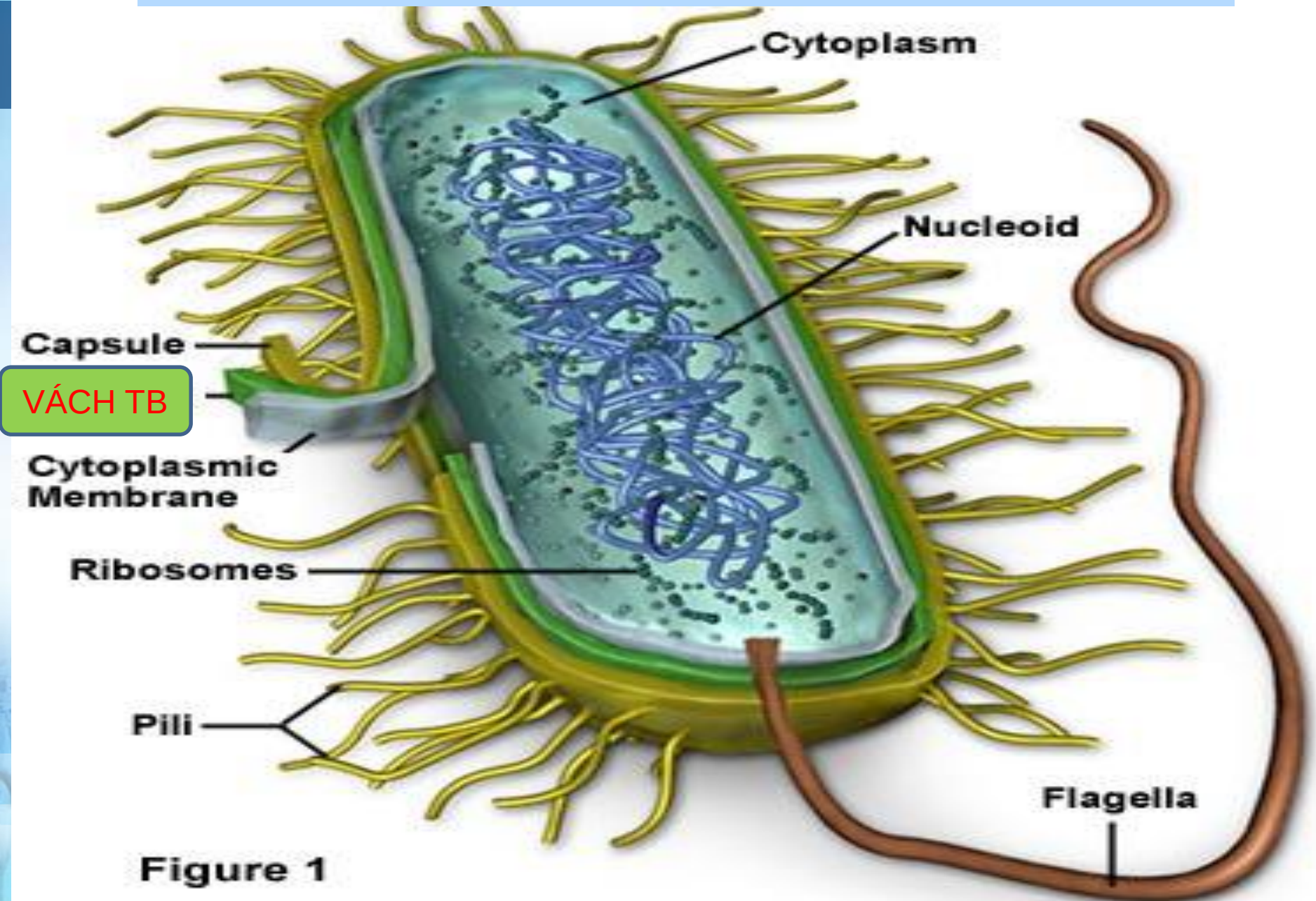


Figure 1

Gram Positive Cell Envelope

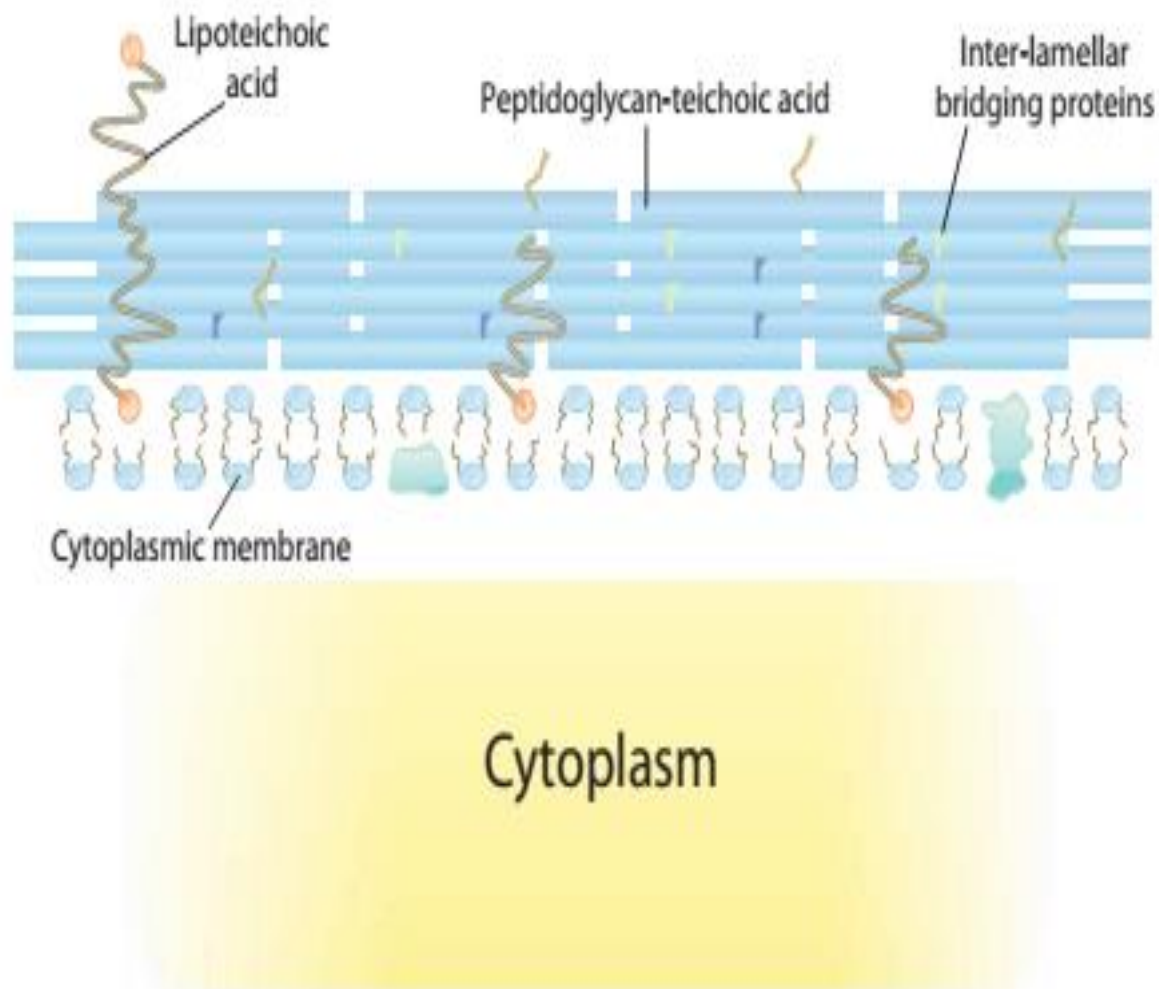
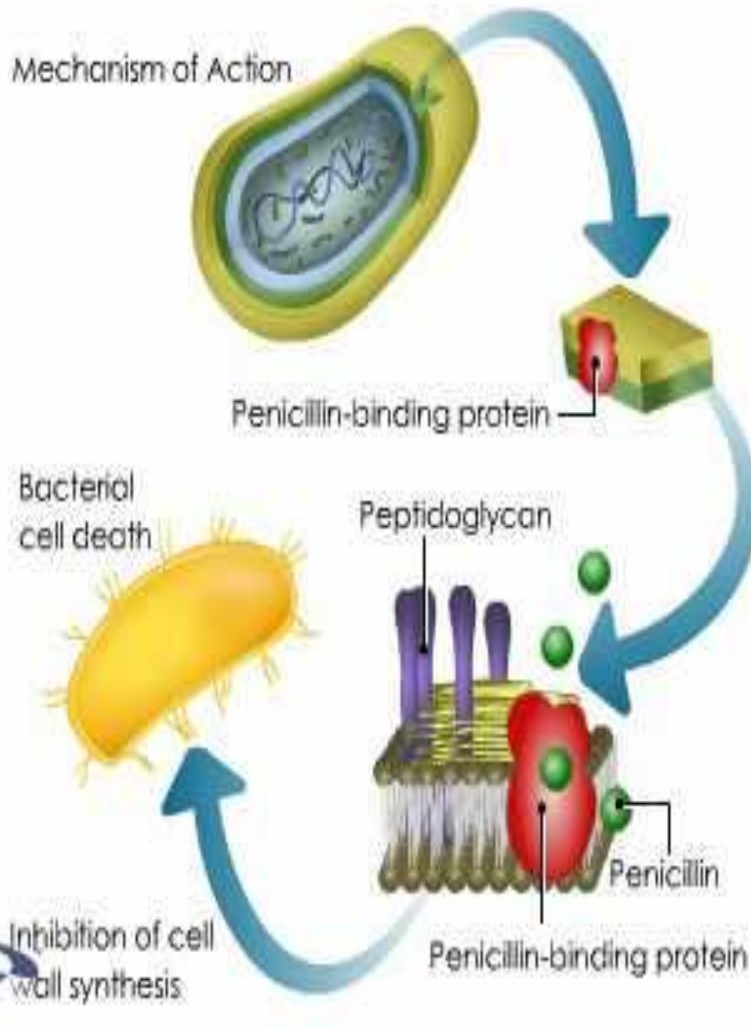


Figure 2.3 A segment of peptidoglycan of *Staphylococcus aureus*



Mechanism of Action





Beta Lactam



Porin



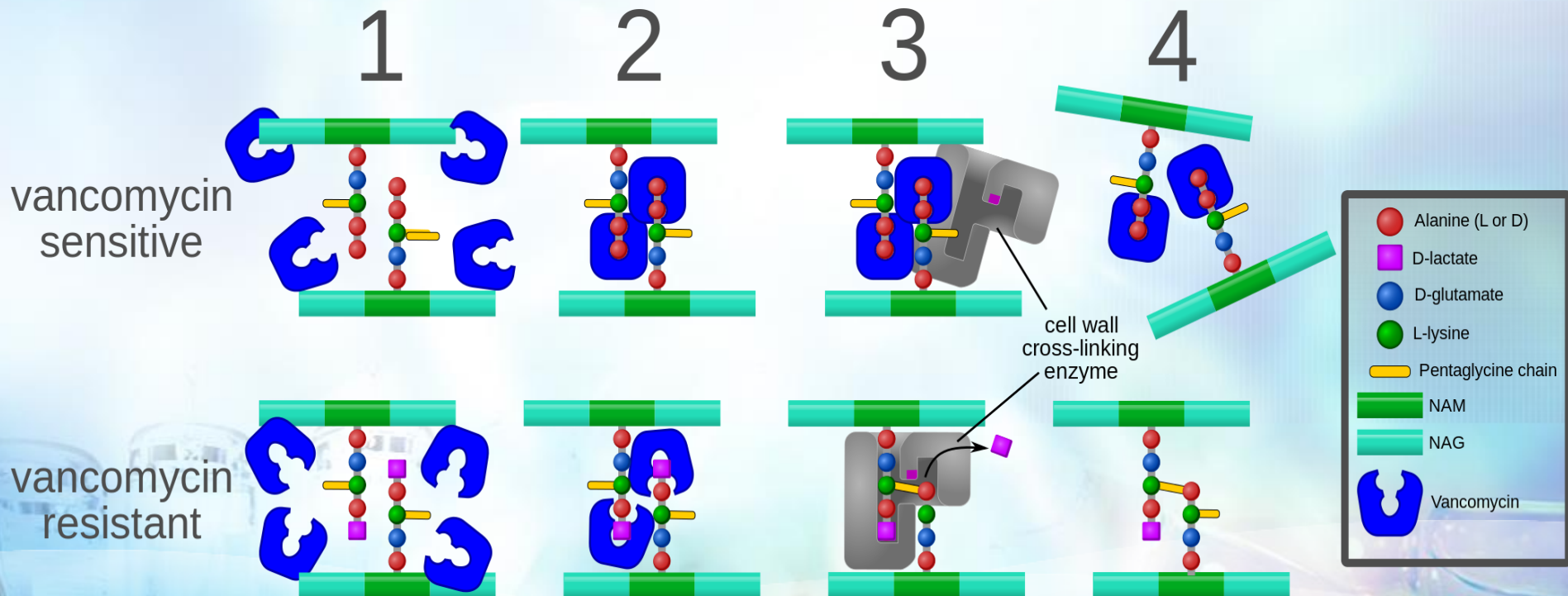
PBP

cell wall synthesis



Lysis

vancomycin

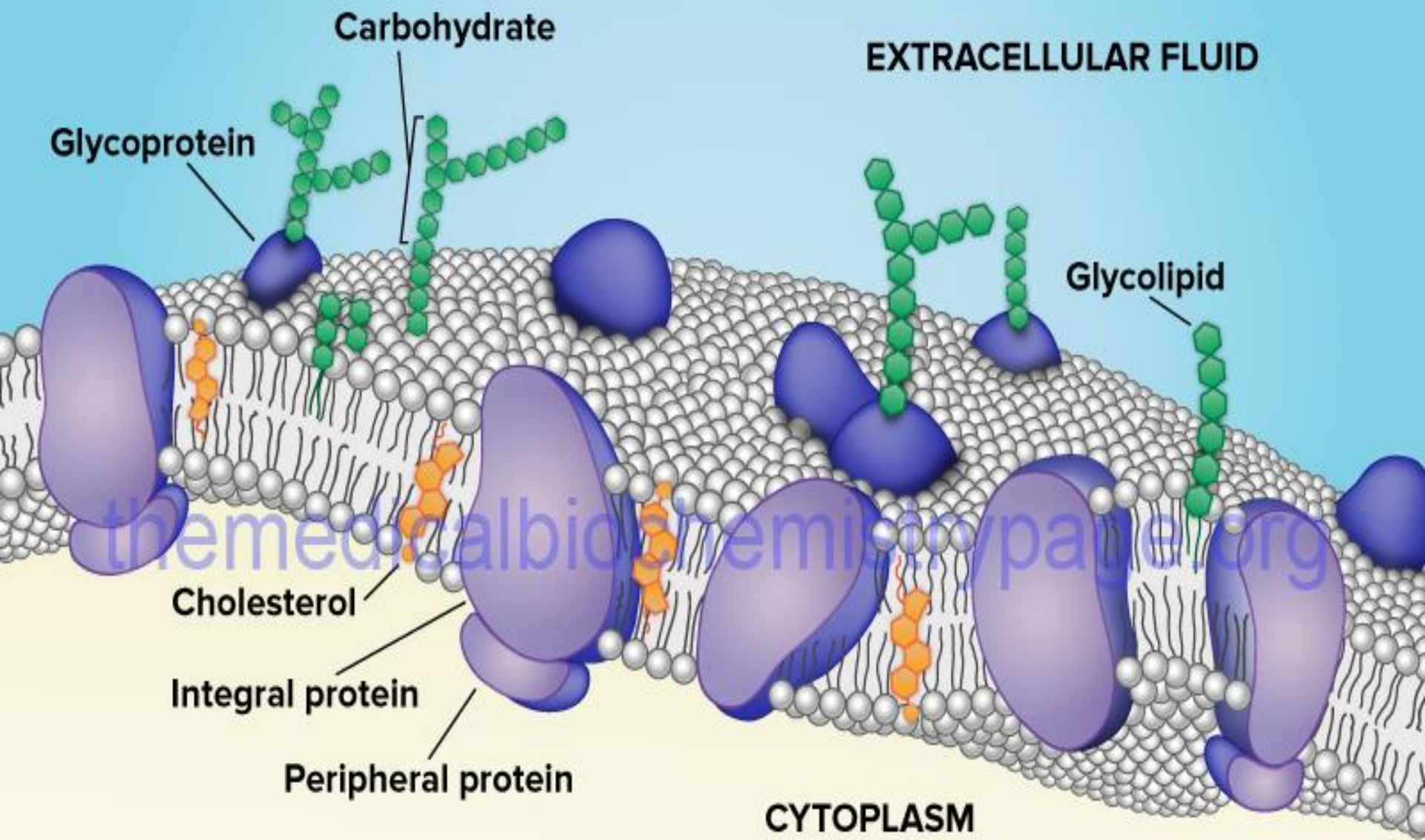


Cơ chế tác động của KS (tt)

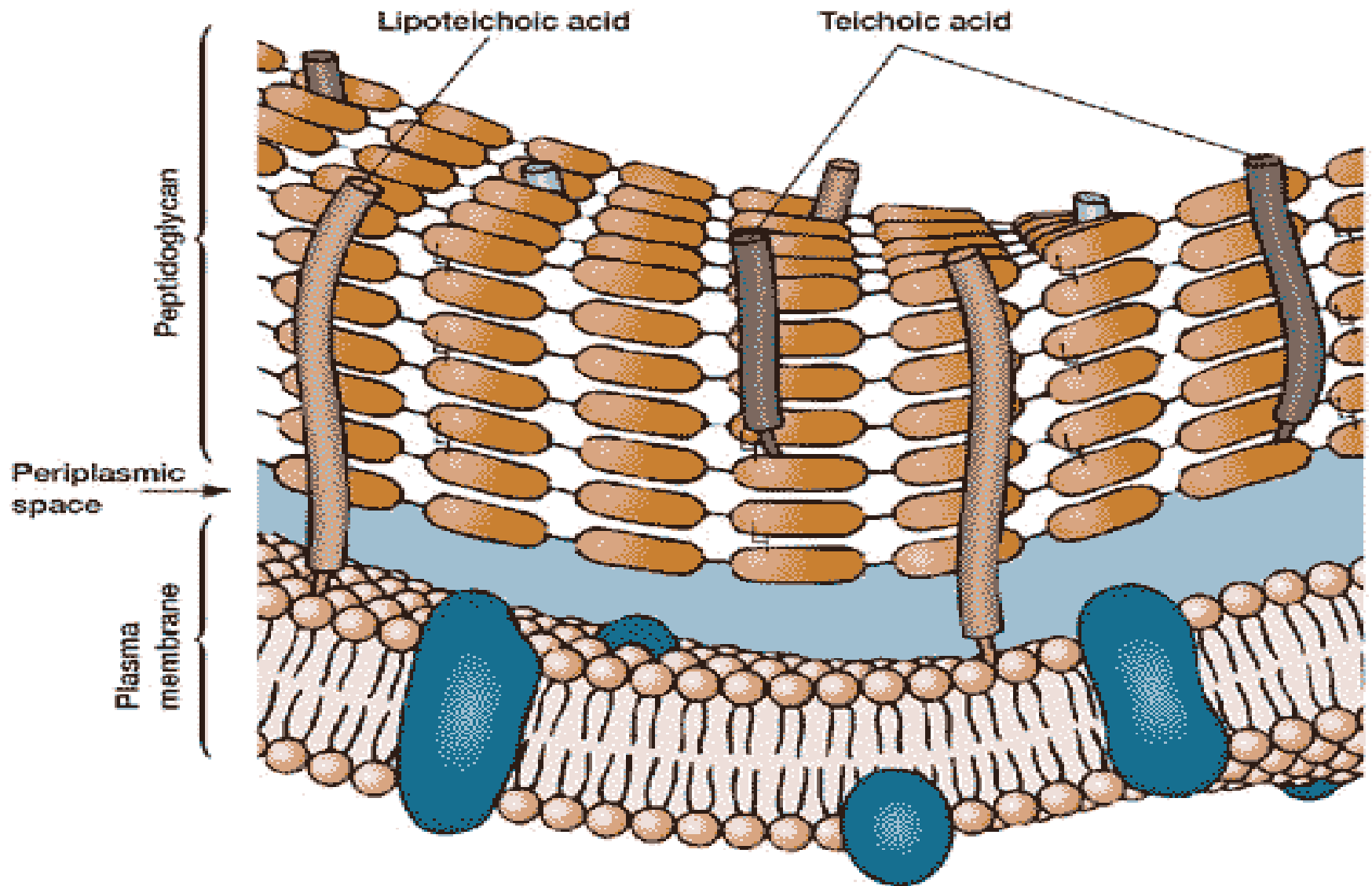


2. Gây rối loạn chức năng màng nguyên tương

- Chức năng quan trọng nhất của màng :thẩm thấu có chọn lọc
- KS làm thay đổi tính thấm màng tế bào => các thành phần trong bào tương của vi khuẩn bị thoát ra ngoài và nước từ bên ngoài ào ạt vào trong => trương phình tế bào, chết tế bào.
- Ví dụ: **polymycin, colistin.**



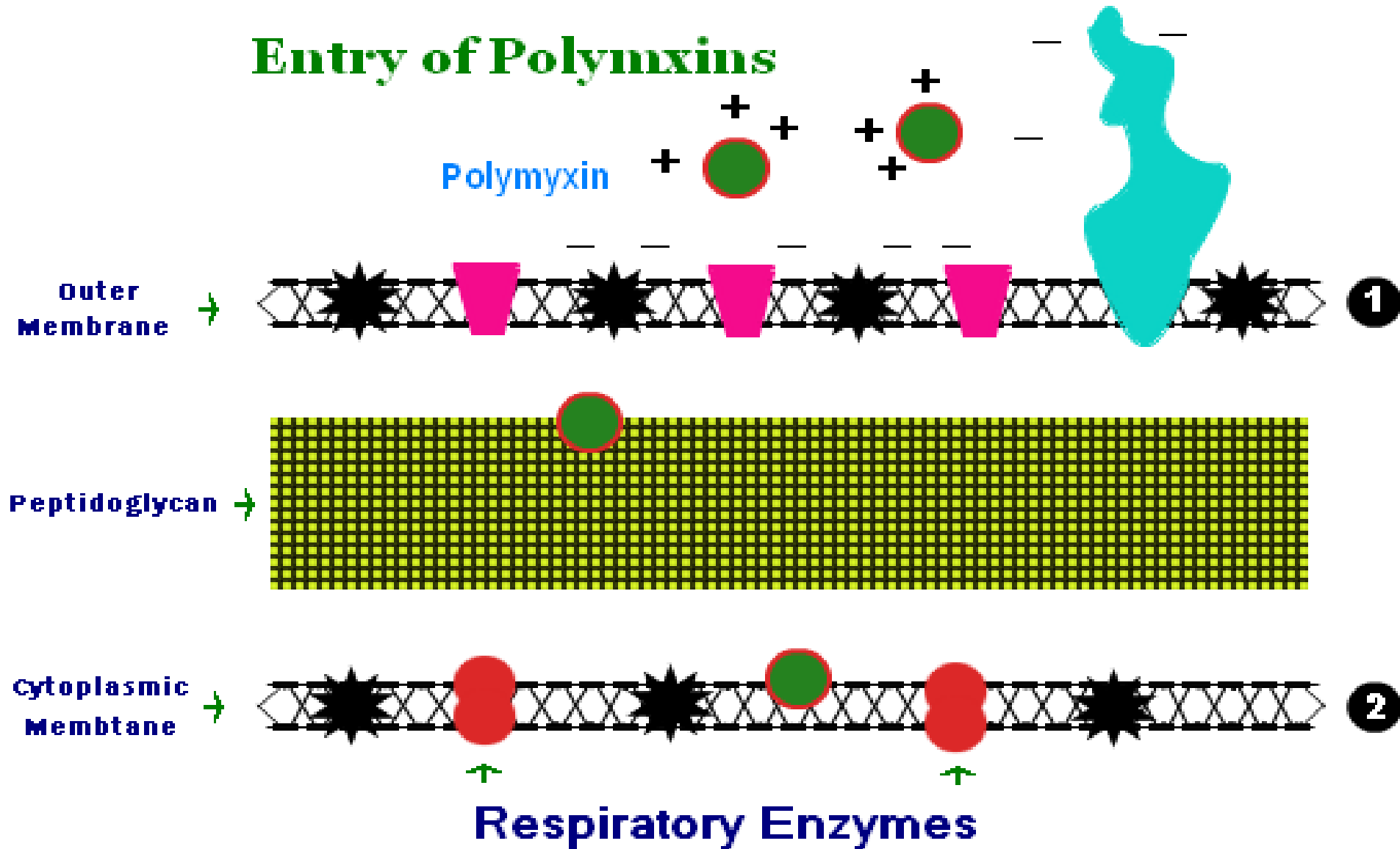
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.



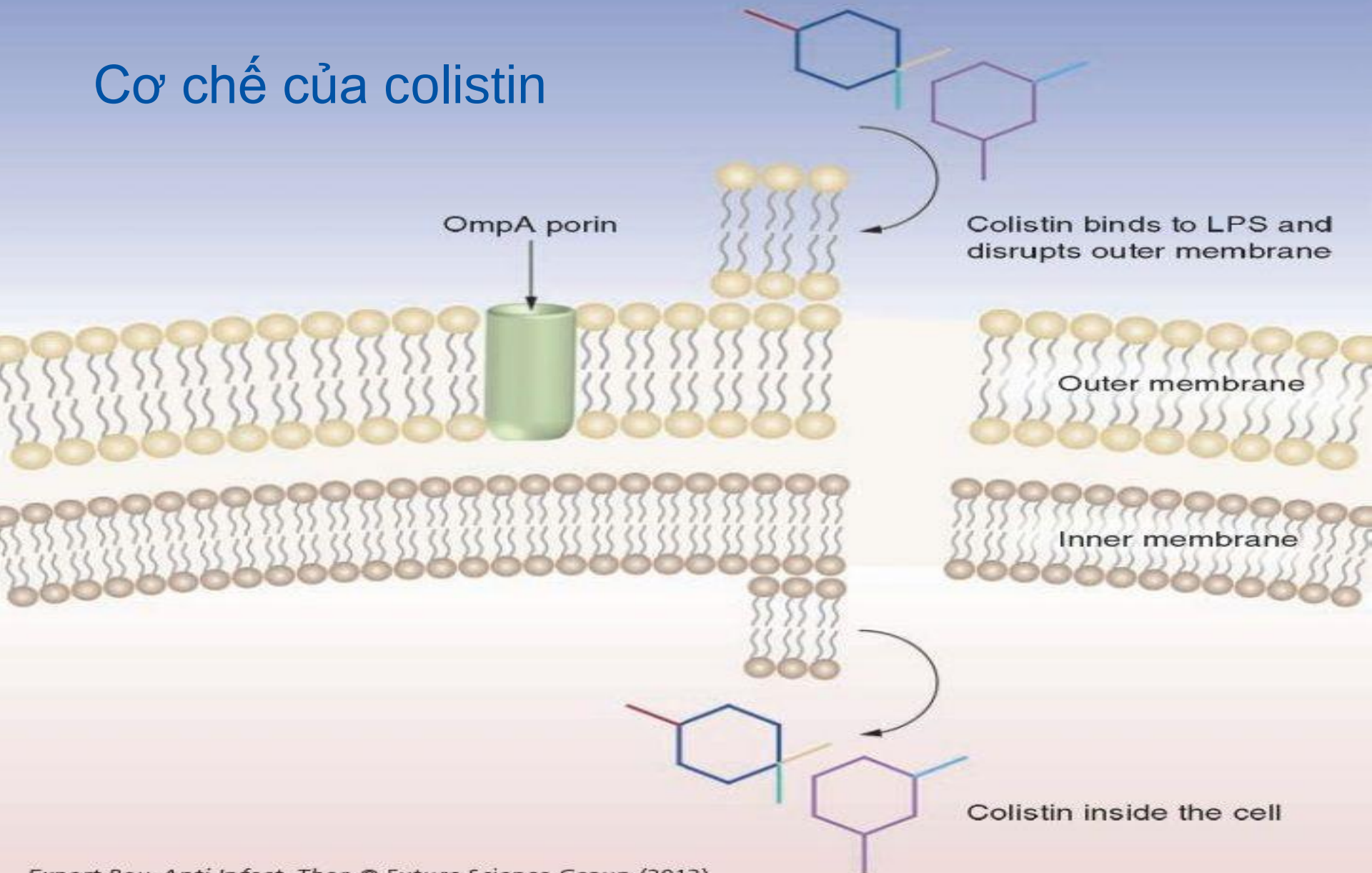
Cơ chế của polymyxins



Entry of Polymyxins



Cơ chế của colistin



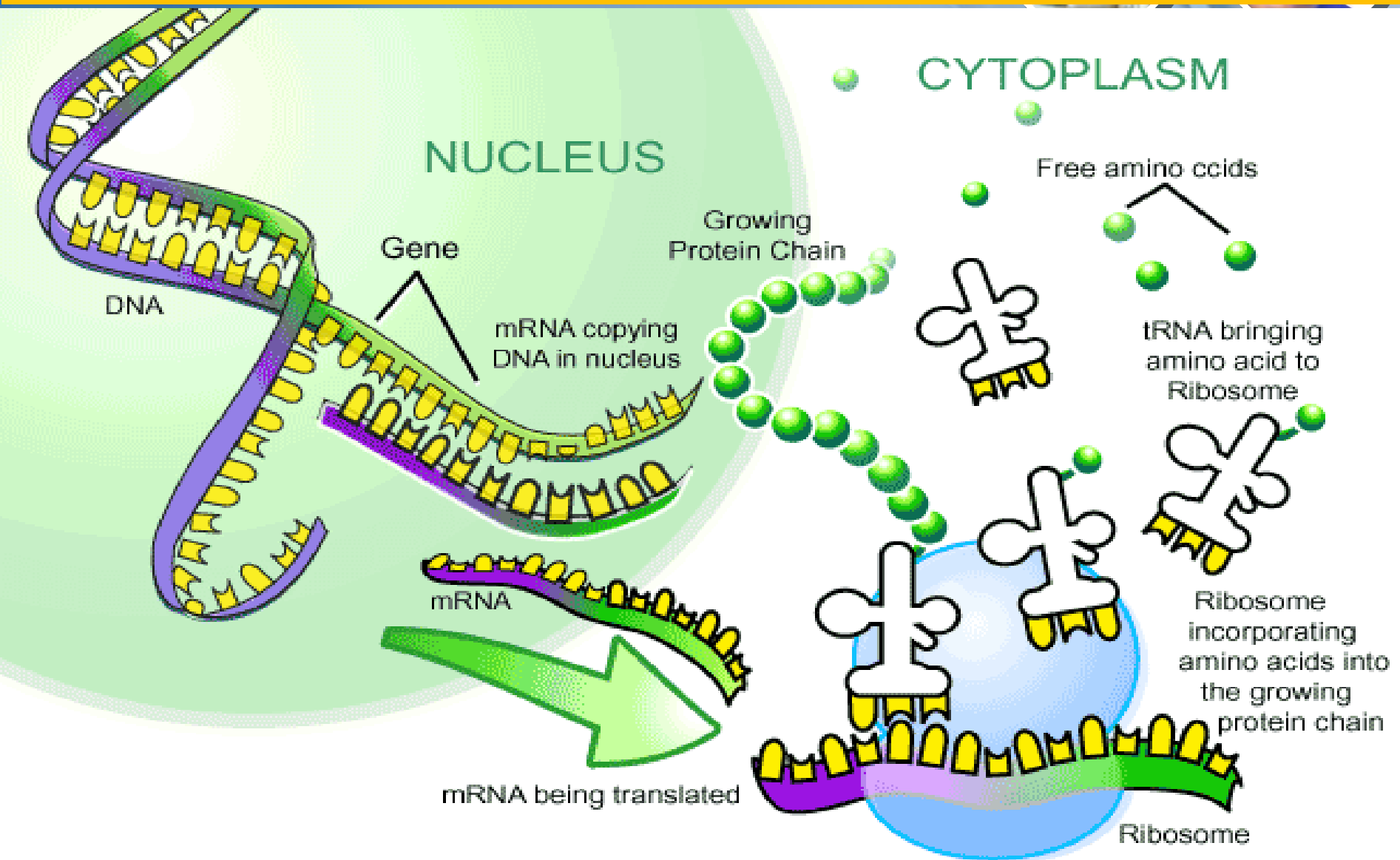
Cơ chế tác động của KS (tt)



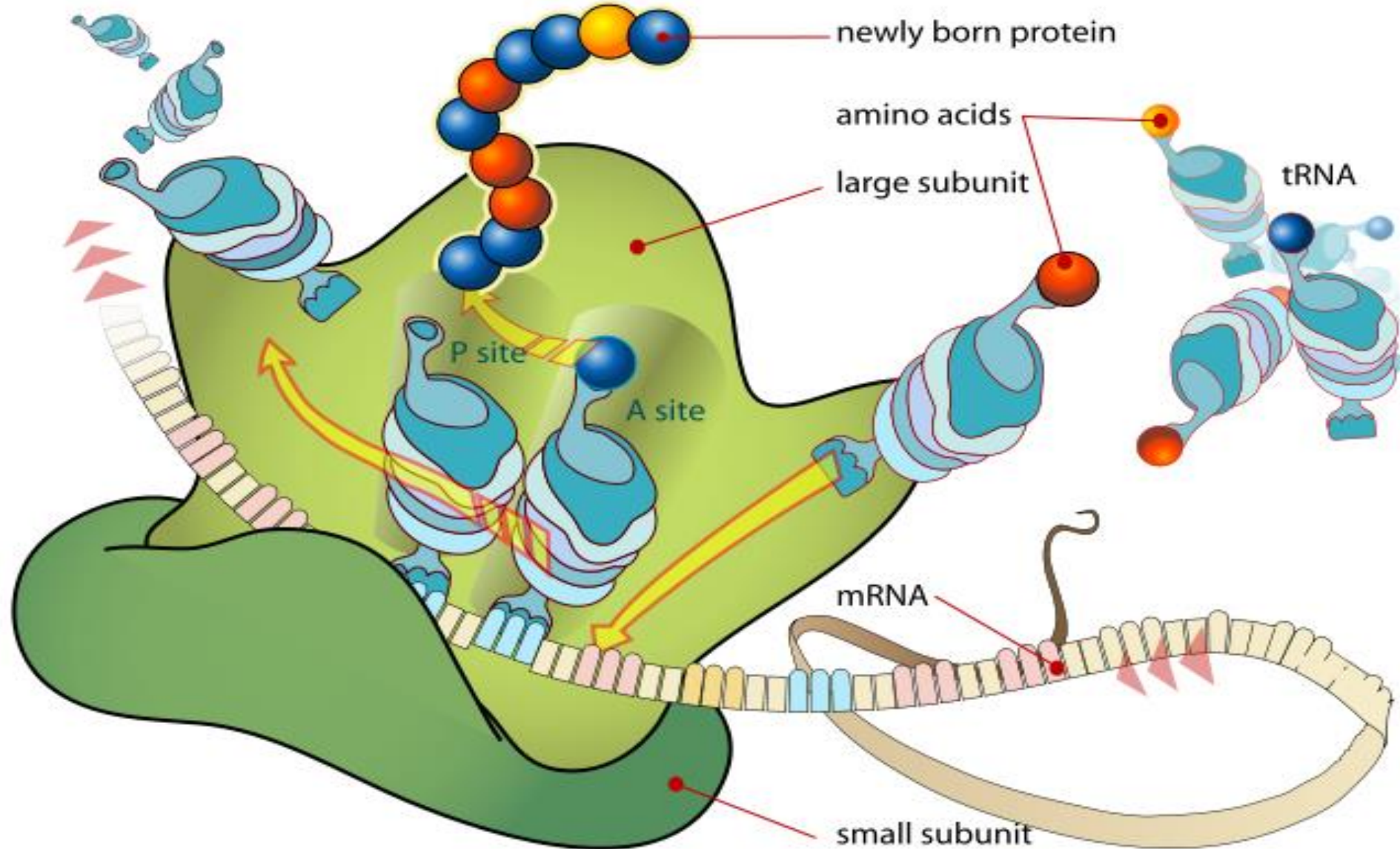
3. Ức chế sinh tổng hợp protein

- Nơi tác động là trên riboxom 70S của vi khuẩn:
 - Gắn vào tiểu phân 30S sẽ ngăn cản hoạt động của ARN thông tin như **streptomycin** hoặc ức chế chức năng của ARN vận chuyển như **tetracyclin**.
 - Gắn với tiểu phân 50S làm cản trở sự liên kết, hình thành các chuỗi acid amin tạo phân tử cần thiết cho tế bào sống **như erythromycin, chloramphenicol**.

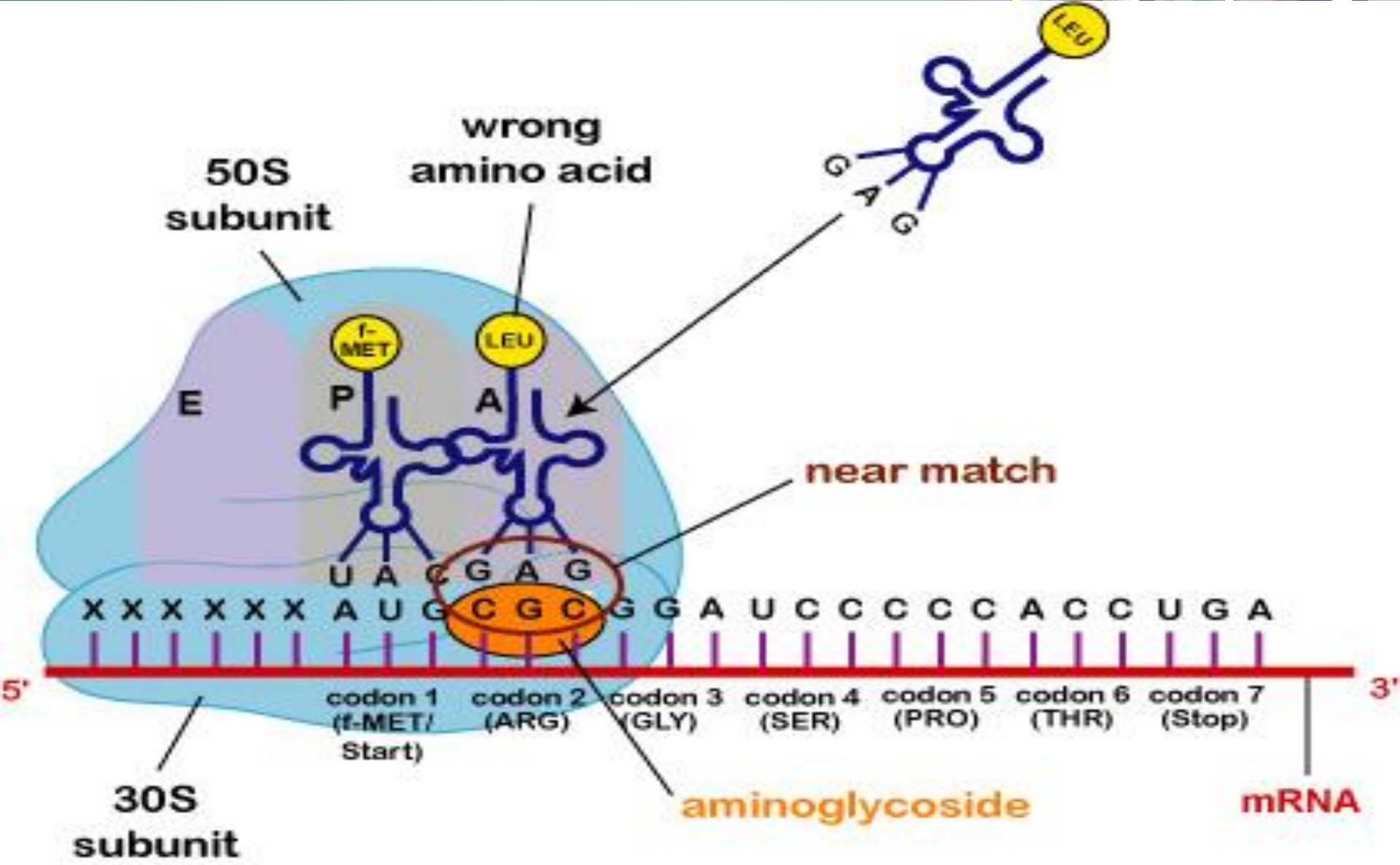
Quá trình dịch mã, chuyển mã, tổng hợp protein

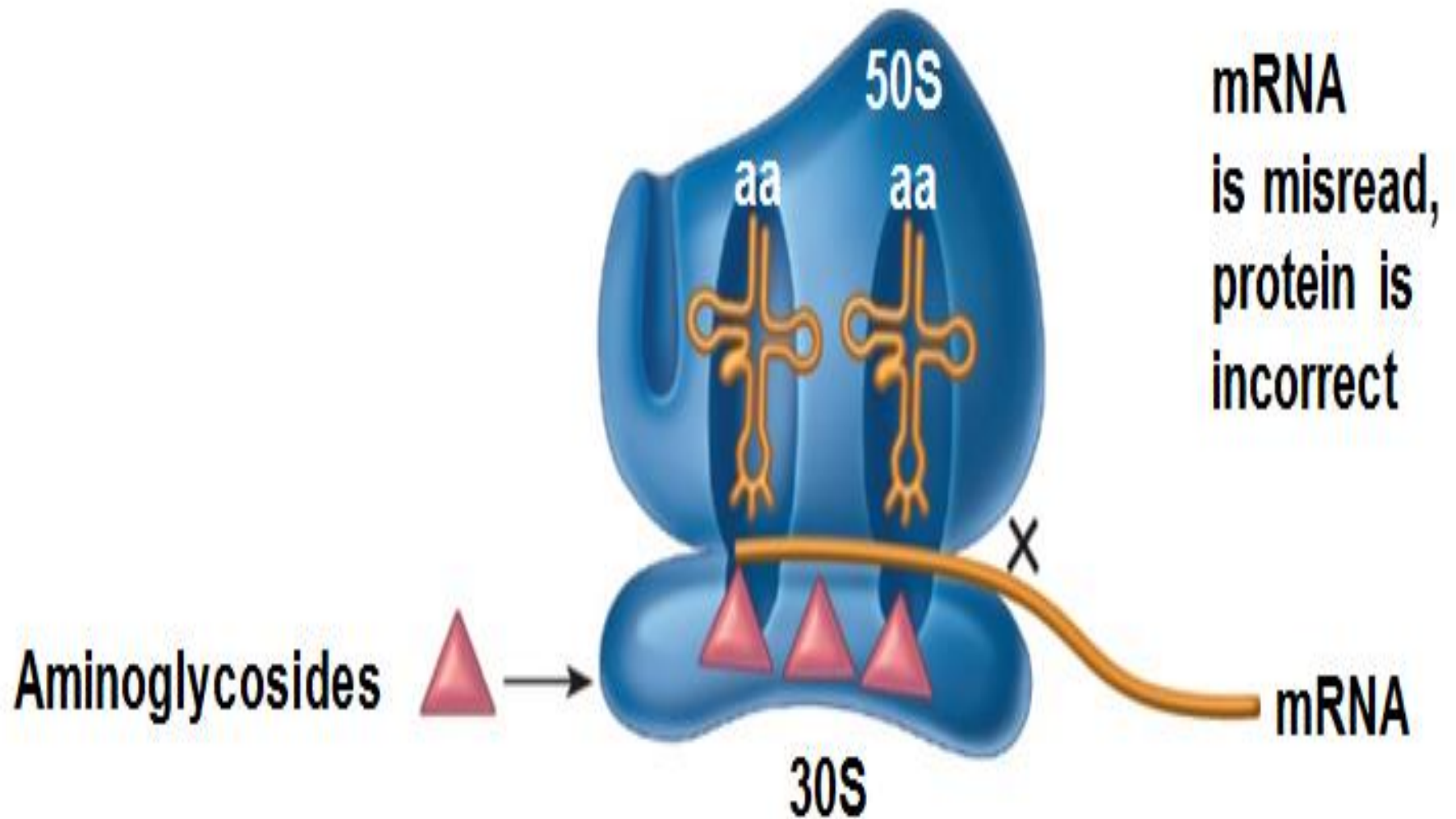


Quá trình chuyển mã

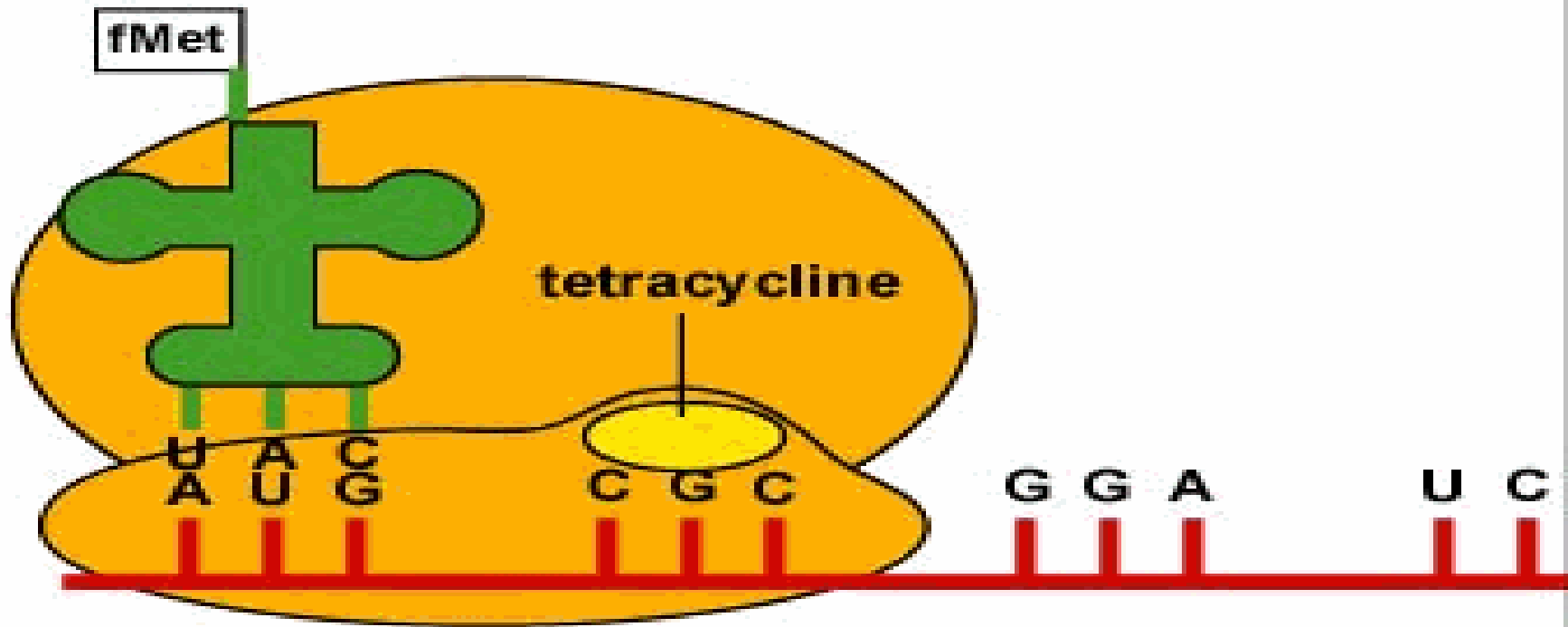


aminoglycoside

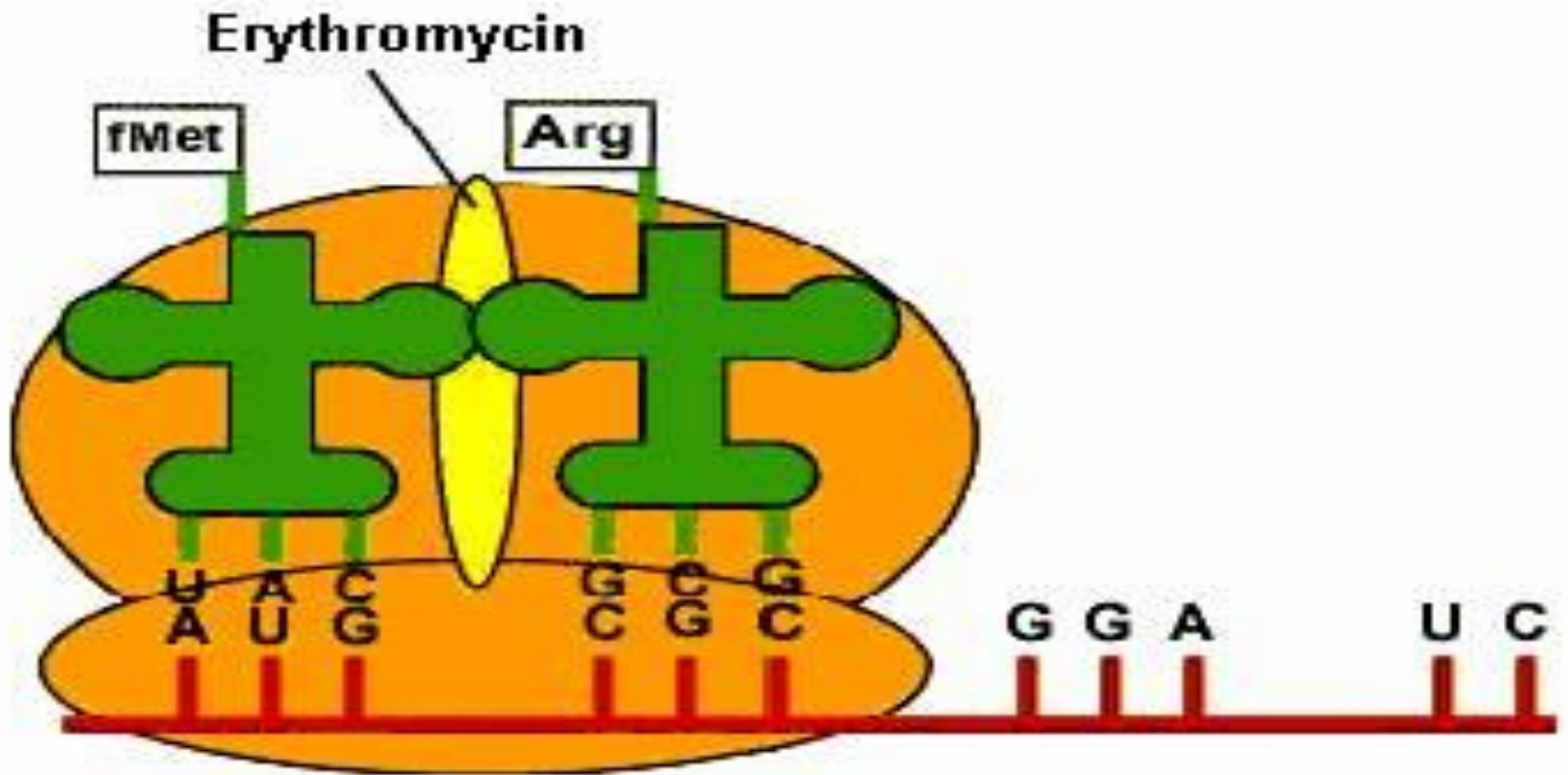




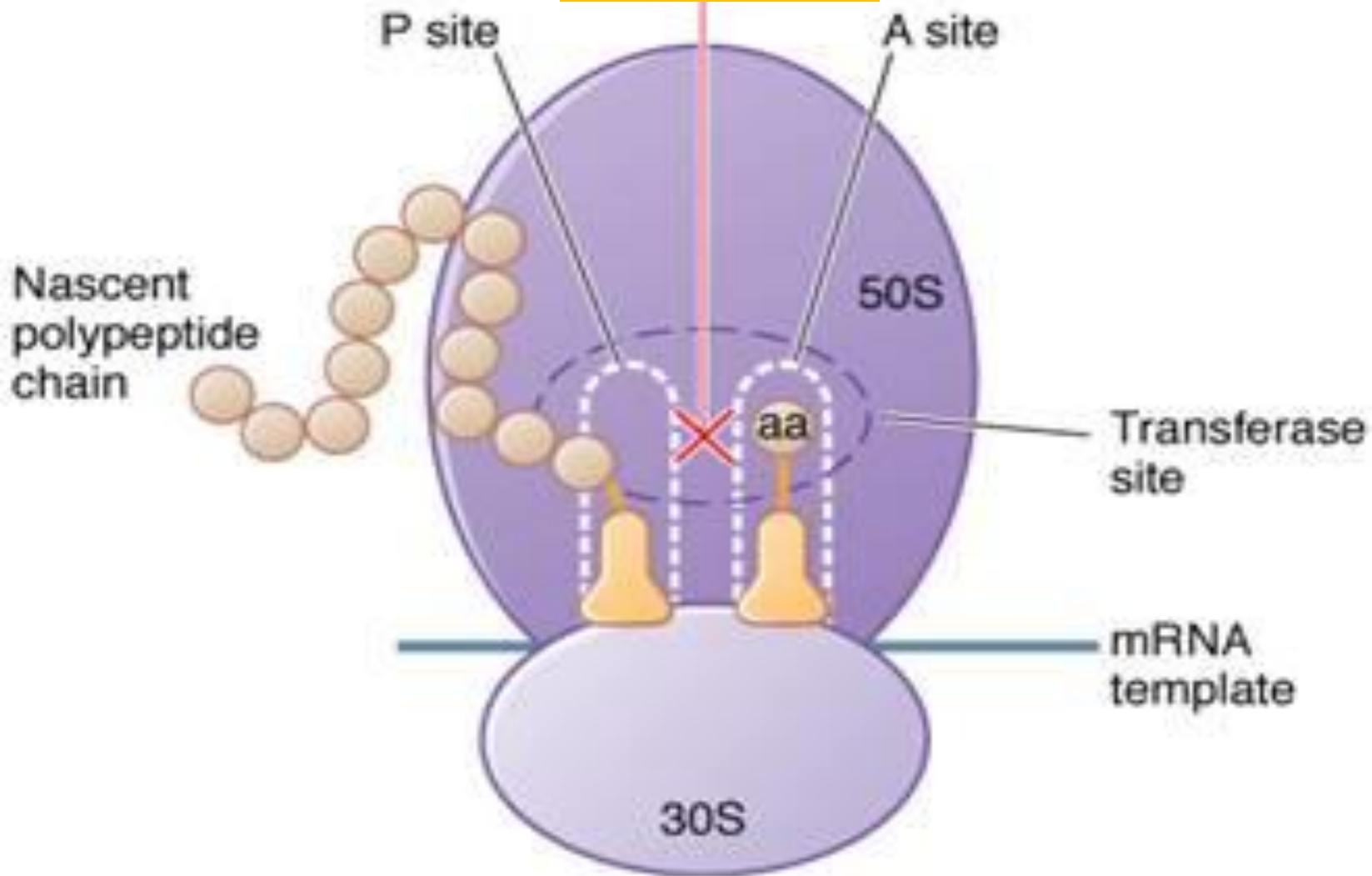
tetracycline



Macrolide



erythromycin



Ức chế sinh tổng hợp acid nucleic

❖ gồm 3 nhóm:

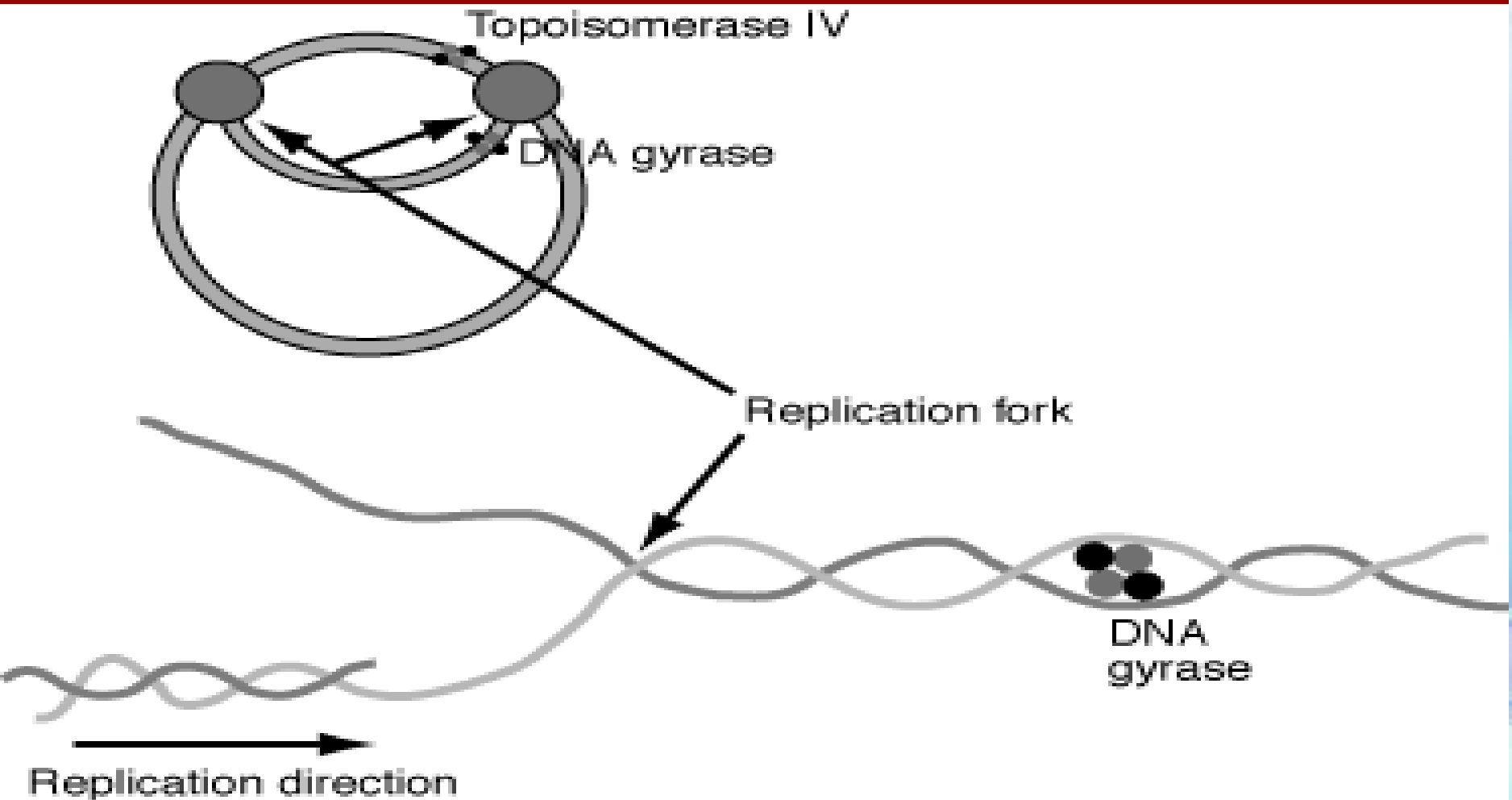
- Ngăn cản sự sao chép của ADN tạo ADN con
Ví dụ nhóm quinolon ức chế enzym gyrase làm cho phân tử ADN không mở được vòng xoắn.
- Cản trở sinh tổng hợp ARN như rifampicin, gắn với ARN-polymerase lệ thuộc ADN
- Ức chế sinh tổng hợp các chất chuyển hóa cần thiết cho tế bào. Ví dụ sulfamid và trimethoprim ức chế quá trình chuyển hóa tạo acid folic-một co-enzym cần cho việc tổng hợp một số acid amin và các purin, pyrimidin.

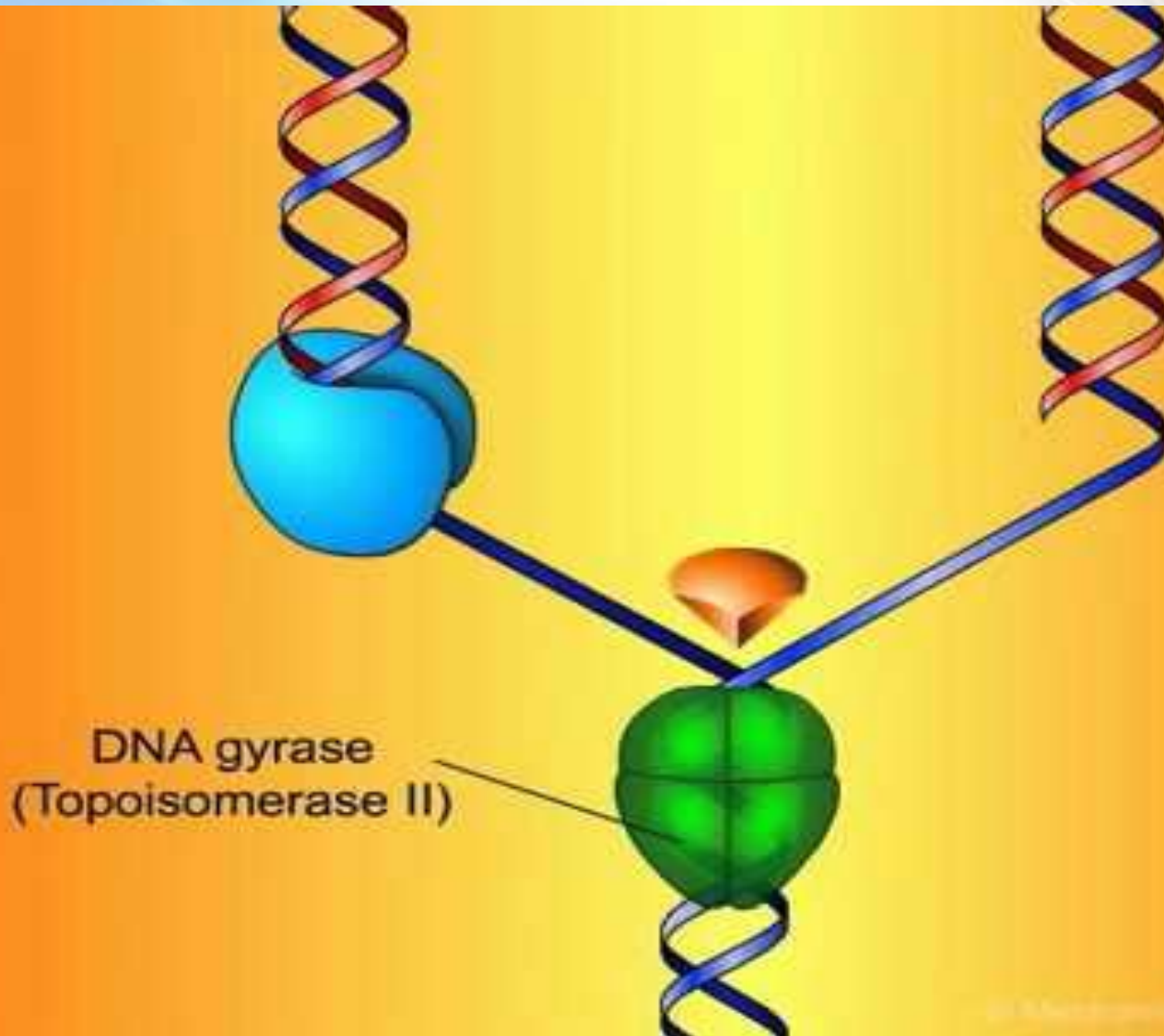
CHUỖI ADN

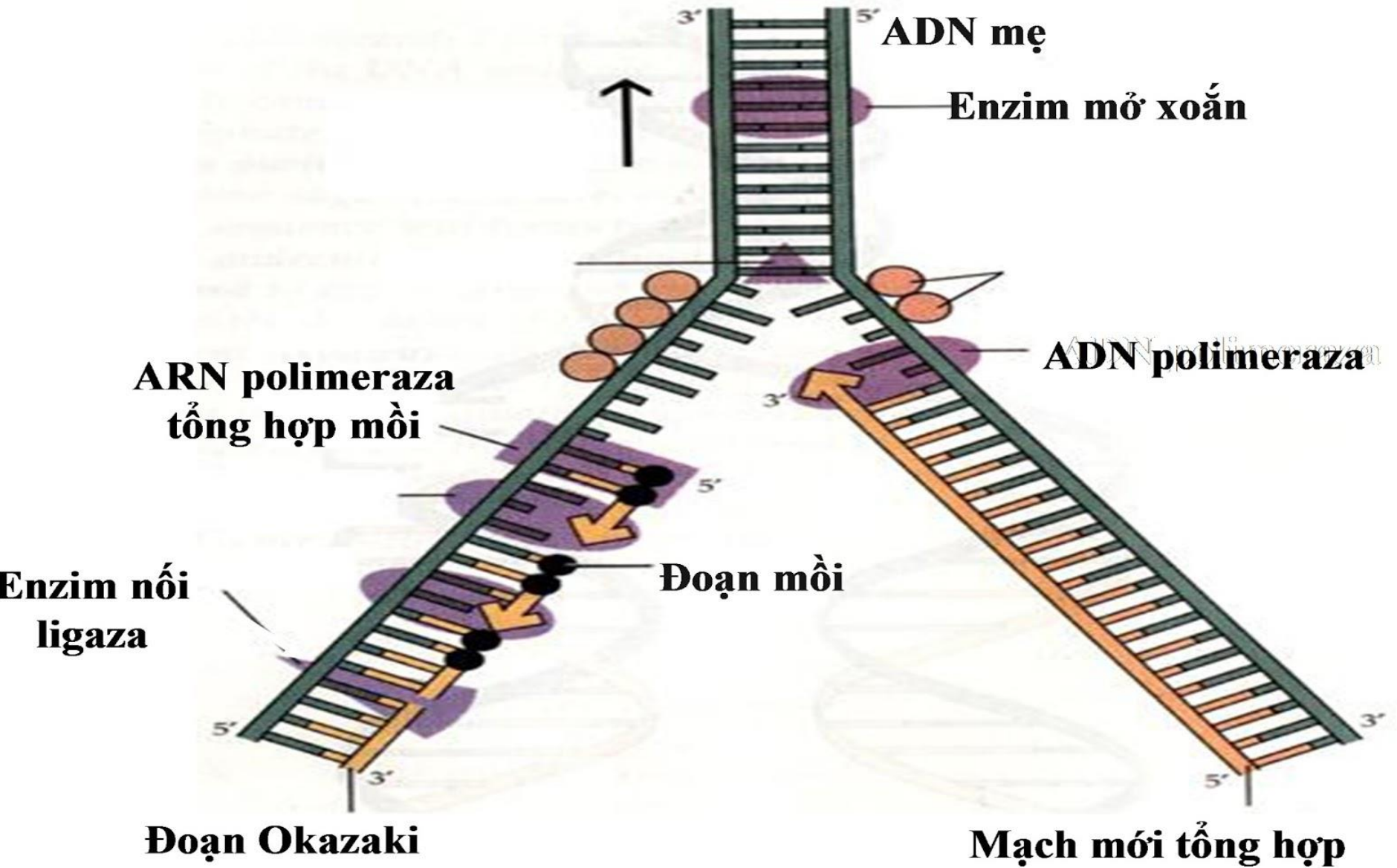


QUÁ TRÌNH THÁO XOẮN CỦA CHUỖI ADN

Medscape® www.medscape.com



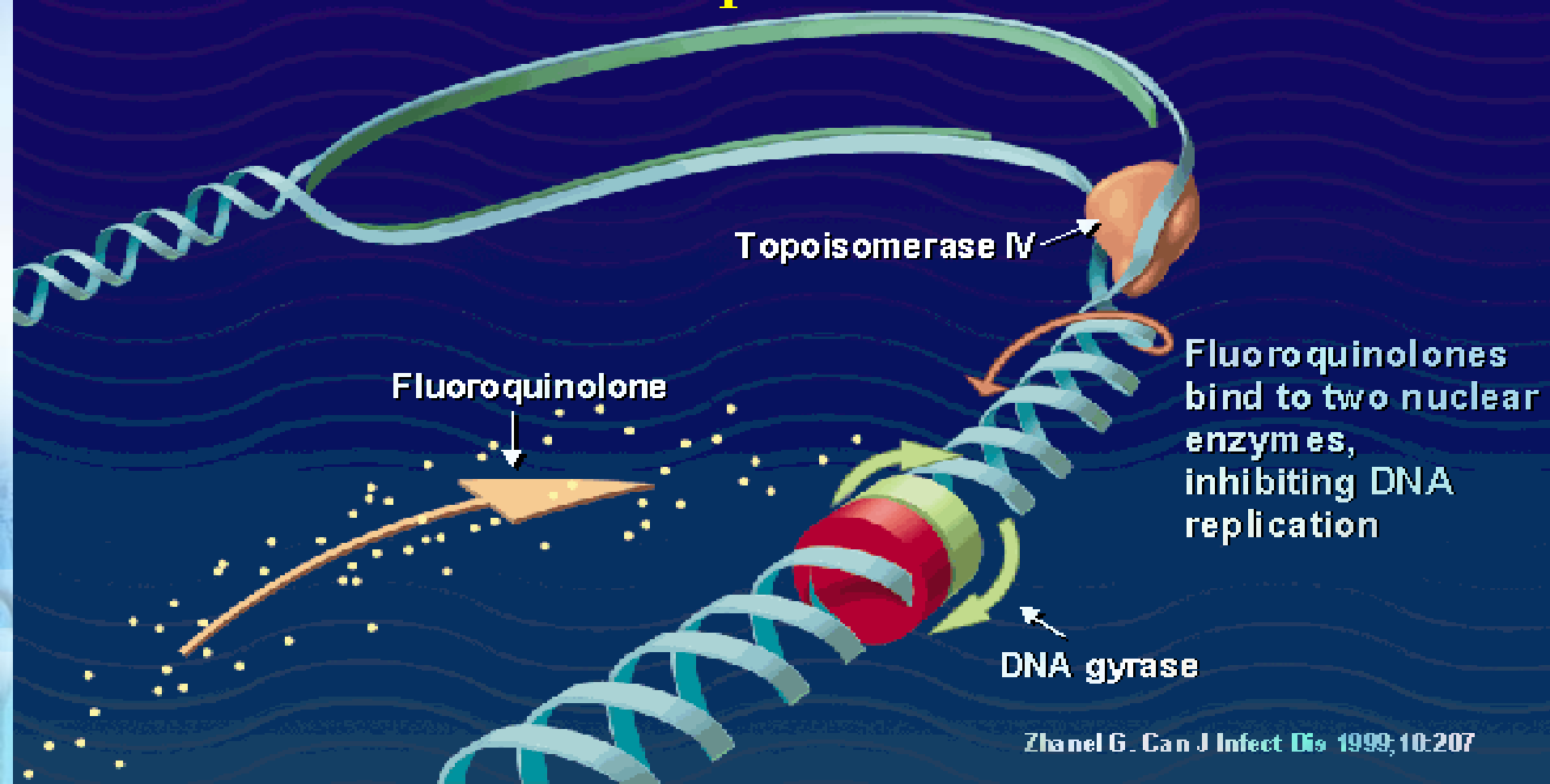


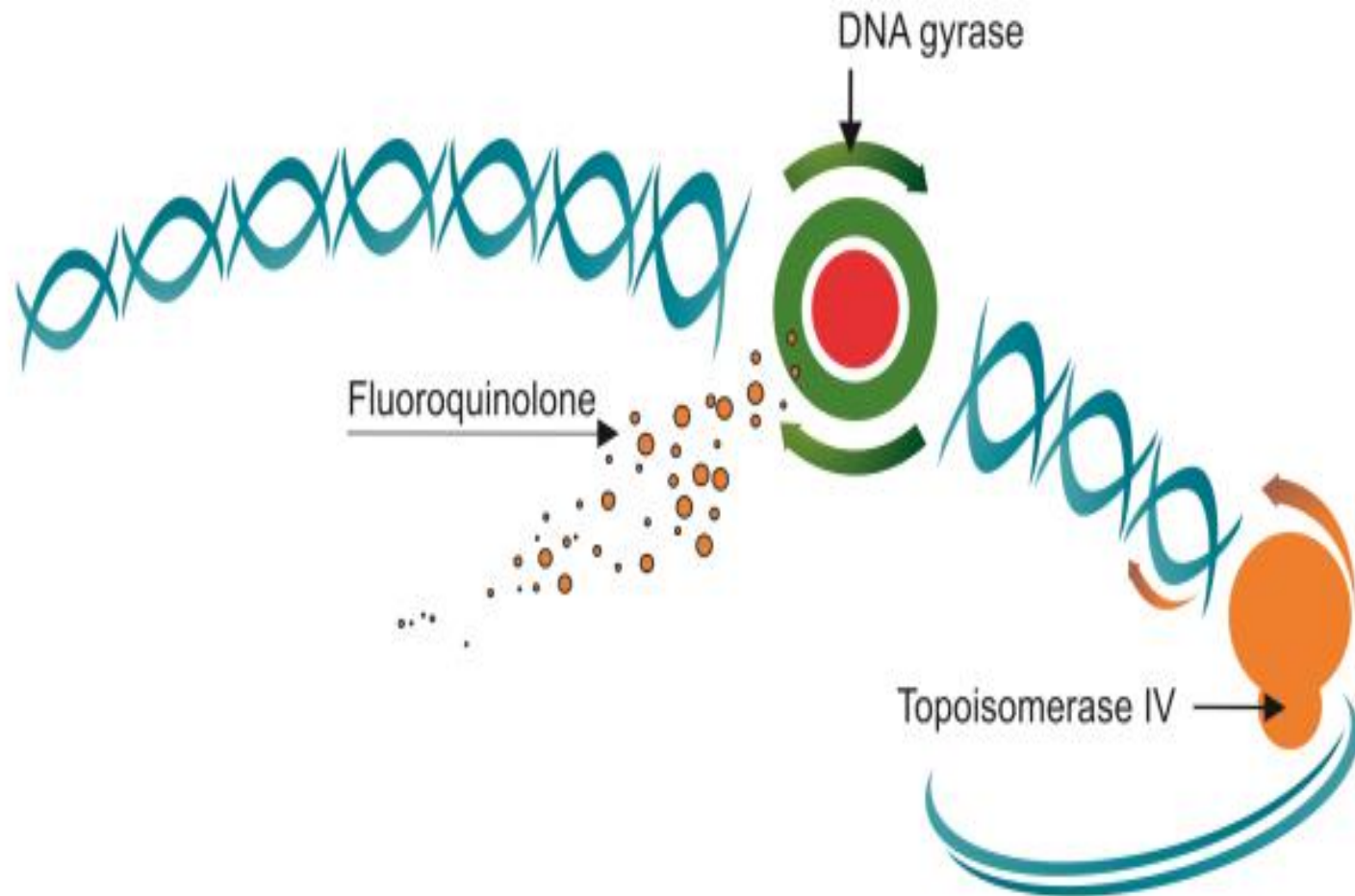


QUINOLONE



Mechanism of Action of Fluoroquinolones



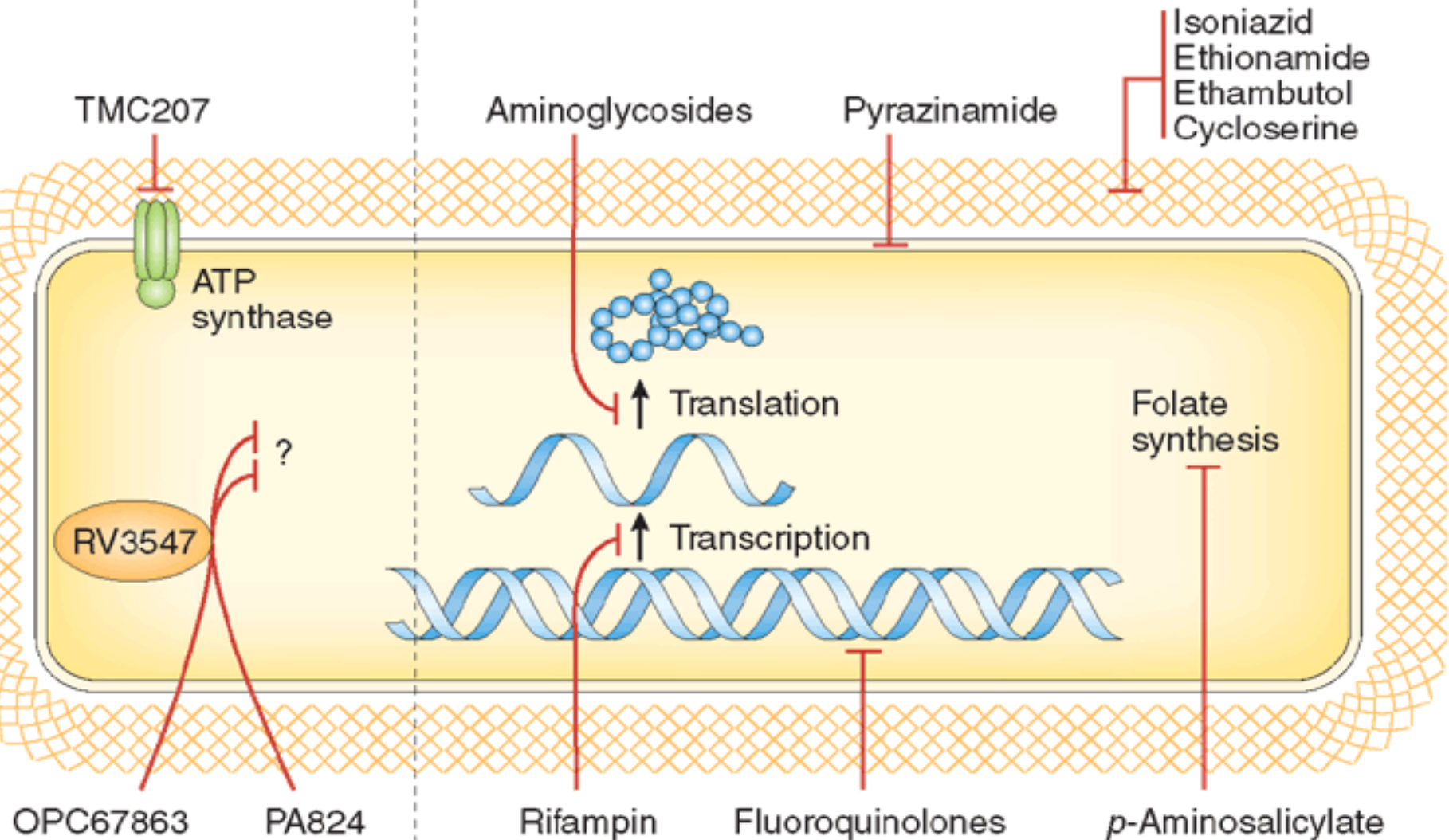


RIFAMPICIN



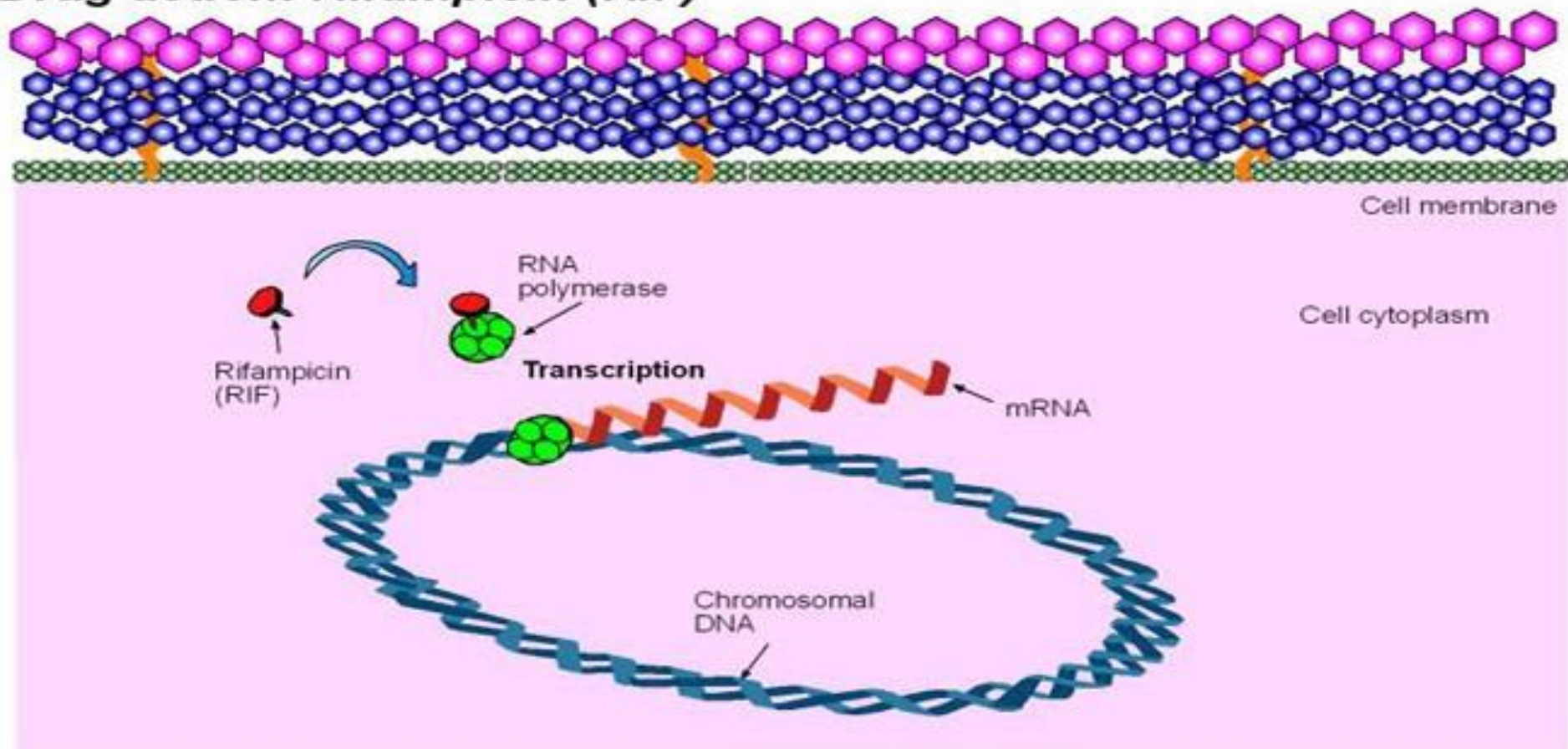
Investigational drugs

Existing antitubercular drugs





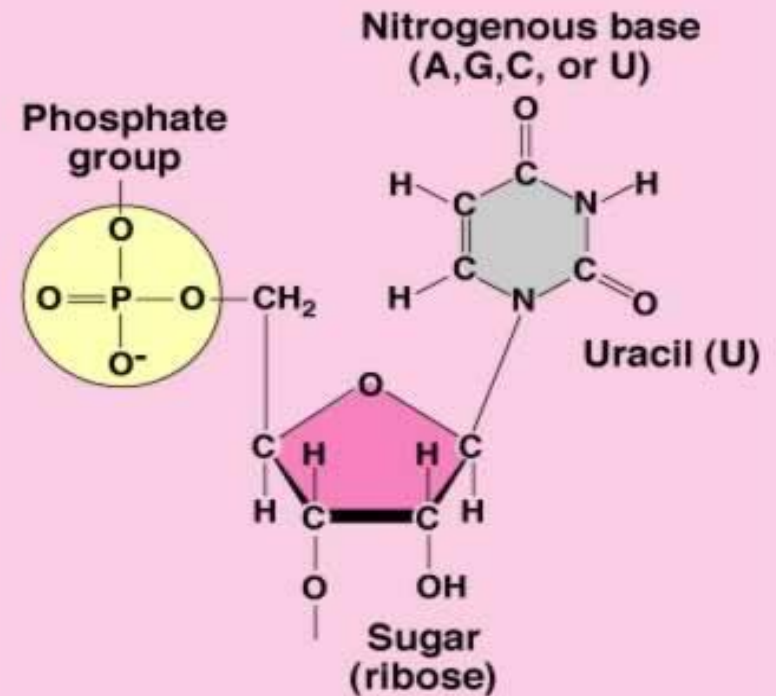
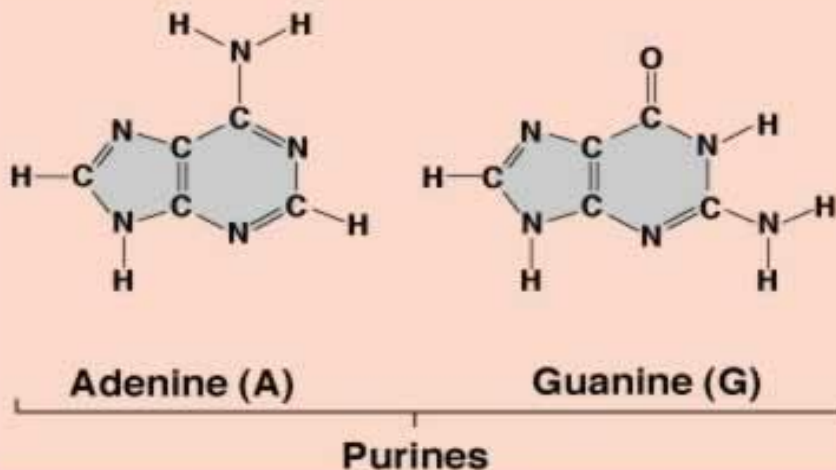
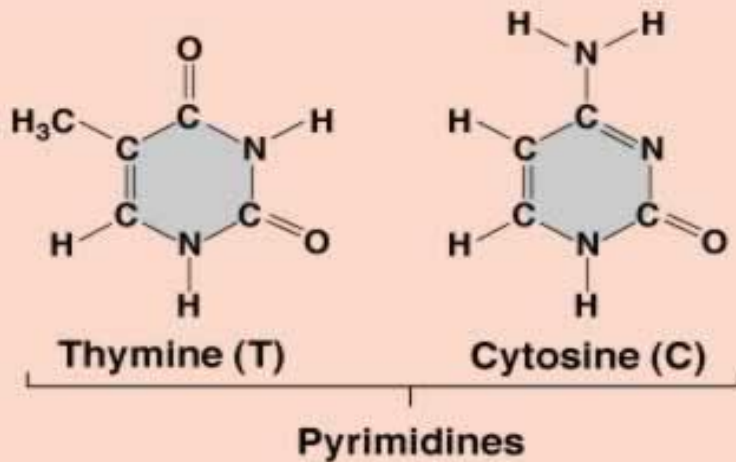
Drug action: Rifampicin (RIF)



The first-line antibiotic drug rifampicin (RIF) interferes with RNA transcription in *Mycobacterium tuberculosis*. RIF binds to the β -subunit of the DNA-dependent RNA polymerase enzyme complex and inhibits transcription of messenger RNA (mRNA). The mRNA transcripts are essential requirements for protein synthesis (translation).



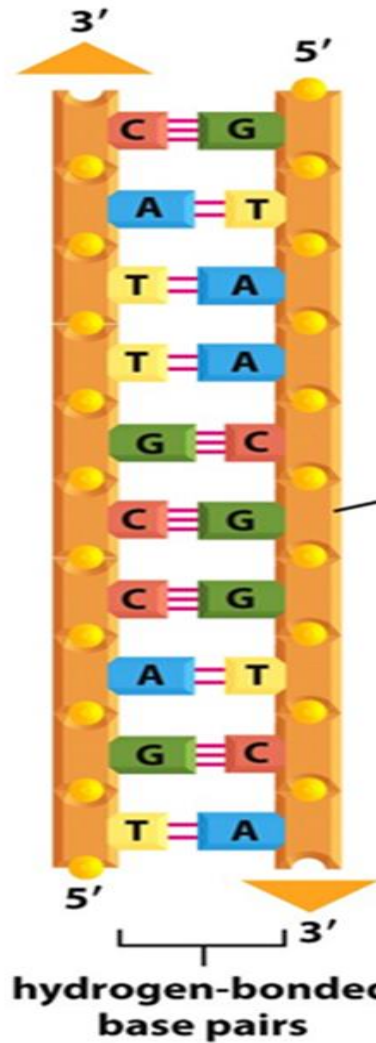
purin, pyrimidin.





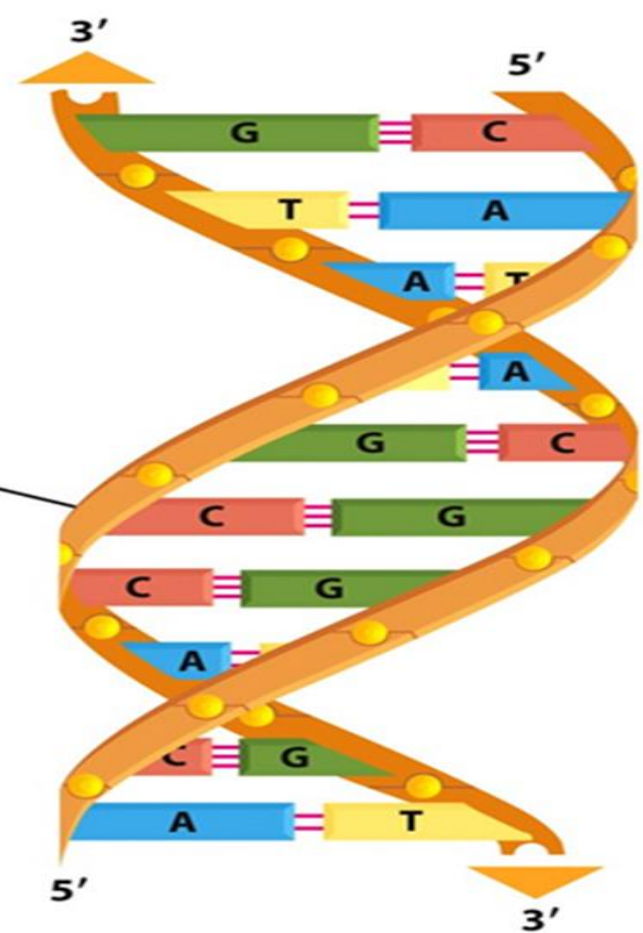


(C) double-stranded DNA



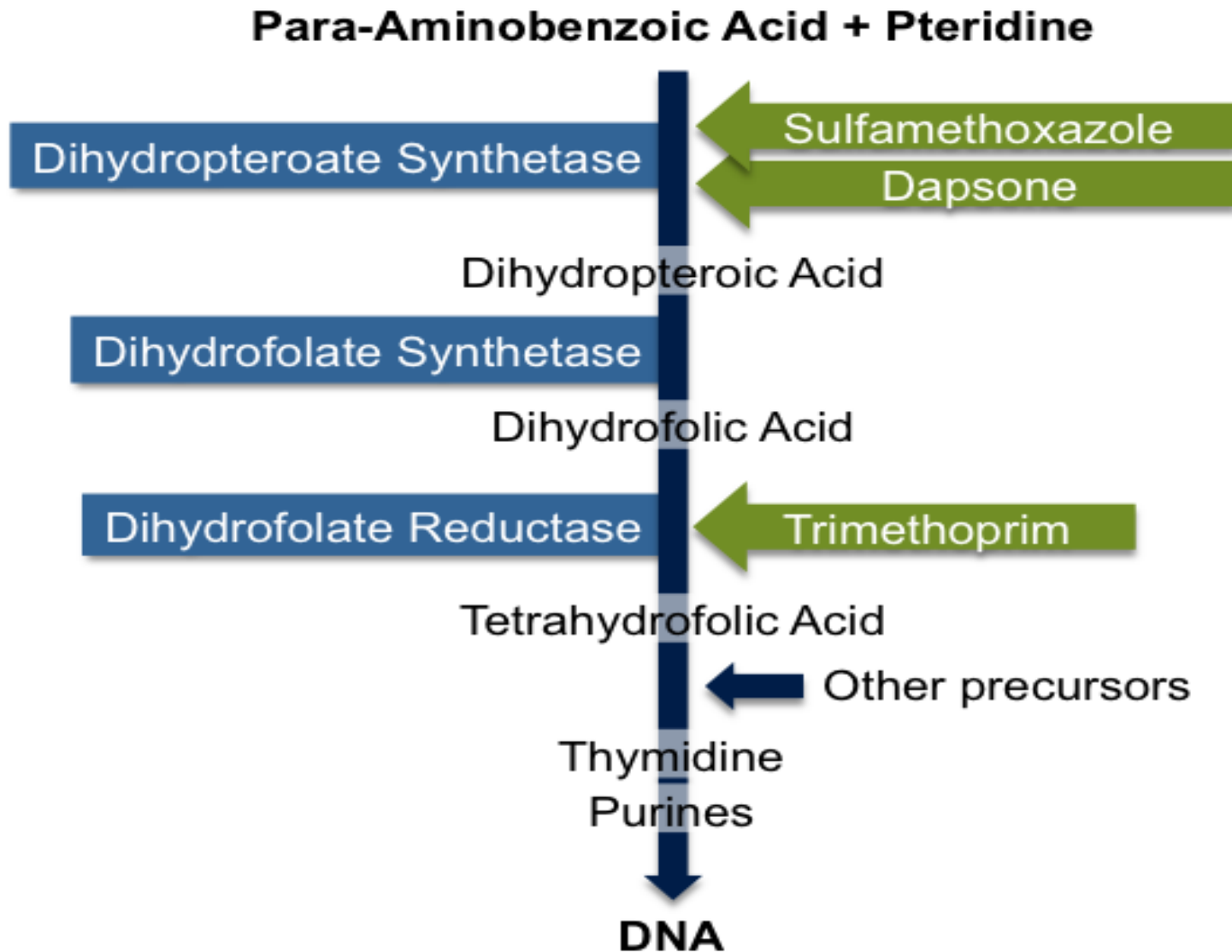
sugar-phosphate
backbone

(D) DNA double helix



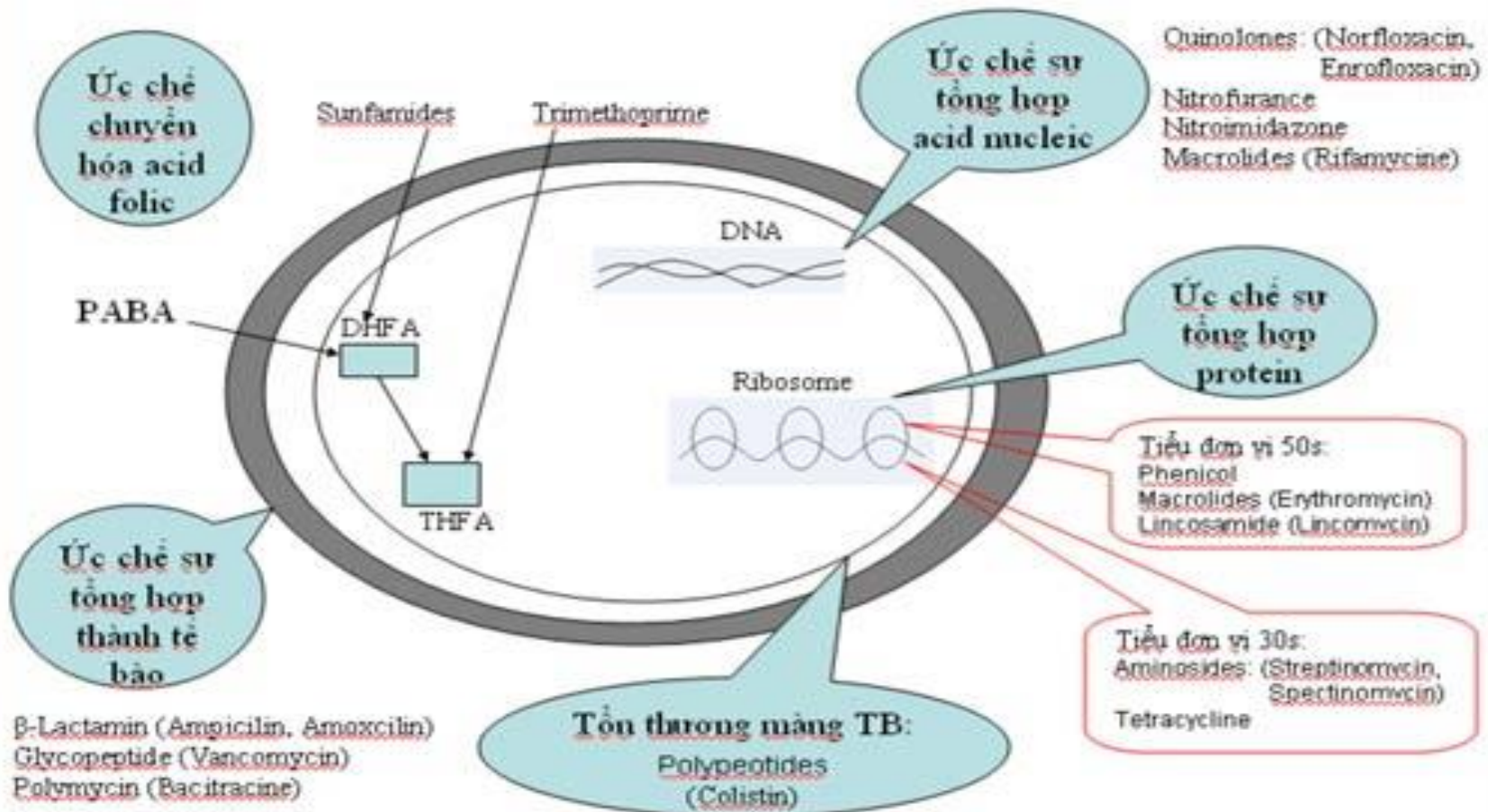
STRANDS ARE ANTIPARALLEL

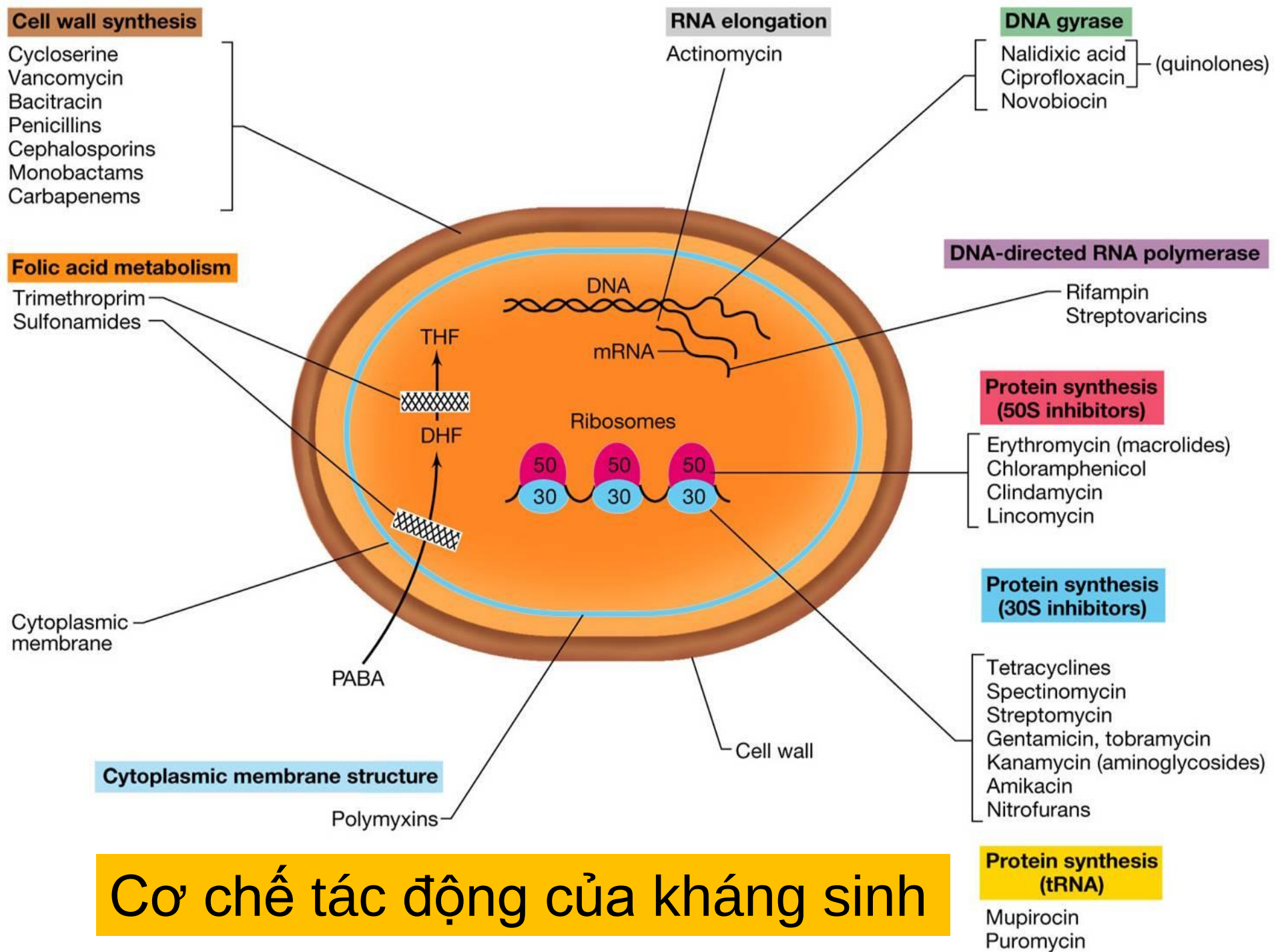
sulfamid và trimethoprim





CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA KHÁNG SINH





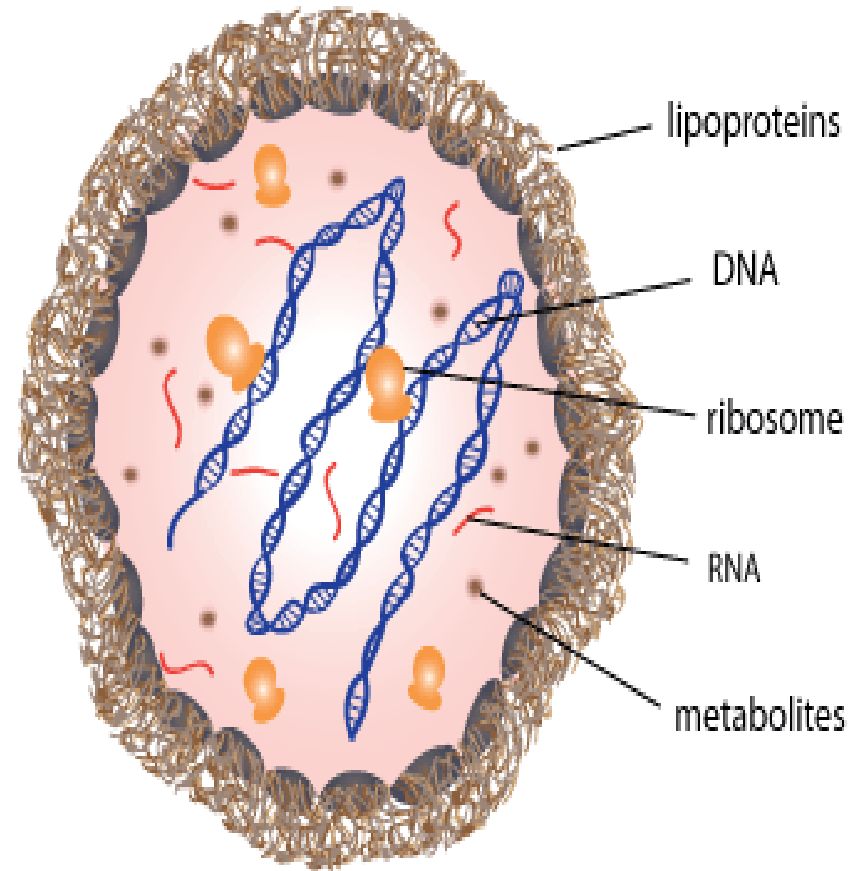
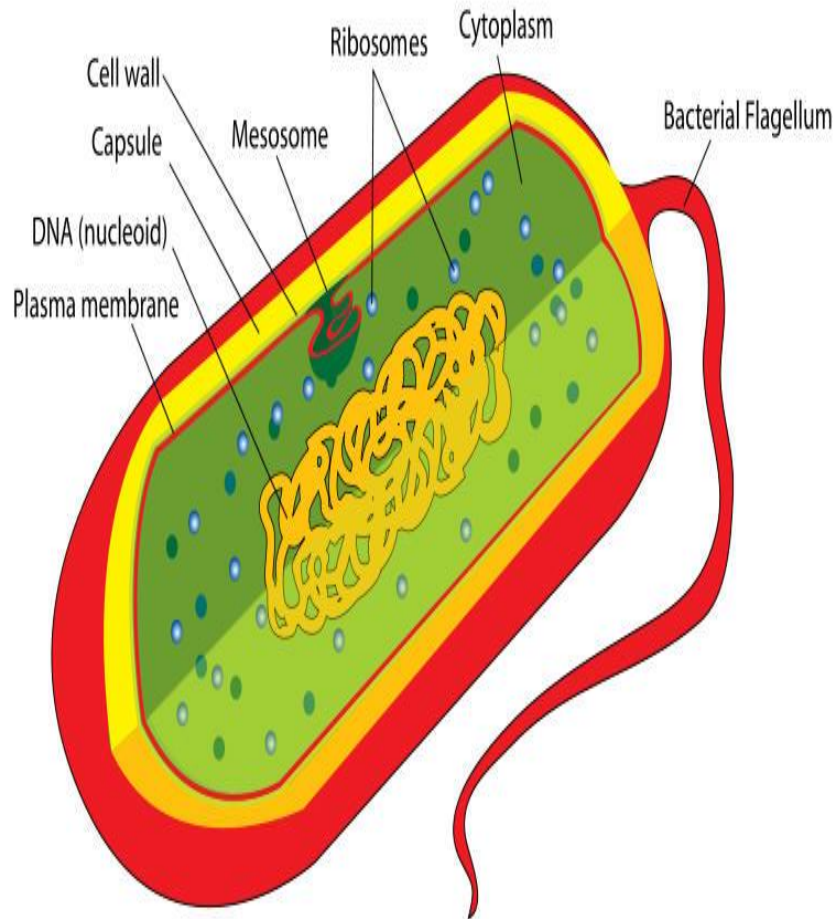
Cơ chế tác động của kháng sinh

Đề kháng kháng sinh



- ❖ **Chia làm 2 loại: đề kháng tự nhiên và đề kháng thu được.**
- **Đề kháng tự nhiên** là tình trạng giống hoặc loài vi khuẩn nào đó không nhạy cảm với tác nhân diệt khuẩn (kháng sinh). Điều này có thể do vi khuẩn thiếu cấu trúc đích cho tác động của kháng sinh. Chẳng hạn, vi khuẩn không có thành tế bào như *Mycoplasma* thì đề kháng tự nhiên với kháng sinh nhóm β -lactam

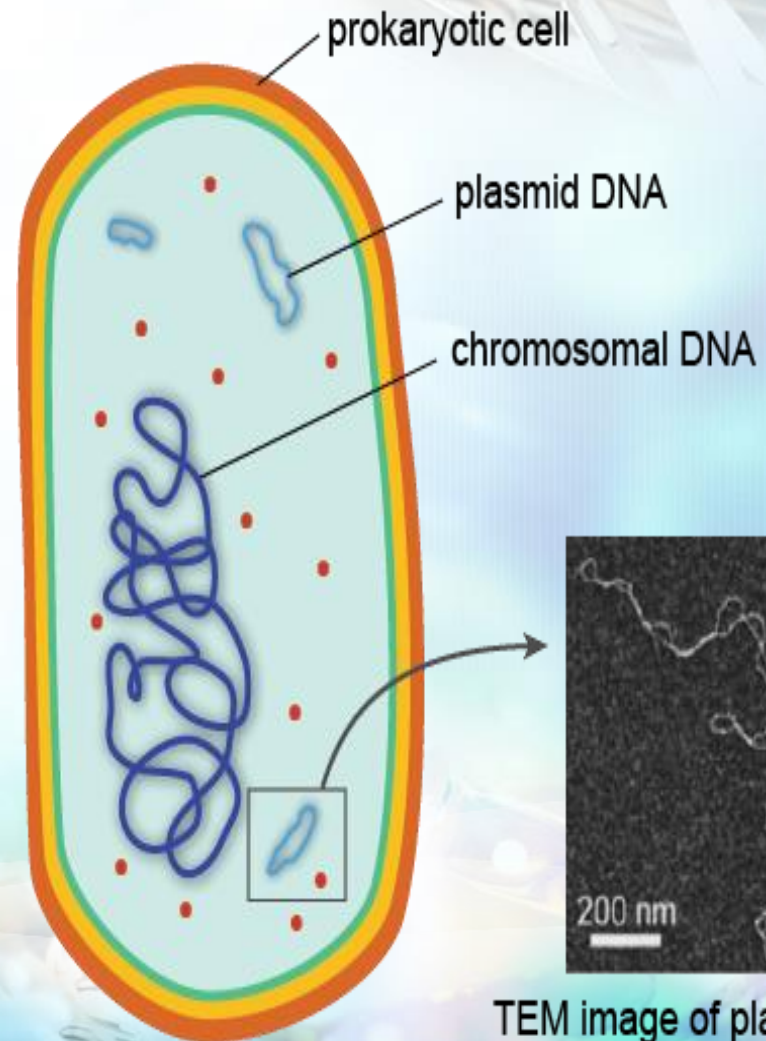
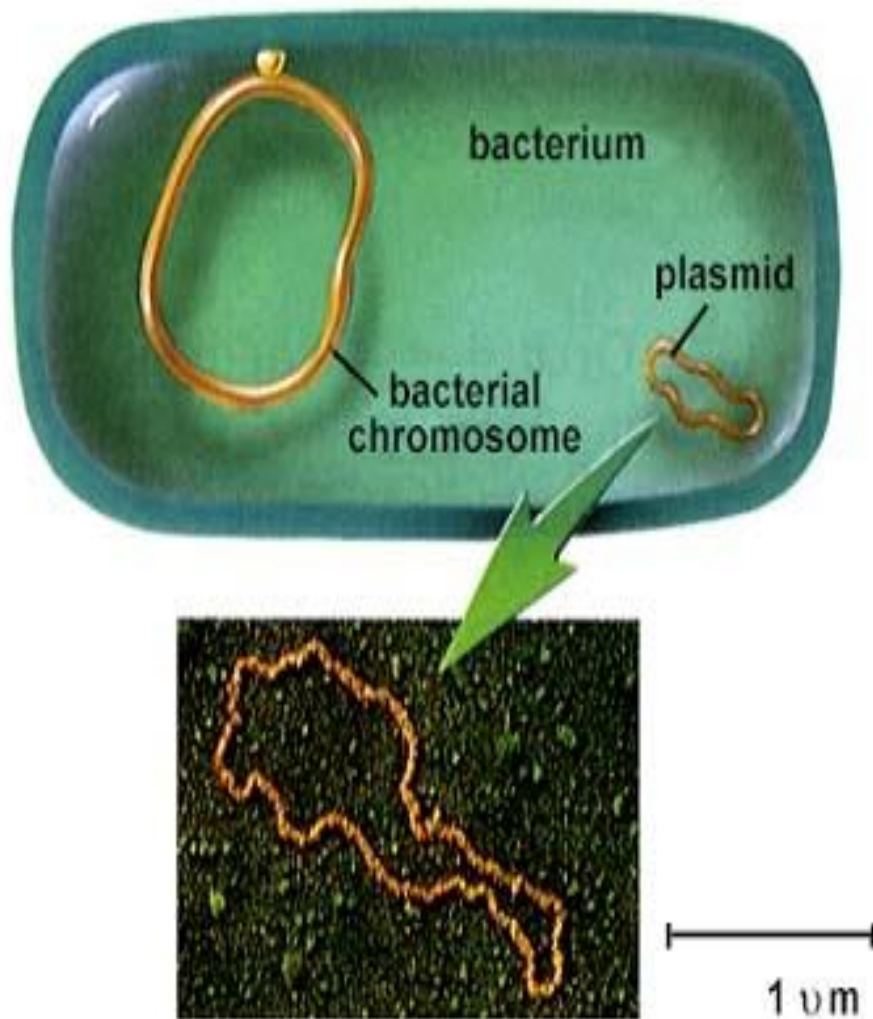
MYCOPLASMA





- **Đề kháng thu được** là kết quả của sự thay đổi trong hệ thống **gene bởi đột biến(plasmid)** hoặc sự truyền **ngang hoặc dọc** thông tin di truyền từ vi khuẩn khác

Plasmid



TEM image of plasmid DNA

Cơ chế đề kháng KS



- Vi khuẩn phát triển nhiều cơ chế đề kháng để tạo nên đề kháng kháng sinh. Sự đề kháng này đã được nghiên cứu và ghi nhận với các cơ chế chủ yếu sau:
 - (1) sản xuất enzyme làm bất hoạt kháng sinh.
 - (2) thay đổi điểm tiếp nhận làm giảm gắn kết của kháng sinh với điểm tiếp nhận .
 - (3) giảm hấp thu kháng sinh vào tế bào vi khuẩn.
 - (4) đẩy kháng sinh ra ngoài bằng bơm thoát dòng, làm giảm nồng độ kháng sinh trong tế bào vi khuẩn.

Bơm thoát dòng

Enzyme phá hủy
kháng sinh

Kháng sinh

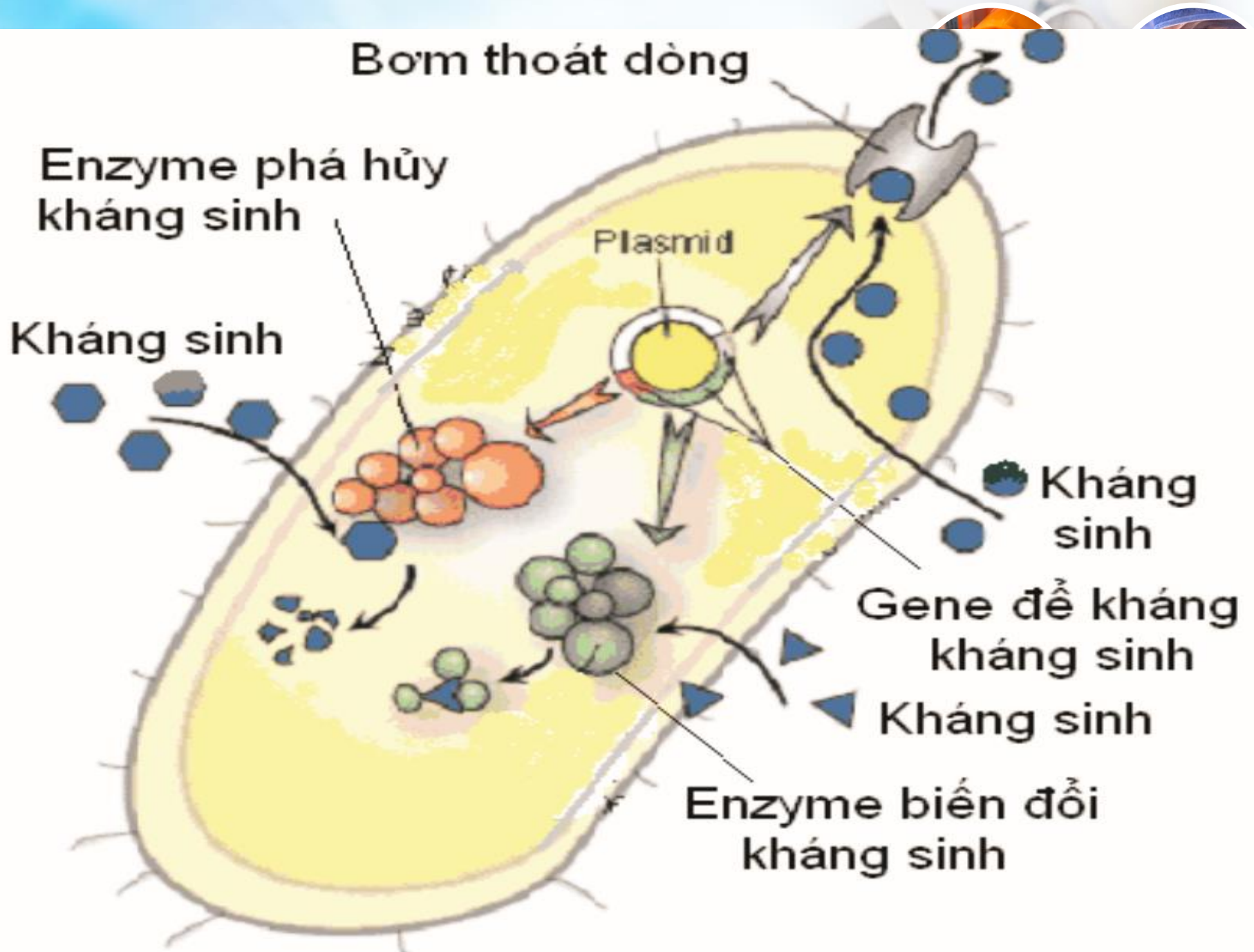
Plasmid

Kháng
sinh

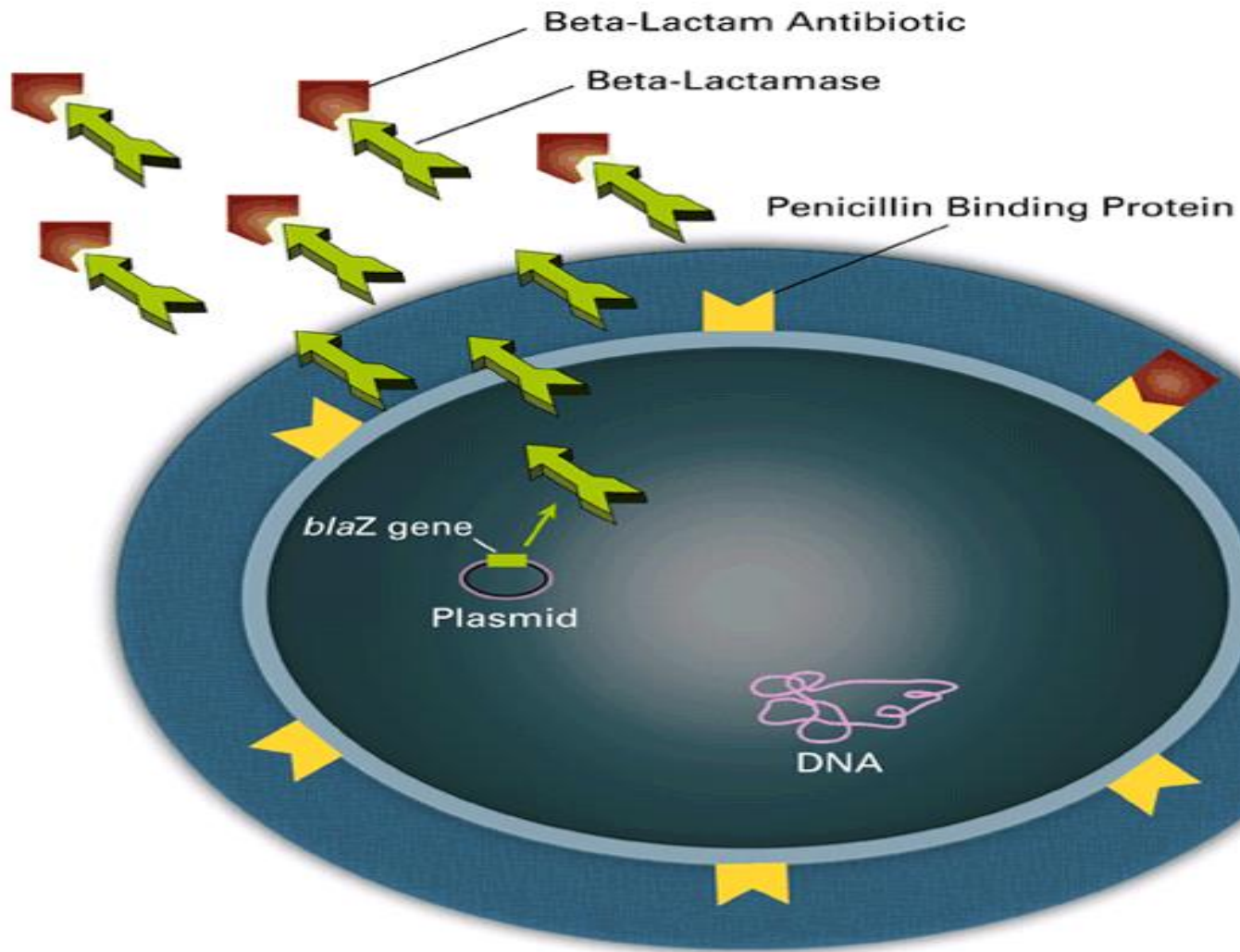
Gene để kháng
kháng sinh

Kháng sinh

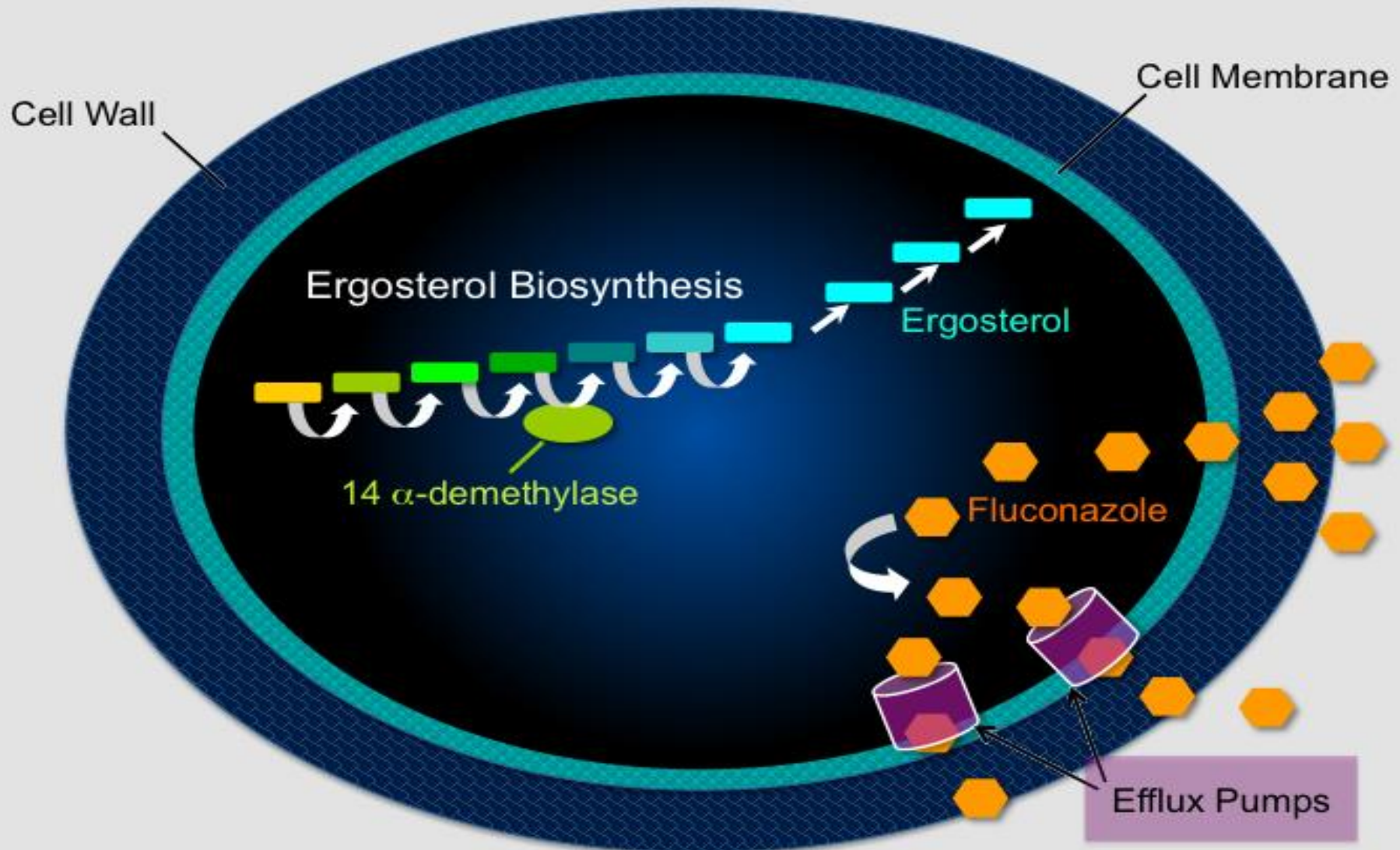
Enzyme biến đổi
kháng sinh



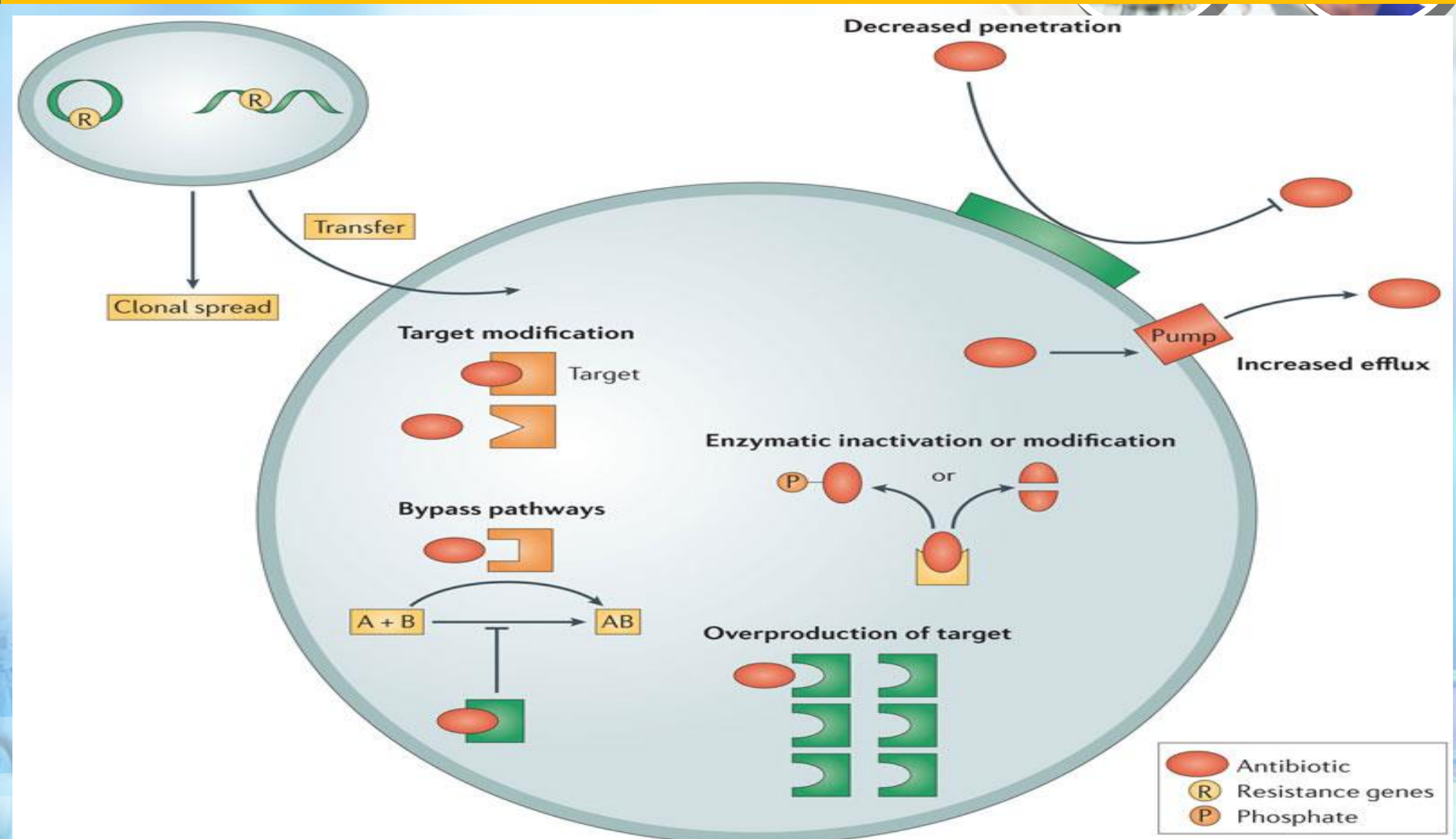
KHÁNG BETA LAMTAMASE



Efflux pumps



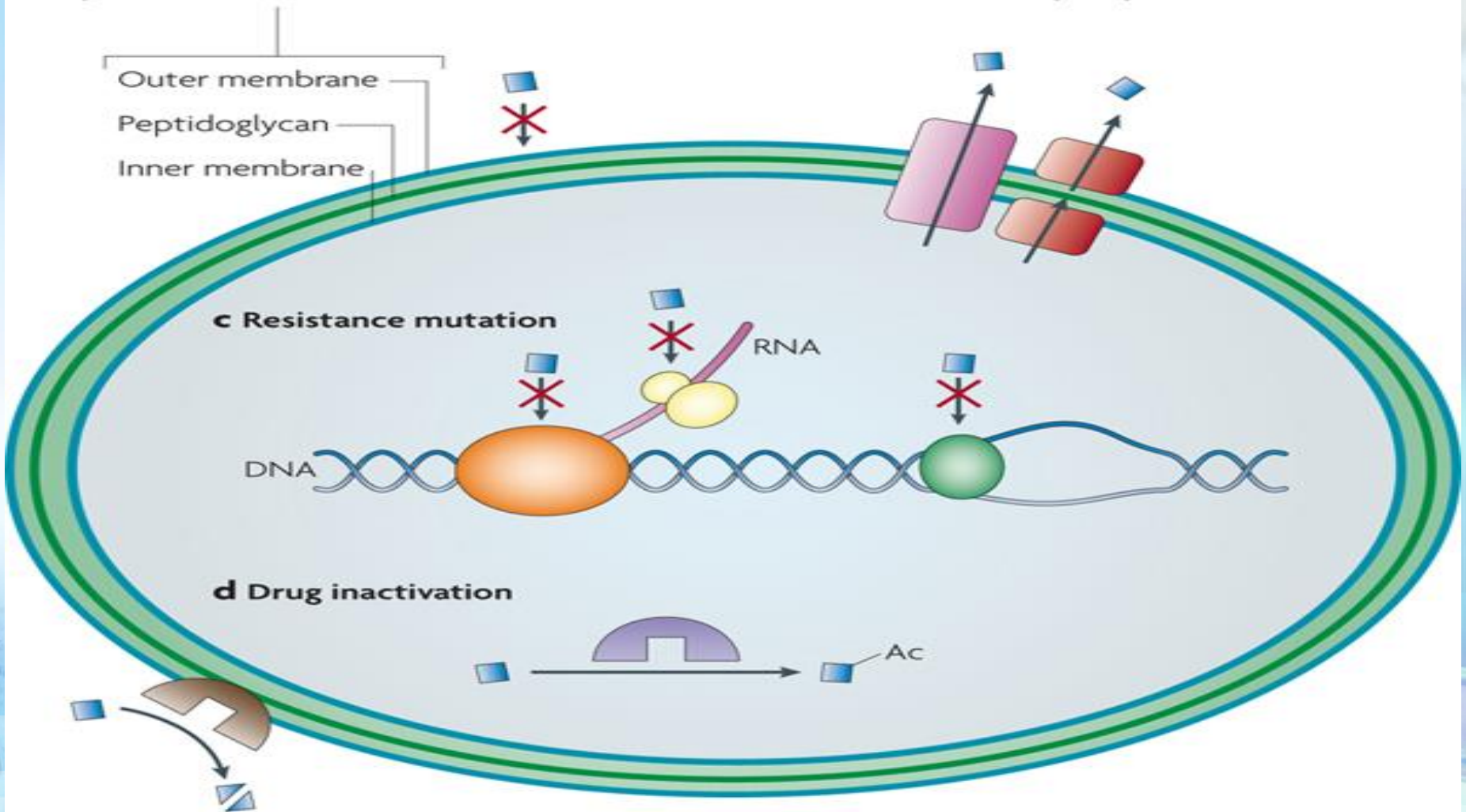
Thay đổi điểm tiếp nhận và giảm tính thấm





a Impermeable barrier

b Efflux pumps



Dùng kháng sinh không đúng cách

- Dùng kháng sinh trong trường hợp không đáp ứng kháng sinh như việc dùng kháng sinh để trị các bệnh do virus gây ra.
- Dùng kháng sinh điều trị các triệu chứng gần giống nhau nhưng chưa rõ nguyên nhân gây bệnh.
- Dùng kháng sinh không đúng liều, dùng liều quá cao có thể gây ngộ độc cho vật chủ ảnh hưởng đến khả năng chống chịu với bệnh, dùng liều quá thấp cũng sẽ làm thất bại trong điều trị và dẫn đến vi khuẩn kháng thuốc.

Dùng kháng sinh không đúng cách

- Điều trị chỉ dựa vào việc sử dụng kháng sinh, không sử dụng các liệu pháp hỗ trợ, chậm hết bệnh, làm cho việc điều trị kéo dài.
- Thiếu thông tin đầy đủ về vi khuẩn gây bệnh, đây là trường hợp phổ biến nhất và có lẽ khó cải thiện nhất. Đa số bệnh được chẩn đoán và điều trị chỉ dựa vào triệu chứng lâm sàng mà chưa sử dụng phương pháp nuôi cấy và làm kháng sinh đồ để có nhận định chính xác hơn về sự nhạy cảm với các kháng sinh đối với vi khuẩn gây bệnh.

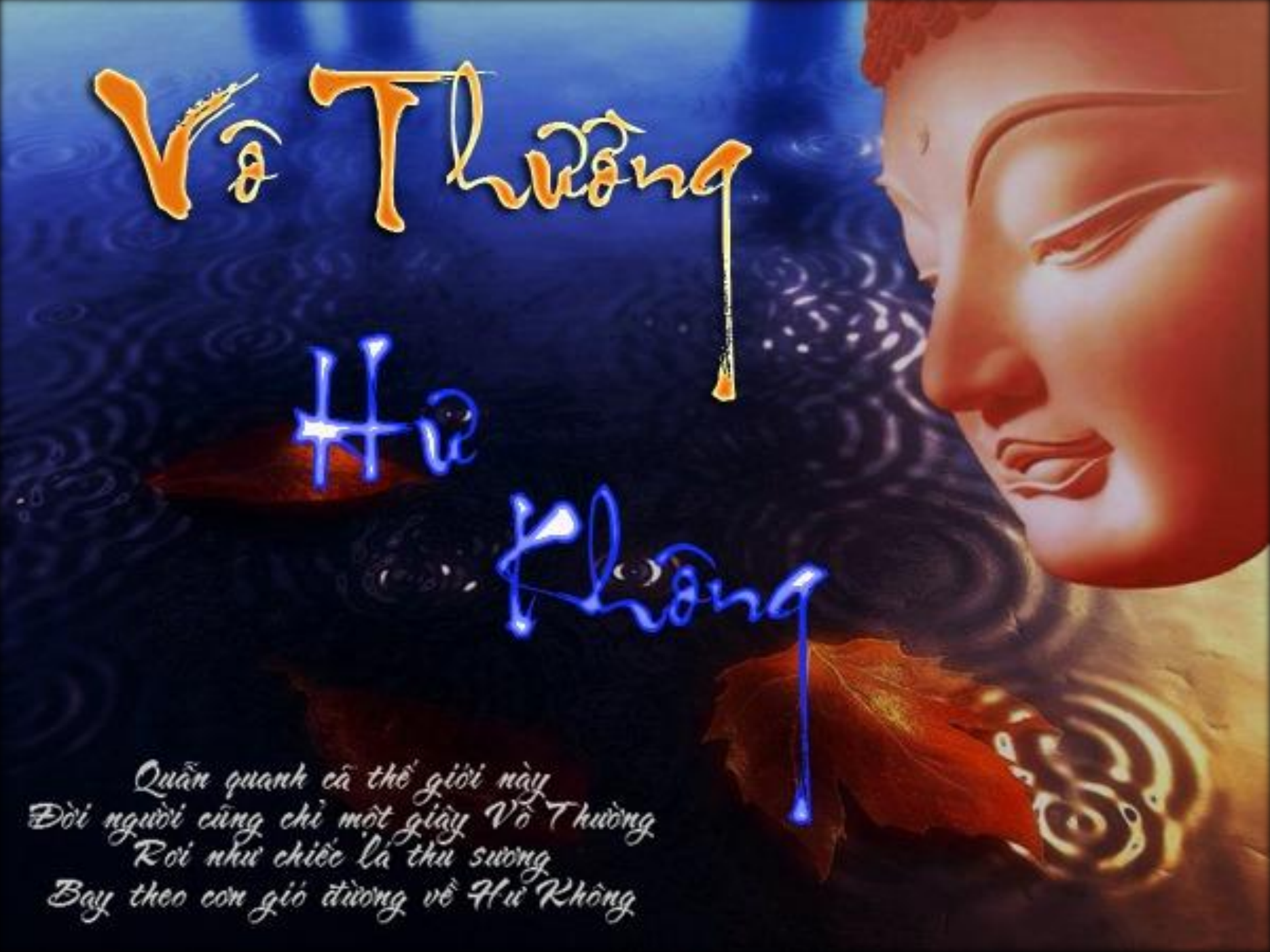
Biện pháp hạn chế sự đề kháng KS

- (1) Không sử dụng kháng sinh khi không có nhiễm trùng, không sử dụng kháng sinh với mục đích phòng bệnh.
- (2) Khi kháng sinh có phổ hẹp, kháng sinh cũ vẫn còn hiệu quả thì không nên sử dụng kháng sinh phổ rộng và kháng sinh thế hệ mới.
- (3) Thường xuyên nắm bắt thông tin về tình hình dịch tễ và khả năng nhạy cảm kháng sinh của hệ vi khuẩn để có kế hoạch sử dụng kháng sinh hiệu quả.

Biện pháp hạn chế sự đề kháng KS

(4) Sử dụng đúng liều lượng, đường cấp và liệu trình, không tự ý ngưng sử dụng khi thấy triệu chứng thuyên giảm mà chưa đủ liệu trình.

(5) Không tự ý kết hợp nhiều kháng sinh khi không cần thiết, nếu kết hợp kháng sinh với mục đích ngăn đề kháng thì các kháng sinh thành phần phải được sử dụng nguyên liều lượng



Vô Thường

Hư

Không

Quần quanh cả thế giới này
Đời người cũng chỉ một giây Vô Thường
Rơi như chiếc lá thu sương
Bay theo cơn gió thoảng về Hư Không