

Chất kháng khuẩn (kháng sinh)

PGS.TS. Võ Thị Trà An

BM Khoa học Sinh học Thú Y

Khoa Chăn nuôi Thú Y, Đại học Nông Lâm Tp.HCM

Nội dung

1. Khái niệm và phân loại kháng sinh
2. Dược động và dược lực các nhóm
3. Tương tác của kháng sinh
4. Dùng kháng sinh hiệu quả
5. Dùng kháng sinh một cách an toàn
 - Tồn dư kháng sinh và thời gian ngưng thuốc
 - Áp lực sử dụng kháng sinh và đề kháng kháng sinh

Câu hỏi: Kháng sinh là gì?

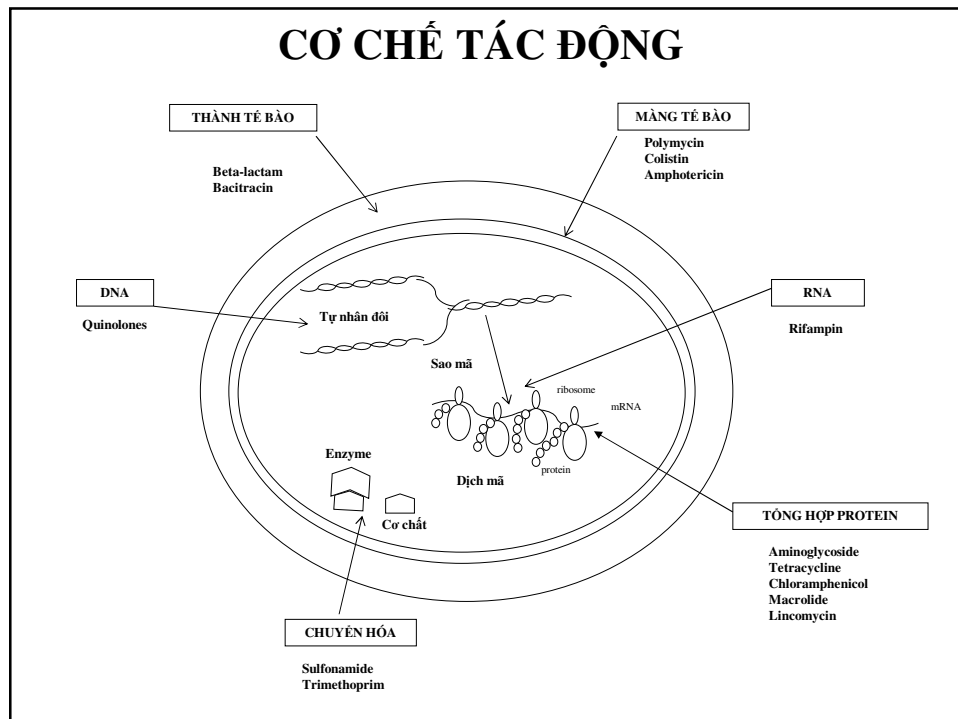
KHÁNG SINH

- **Antibiotic: kháng sinh**
- **Antimicrobial agent: chất kháng vi sinh vật**
- **Antibacterial agents: chất kháng khuẩn**

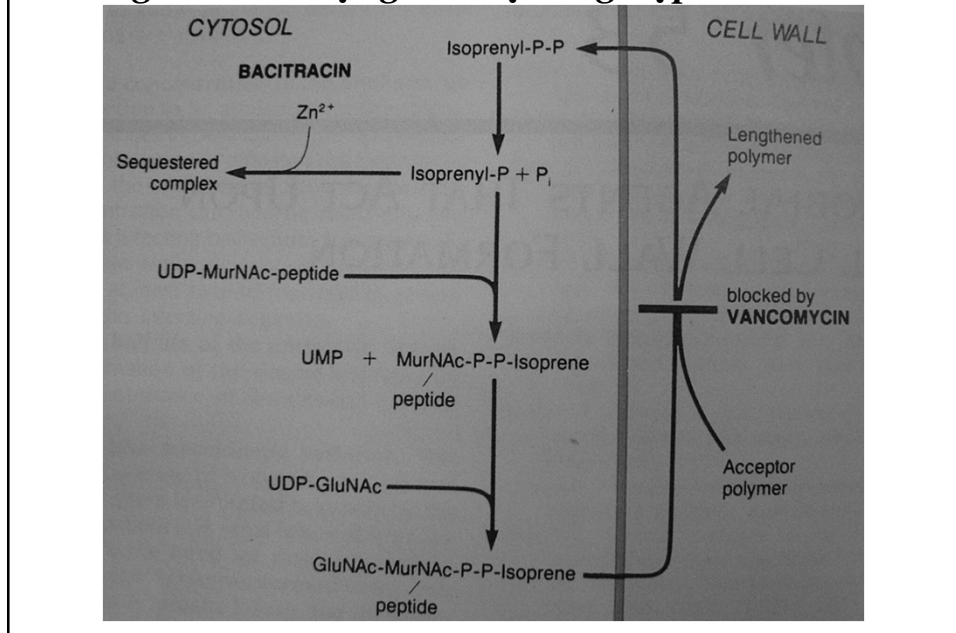
PHÂN LOẠI:

- **Theo cấu tạo hóa học**
- **Theo cơ chế tác động**
- **Theo tác động kháng khuẩn**

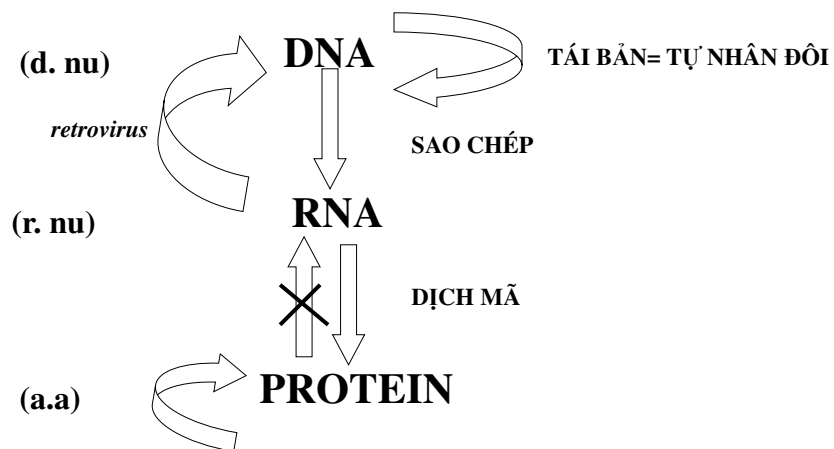
Câu hỏi: Tại sao kháng sinh không tác động đến tế bào động vật hữu nhũ?



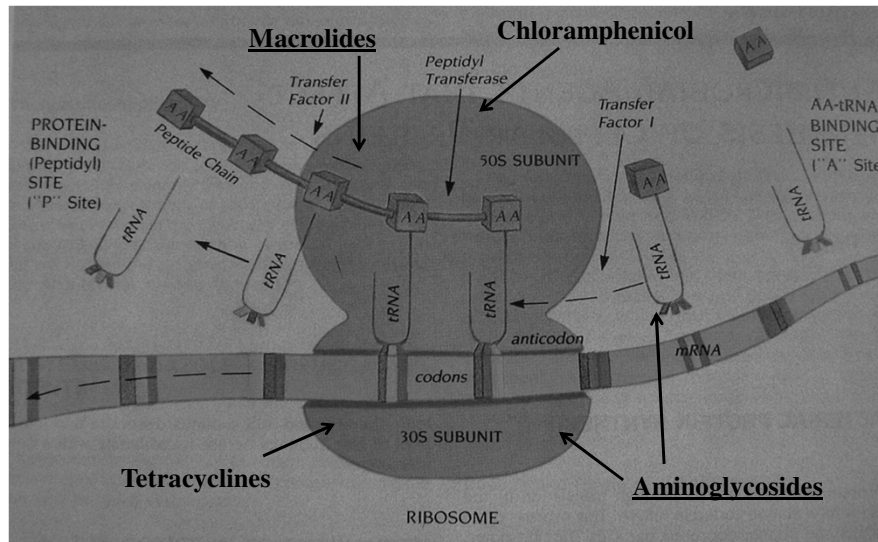
Kháng sinh tác động đến sự tổng hợp thành tế bào



LÝ THUYẾT TRUNG TÂM (Watson & Crick)



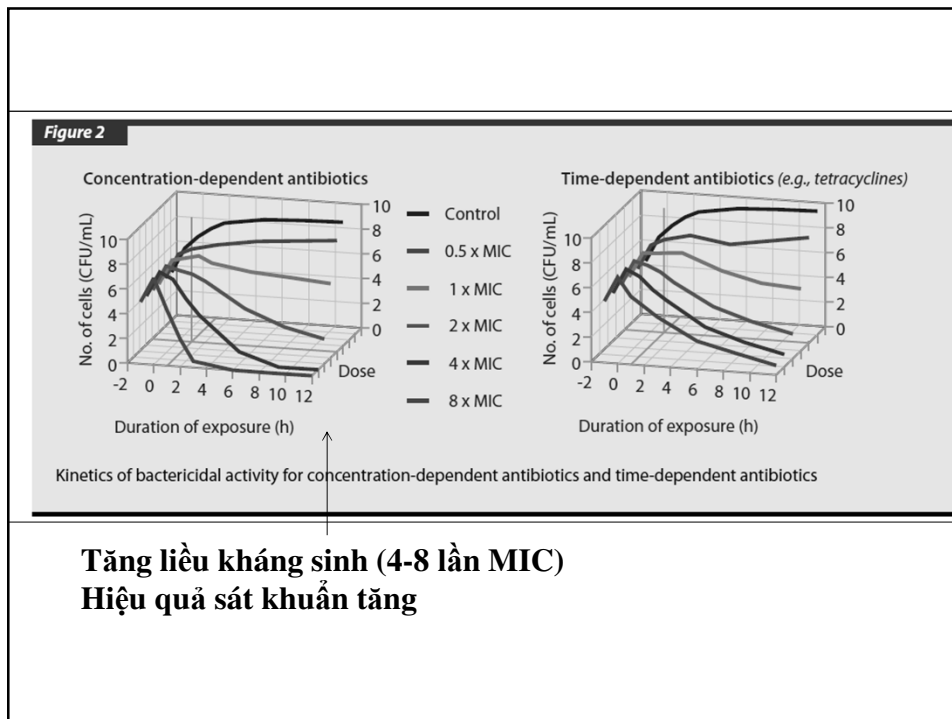
Kháng sinh tác động đến sự tổng hợp protein



Câu hỏi: Kể tên 10 loài vi khuẩn gây bệnh cho cầm thú?

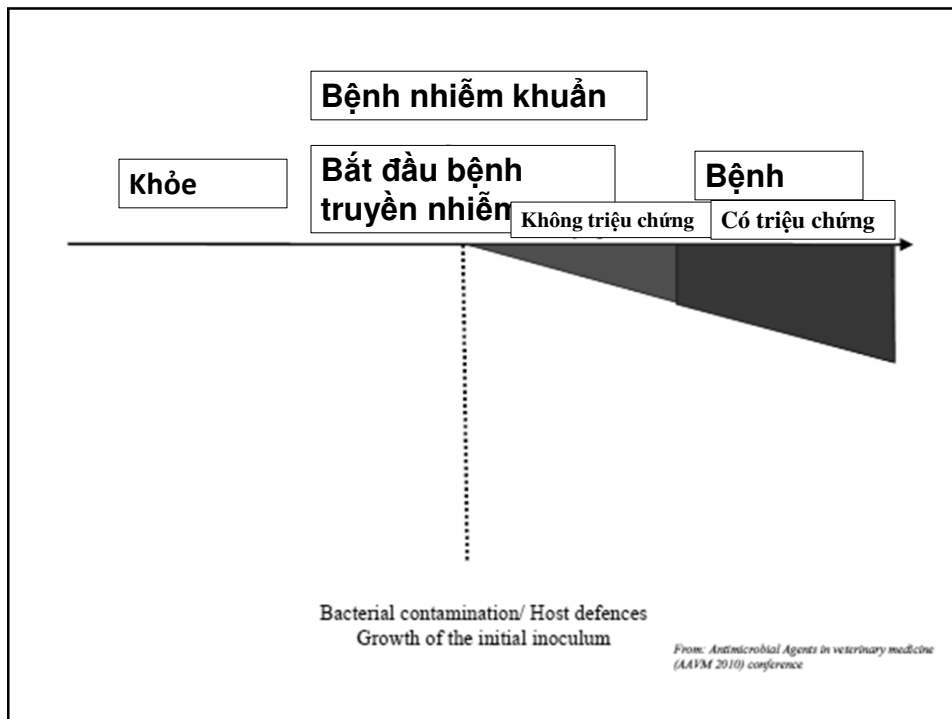
Tác động kháng khuẩn

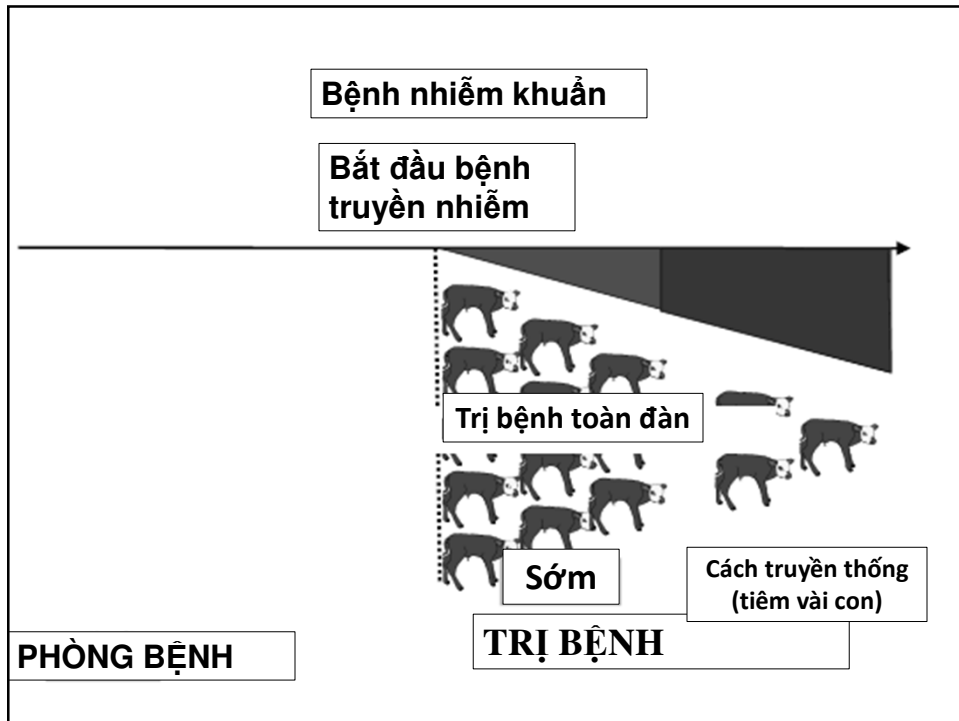
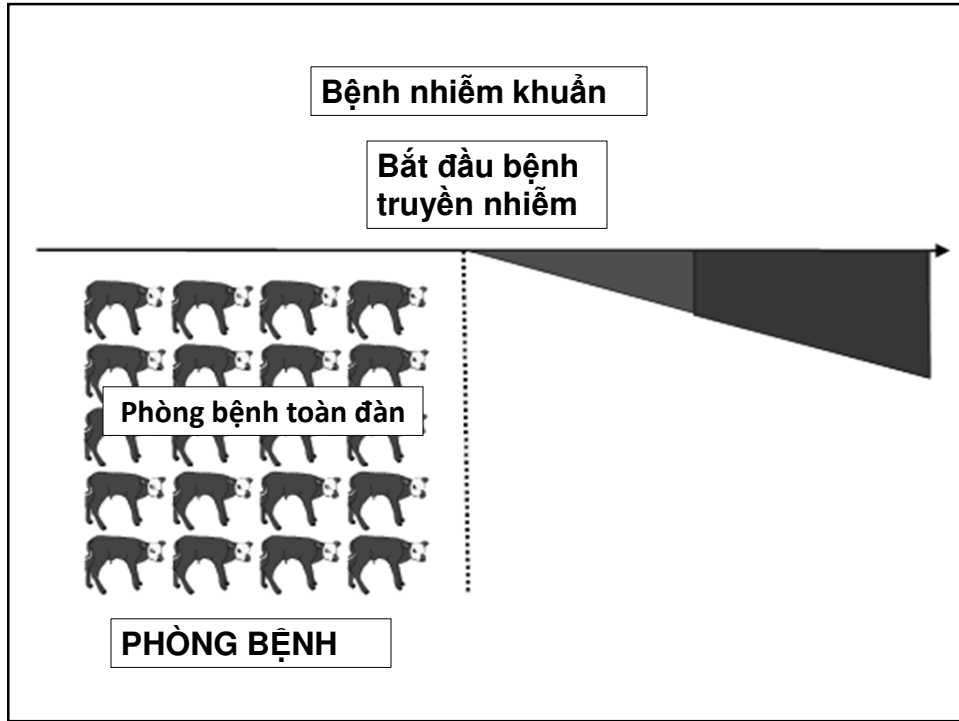
- **Kháng sinh sát khuẩn= diệt khuẩn**
 - phụ thuộc nồng độ
Aminoglycoside, quinolone
 - phụ thuộc thời gian
Betalactam, polypeptide
- **Kháng sinh kìm khuẩn= tĩnh khuẩn**
Tetracycline, macrolide, sulfonamide, phenicol



Tóm lược về các đặc tính của các kháng sinh

Bactericidal				Bacteriostatic		Antimicrobials
Time-dependent killing		Concentration-dependent killing		Time-dependent inhibition		
Inhibition of cell wall synthesis	Inhibition of cytoplasmatic membrane synthesis	Inhibition of DNA replication	Inhibition of protein synthesis	Inhibition of protein synthesis	Modification energy metabolism	Mode of action
Beta-lactams	Polymyxins	Baytril (Fluoro-quinolones)	Amino-glycosides	Tetracyclines Phenicols Macrolides	Sulfonamides	
Actives						
Proflerating bacteria	Resting bacteria	Resting & proflerating bacteria		Proflerating bacteria		Life cycle affected
Time above MIC		C_{max} / MIC ratio AUC/MIC ratio		Time above MIC		
						PK/PD parameters





Câu hỏi: Tại sao phải nghiên cứu về dược động học của kháng sinh?

Dược động học cơ bản của các kháng sinh

	Hấp thu	Phân bố	Bài thải
<i>Aminoglycoside</i>	Không uống; IM, SC tốt	Chỉ vào dịch ngoại bào; không vào hệ thần kinh trung ương	Thận (lọc)
<i>Cephalosporin</i>	Uống được; IM, SC tốt	Chỉ vào dịch ngoại bào; một số vào hệ thần kinh trung ương	Thận (lọc, bơm acid)
<i>Fluoroquinolone</i>	Uống tốt	Cả nội và ngoại bào	Thận (lọc)
<i>Macrolide</i>	Uống thay đổi; IM được đến tốt	Cả nội và ngoại bào; nội bào tốt hơn	Gan (chuyển hóa và bài thải)
<i>Penicillin</i>	Uống thay đổi; IM, SC thay đổi	Vào dịch ngoại bào	Thận (lọc, bơm acid)
<i>Sulfonamide</i>	Uống tốt; IM tốt	Vào dịch ngoại bào	Thận (lọc); Gan (chuyển hóa và bài thải)
<i>Tetracycline</i>	Uống thay đổi	Cả nội và ngoại bào	Thận (lọc); Ruột (doxycycline)

Dược lực học của các chất kháng khuẩn

	Cơ chế ức chế	Phổ KK tổng quát	Cơ chế đề kháng	Độc tính
<i>Aminoglycoside</i>	Tổng hợp protein	Gram (-), Gram (+), không tác động VK kỵ khí	Bất hoạt; Đẩy KS ra ngoài; Giảm gắn kết	Thận, Tai
<i>Cephalosporin</i>	Tổng hợp thành	Gram (+), Gram (-)	Bất hoạt; Đẩy KS ra ngoài; Giảm gắn kết	Quá mẫn; Phản ứng miễn dịch; Sốt thuốc
<i>Fluoroquinolone</i>	DNA Gyrase	Gram (+), Gram (-), <i>Mycoplasma</i> , không tác động VK kỵ khí	Thay đổi sự gắn kết	Tổn thương sụn
<i>Macrolide</i>	Tổng hợp protein	Gram (+), <i>Mycoplasma</i>	Đẩy KS ra ngoài	Dạ dày ruột không dung nạp; Suy yếu cơ tim
<i>Penicillin</i>	Tổng hợp thành	Gram (+), Gram (-)	Bất hoạt; Đẩy KS ra ngoài; Giảm gắn kết	Quá mẫn
<i>Sulfonamide</i>	Tổng hợp folic acid	Gram (+), Gram (-), Protozoa	Cạnh tranh; Thay đổi đường biến dưỡng; Giảm gắn kết	Phản ứng miễn dịch; Thận; Thiếu máu do dung huyết hoặc suy nhược
<i>Tetracycline</i>	Tổng hợp protein	Gram (+), Gram (-), <i>Mycoplasma</i> , <i>Rickettsia</i> , <i>Chlamydia</i>	Đẩy KS ra ngoài	Gây độc thận, gan; Kích ứng dạ dày ruột; Nhạy cảm quang học; Rối loạn phát triển răng xương

Table 5.4. Relationships among drug, drug effects, and the PD surrogate most closely aligned to its clinical response.

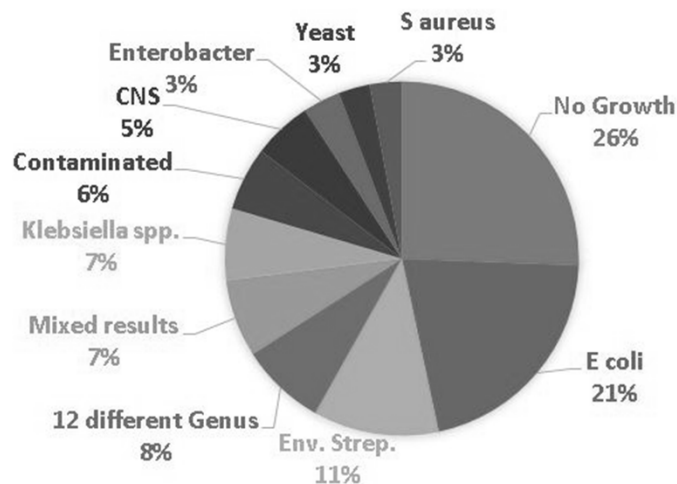
Drug	Mechanism	Activity	Bacterial Effect	Duration PAE	PD Parameter
Macrolides	Binds to 50s ribosome (inhibits protein synthesis).	Static	Time-dependent		
Erythromycin, etc.				Brief*	T>MIC
Azalide	Binds to 50s ribosome (inhibits protein synthesis); some 30s ribosomal unit activity reported.	Static and cidal (e.g., <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. pyogenes</i>)	Time-dependent		
Lincosamides (clindamycin)				Prolonged	AUC _{24h} /MIC
Ketolides (telithromycin)				Brief	AUC _{24h} /MIC
Beta-Lactams	Inhibits cell wall synthesis.	Cidal	Time-dependent	Gram-negative bacteria: none or brief. Gram-positive bacteria: may be prolonged.	T>MIC
Penicillins					
Carbapenems					
Cephalosporins Monobactams					
Glycopeptides (vancomycin)	Inhibit cell wall synthesis.	Cidal (slower than beta lactams)	Time-dependent	Prolonged	AUC _{24h} /MIC
Fluoroquinolones	Inhibit DNA gyrase, prevents transcription and replication.	Cidal (concentration dependent)	Concentration-dependent	Prolonged	AUC _{24h} /MIC C _{max} /MIC
Aminoglycosides	Binds to 30s ribosome (inhibits protein synthesis) and disrupts biofilms.	Primarily cidal	Concentration-dependent	Prolonged	AUC _{24h} /MIC C _{max} /MIC
Gentamicin Tobramycin					
Tetracyclines	Inhibits protein synthesis at ribosomal level.	Static	Time-dependent	Prolonged	AUC _{24h} /MIC
Traditional (e.g., chlortetracycline)					
Atypical (e.g., Chelocardin and Anhydrochlortetracycline)	Lethal interaction with cytoplasmic membrane.	Cidal	Time-dependent	Prolonged	AUC _{24h} /MIC
Trimethoprim	Inhibits folic acid synthesis by inhibiting dihydrofolate reductase.	Static alone.	Time-dependent	Brief	T>MIC
Sulfonamides	PABA analogue interferes with folic acid synthesis.	Cidal with sulfonamides. Static	Time-dependent	Brief	T>MIC
Oxazolidinones (Linezolid)	Inhibits initiation of protein synthesis (at 50s ribosomal subunit).	Static (Staph and enterococci)	Time-dependent	Brief	T>MIC

*Brief: less than one hour. Prolonged: up to six hours.

Những loài vi sinh vật thường được phân lập từ các ca viêm vú bò

<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>	<i>Klebsiella</i>
<i>Streptococcus dysagalactiae</i>	<i>Enterobacter spp.</i>
<i>Streptococcus uberis</i>	<i>Proteus spp.</i>
<i>Actinomyces</i> (<i>Corynebacterium</i>)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>pyogenes</i>	
<i>Bacillus cereus</i>	
<i>Mycoplasma bovis</i>	Prototheca
<i>Mycoplasma californicum</i>	Nấm
<i>Mycoplasma canadense</i>	

FIGURE 1. RESULTS OF MICROBIOLOGICAL CULTURE OF 793 CASES OF CLINICAL MASTITIS



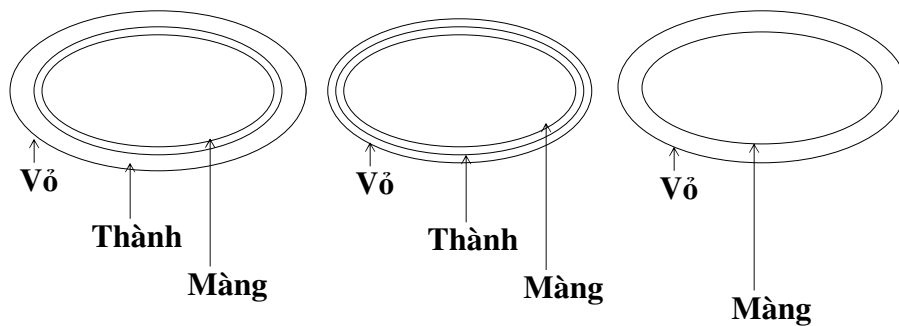
Oliveira et al., 2013. Characterization of clinical mastitis occurring in cows on 50 large dairy herds in Wisconsin. J. Dairy Sci. 96:7538-7549.

Phân biệt các nhóm vi sinh vật chính

Vi khuẩn G +

Vi khuẩn G -

Mycoplasma



Câu hỏi: Kể tên các vi khuẩn nội bào?

PHỔ KHÁNG KHUẨN CỦA CÁC NHÓM KHÁNG SINH

Tác động	NHÓM	PHỔ TÁC ĐỘNG		
		Gram +	Gram -	<i>Mycoplasma</i>
SẮT KHUẨN	Beta-Lactamines	✓✓✓	✓✓✓	
	Aminoglycosides	✓	✓✓✓	
	Polypeptides		✓✓✓	
	Quinolones	✓	✓✓✓	✓
TĨNH KHUẨN	Macrolides/MLP	✓✓✓	✓	✓✓✓
	Phenicols	✓✓✓	✓✓✓	✓
	Sulfonamides/ Trimethoprim	✓✓✓	✓✓✓	
	Tetracyclines	✓✓✓	✓✓✓	✓✓✓

Tại sao nên dùng kháng sinh phổ
càng hẹp càng tốt?



Do not use a cannon to kill a
mosquito.

~ Confucius

AZ QUOTES

KHẢ NĂNG PHÂN BỐ VÀO DỊCH VÀ MÔ

- **MẬT:** erythromycin
- **XƯƠNG:** tetracyclines, lincomycin
- **DỊCH NÃO TỦY:** chloramphenicol, cefalosporin III, sulfonamides+trimethoprim, fluoroquinolones
- **MẮT:** ampicillin, amoxicillin, cefalosporins, chloramphenicol, lincomycin
- **SỮA:** benzylpenicillin, macrolides, lincomycin, quinolones
- **PROSTATE:** erythromycin, trimethoprim, quinolones
- **THANH DỊCH:** aminoglycosides, macrolides, lincomycin

ĐỘC TÍNH CỦA KHÁNG SINH

- **Rối loạn tủy xương, thiếu máu bất sản, hội chứng xám:** chloramphenicol.
- **Nguy cơ tạo khối u ác tính:** chloramphenicol
- **Dị ứng:** betalactam, streptomycin, tiamulin.
- **Rối loạn tiêu hóa:** kháng sinh phổ rộng.
- **Suy thận, giảm thính lực:** aminoglycoside
- **Nhạy cảm quang học:** tetracycline, quinolone
- **Độc tính thần kinh, tim:** tilmicosin

Phản ứng nhạy cảm quang học



**OLAQUINDOX, CARBADOX or NORFLOXACIN
intoxication in duck LONG AN, TIỀN GIANG (1999)**



Kháng sinh dùng cho heo nái, gà đẻ?

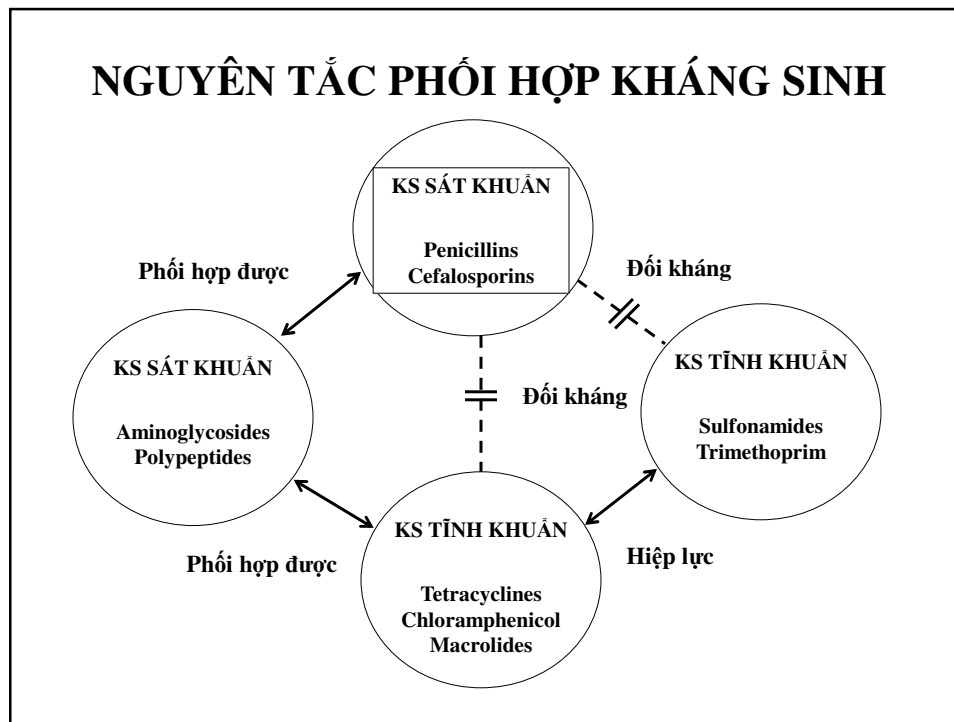
Thuốc	Độc tính	Dùng thận trọng	Chống chỉ định
Aminoglycoside	Tai, thận	x	
Chloramphenicol	Hội chứng xám	x	
Fluoroquinolone	Khớp thú non	x	x
Metronidazole	Ung thư chuột	x	Giai đoạn
Nitrofurantoin	Thiếu máu	x	
Sulfonamide	Sinh dục	x	
Tetracycline	Xương, răng		x
Azoles	Quái thai	x	
Griseofulvin	Quái thai		x

* (sulfadimethoxine/ormetoprim)

Câu hỏi: Tồn dư kháng sinh trong súc sản gây hại gì cho cộng đồng?

Tương tác của kháng sinh

- **Cộng/ không khác biệt** $[A+B] = [A] + [B]$
- **Hiệp lực** $[A+B] > [A] + [B]$
 - Ức chế các giai đoạn kế tiếp nhau trong chuyển hóa (*trimethoprim-sulfonamide*)
 - Ức chế các giai đoạn kế tiếp nhau trong tổng hợp thành (*mecillinam-ampicillin*)
 - Tăng cường sự thâm nhập vào trong tế bào (*beta-lactam - aminoglycoside*)
 - Ức chế enzym vô hoạt kháng sinh (*ampicillin - clavulanic acid*)
 - Ngăn ngừa sự lan tràn các chủng đề kháng (*erythromycin - rifampin*)
- **Đối kháng** $[A+B] < [A] + [B]$
 - Kháng sinh sát khuẩn và kìm khuẩn (*aminoglycoside - tetracycline*)
 - Hai kháng sinh cạnh tranh cùng vị trí tác động (*macrolide- lincosamide*)
 - Một kháng sinh ức chế tính thấm qua màng tế bào với một kháng sinh khác
 - Một kháng sinh có thể giải phóng enzyme đề kháng với kháng sinh thứ 2 (*penicillin cũ và cephalosporin mới*)



Câu hỏi: Muốn có hiệu quả trong liệu pháp kháng sinh, cần chú ý những vấn đề gì?

CHỌN LÖIA KHAÜNG SINH

- - Xaüc ñònñ maàm beänñ: *vi khuaån gaây beänñ*
- - Phoả khaùng khuaån cuúa khaùng sinh: nhöõng vi khuaån *nhaiy caüm*, nhöõng vi khuaån *ñeà khaùng*
- - Khaü naêng khaùng sinh *phaân boá vaøo nôì nhieãm truøng (oả beänñ)* ñuü noàng ñoã trò lieäu

Hướng dẫn sử dụng thông minh: kháng sinh tiêm và uống (heo)

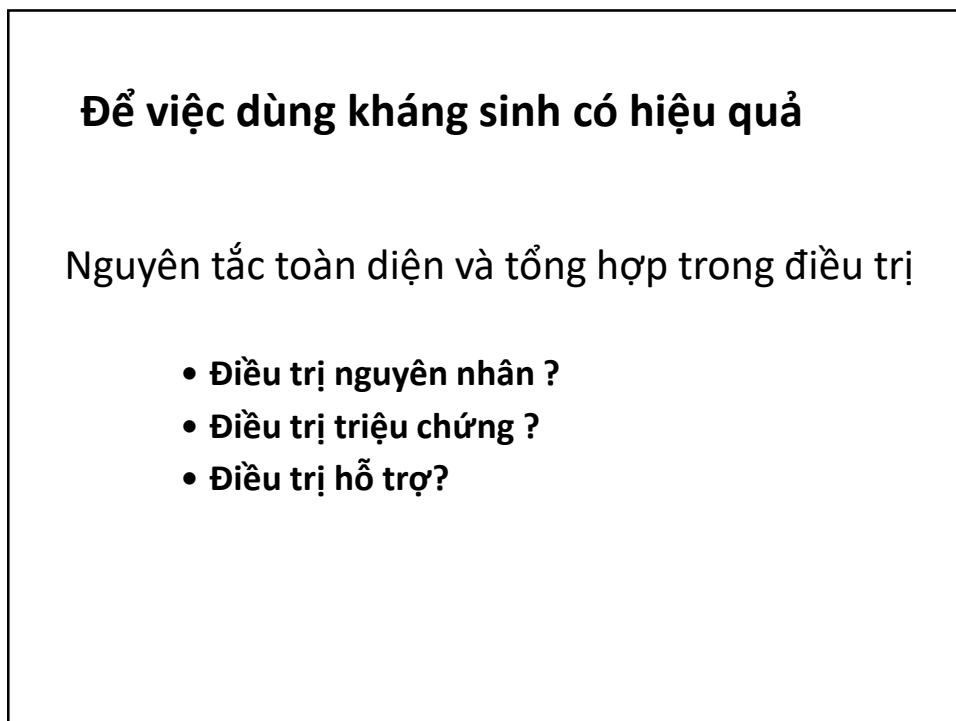
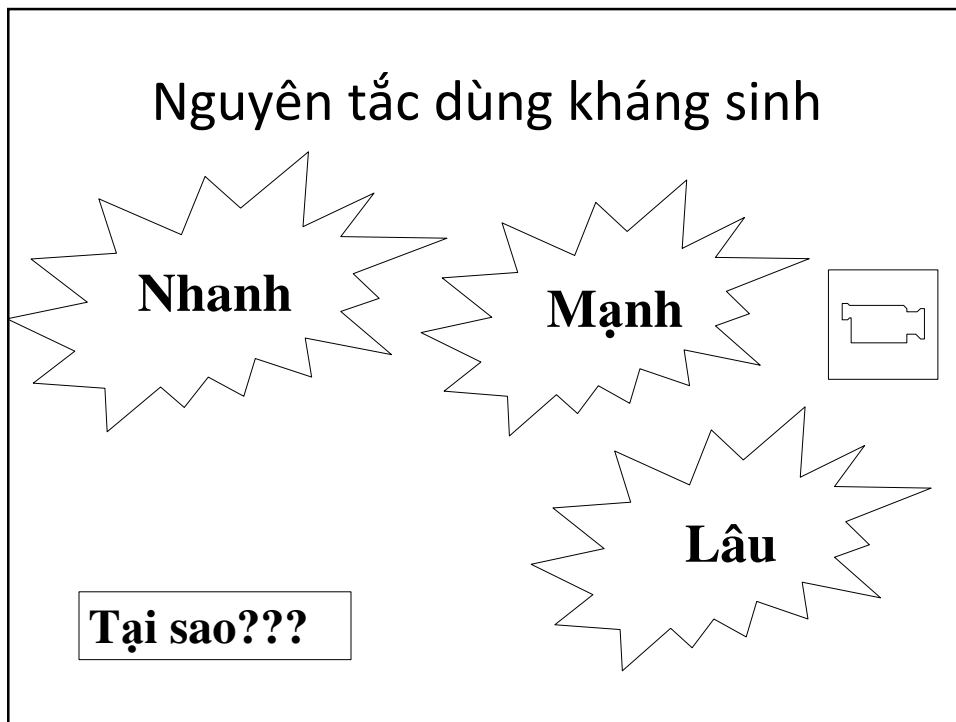
- Lưu ý: chloramphenicol, fluoroquinolones, metronidazole, dimetridazole, nitrofurantoin and the aminoglycoside, gentamicin **KHÔNG NÊN** sử dụng cho thú thực phẩm .
- **Ưu tiên 1** (không cần kết quả phân lập và kháng sinh đồ)
 - sulfa/trimethoprim, tetracyclines, penicillin, amoxicillin, macrolides/lincosamides (e.g. tylosin, josamycin, tulathromycin, tilmicosin, lincomycin), aminoglycosides (apramycin, neomycin, spectinomycin only), phenicols (florfenicol)
- **Ưu tiên 2** (nếu ưu tiên một không có từ kết quả phân lập và kháng sinh đồ, hoặc cho các nhiễm trùng nghiêm trọng)
 - 3rd cephalosporin (Ceftiofur)
- Lưu ý: thời gian ngưng thuốc; các chỉ định không có trong nhãn; thời gian ngưng thuốc trước xuất khẩu

Sử dụng kháng sinh khôn ngoan đường uống và tiêm cho chó mèo

- **Chọn lựa đầu tiên**
 - Tetracyclines (doxycycline), sulfamethoxazole/trimethoprim, penicillin, amoxicillin, 1st generation cephalosporins (e.g.cephalexin), lincomycin, macrolides, metronidazole, clindamycin
- **Chọn lựa thứ hai**
 - Clavulanic acid potentiated amoxicillin, Timentin (ticarcillin + clavulanic acid, fluoroquinolones (e.g. enrofloxacin, marobloxacin), gentamicin, 3rd and 4th generation cephalosporins (cefovecin, ceftiofur), phenicol (chloramphenicol only)
- **Chọn lựa thứ ba**
 - Carbapenems, vancomycin, amikacin, Zyvox (linezolid)

Sử dụng kháng sinh khôn ngoan đường tiêm cho trâu bò

- **NOTE:** chloramphenicol, fluoroquinolones, metronidazole, dimetridazole, nitrofurantoin and the aminoglycoside, gentamicin CANNOT be used in food producing animals in AUSTRALIA. Streptomycin (another aminoglycoside) is no longer registered (except for certain conditions due to residue issues).
- **First choice** (without the results of C&S)
 - sulfa/trimethoprim, tetracyclines, penicillin, amoxicillin, macrolides/lincosamides (e.g. tilmicosin, tulathromycin), aminoglycosides (apramycin and neomycin only), phenicols (florfenicol)
- **Second Choice** (If 1st choice not available-on the basis of C&S, or for very serious infections)
 - 3rd cephalosporin (ceftiofur-Excenel)
- **Note:** withholding periods; export slaughter intervals, extra-label use



VD1: Điều trị PRRS

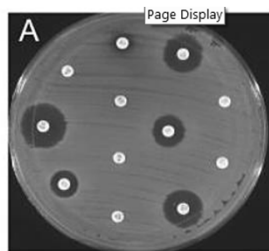
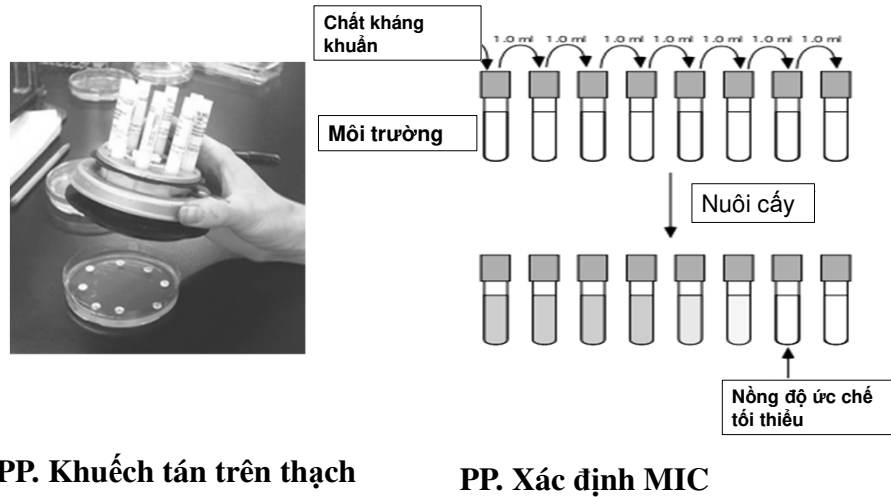
- Sốt: hạ sốt, bù nước, năng lượng, chất điện giải
 - Paracetamol, Anagin, Aspirin
 - Uống/ tiêm dung dịch có glucose, NaCl

- Triệu chứng hô hấp
 - Kháng sinh: amox/clavulanic, tylosin, lincomycin, doxycycline, florfenicol...
 - Kháng viêm: flunixin, dexamethasone
 - Long đàm: bromhexin, N-acetylcystein

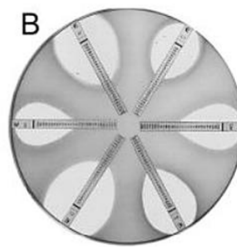
VD2: Điều trị tiêu chảy

- Bù nước và điện giải
 - Tiêm xoang bụng nước sinh lý (NaCl/ glucose)
100=200ml/ ngày
- Bảo vệ niêm mạc ruột
 - Uống chất trắng (Smecta/ Phosphalugel)
- Cho uống kháng sinh chống phụ nhiễm
 - Streptomycin, colistin, ampicillin
- Cho uống/ chích thuốc cầm tiêu chảy trong một số trường hợp
 - Atropin, imodium

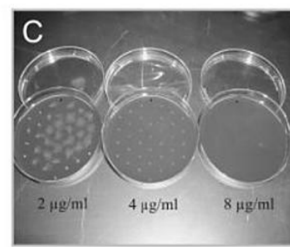
Xác định mức độ mẫn cảm/ nhạy cảm với kháng sinh



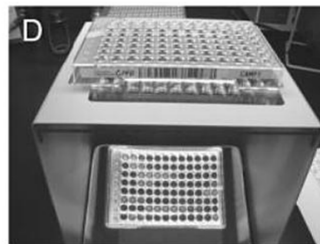
Disk Diffusion
(Bauer-Kirby Procedure)



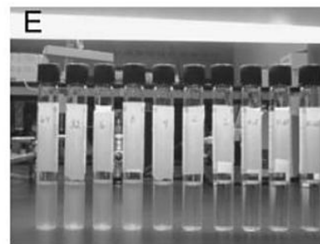
Antimicrobial
Gradient Method Etest®



2µg/ml, 4µg/ml, 8µg/ml
Agar Dilution



Broth Microdilution



Broth Macrodilution

MIC của florfenicol với

- *A.pleuropneumoniae*, *Haemophilus*,
Pasteurella = 1 µg/ml
- *Streptococcus*, *Staphylococcus* = 2 µg/ml
- *E.coli* (Enterobacteriaceae) = 8 µg/ml

Nhạy cảm

của từng chủng vi khuẩn

- **Minimum Inhibitory Concentration (MIC)**
Liều cung cấp thường nhằm đạt được nồng độ trong huyết tương 2-4 lần MIC
- **Minimum Bactericidal Concentration (MBC)**
MBC thường = 2 - 4 lần MIC

của các loài vi khuẩn (dịch thể)

- MIC₅₀
- MIC₉₀

Liều thuốc trong thức ăn ?

Thí dụ :


1. MIC 90
2. %Mức ăn / TT/ ngày
3. % thức ăn (ban ngày)

$$D_{OTC} = 141 \times 0.25\text{mg/ml} - 62 \times e^{0.045} + 32 \times e^{0.675}$$

$$= 35.25 - 64.85 + 62.85$$

$= 33.25\text{mg/kg thể trọng/ngày}$

$D_{OTC} \text{ (thức ăn)} = 33.25 : 0.045 \text{ (mức ăn=4.5\%TT)}$
 $= 739 \text{ ppm (739 gr/ tấn thức ăn)}$



$D_{\text{Florfenicol}} = 10 \text{ mg/kg thể trọng/ngày}$

$= 10 : 0.040 \text{ (mức ăn=4\%TT)}$
 $= 250 \text{ ppm}$

$D_{\text{Florfenicol}} = 10 : 0.030 \text{ (mức ăn=3\%TT)}$
 $= 333 \text{ ppm}$

40

Làm gì để sử dụng kháng sinh
một cách an toàn?

TÁC HẠI CỦA DƯ LƯỢNG KHÁNG SINH

- **Đị ứng: penicillin, doxytetracycline**
- **Rối loạn cơ quan chức năng (thính giác, thần kinh, tạo máu): streptomycin, neomycin, chloramphenicol**
- **Nguy cơ ung thư: nitrofurantoin, chloramphenicol, sulfadiazin**
- **Hư hỏng các sản phẩm chế biến từ quá trình lên men vi sinh vật trong sữa**
 - 0.01UI/ml penicillin ức chế sự lên men của lactobacilli

Dư lượng kháng sinh –
Thời gian ngưng thuốc

KHẢ NĂNG PHÂN HỦY KHÁNG SINH TRONG CHẾ BIẾN

- Chloramphenicol bền ở 100⁰C/ 5 phút
- Neomycin bền trong trứng luộc, thịt nấu
- Penicillin biến tính thành a. penicilloic và a. penicillenic vẫn có khả năng gây dị ứng
- Tetracycline bị phá hủy trong quá trình đun nấu

*Nhìn chung luộc trong 10 phút có khả năng phá hủy dư lượng kháng sinh ở mức trung bình.
Chiên và nướng thì hiệu quả kém hơn*

DANH MỤC THUỐC, HOÁ CHẤT, KHÁNG SINH CẤM SỬ DỤNG TRONG THÚ Y

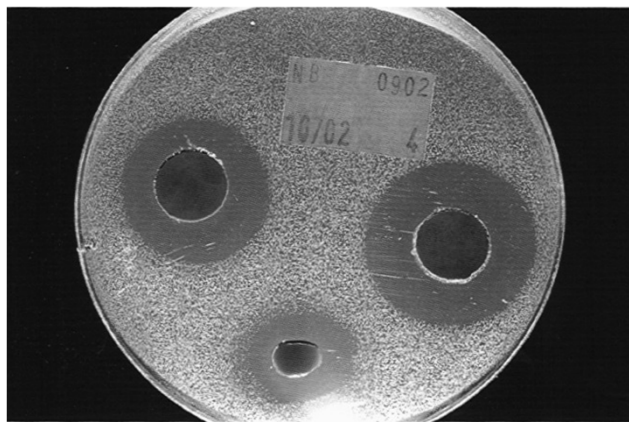
(Ban hành kèm theo Thông tư số 15/2009/TT-BNN ngày 17 tháng 3 năm 2009
của Bộ trưởng Bộ Nông nghiệp và Phát triển nông thôn)

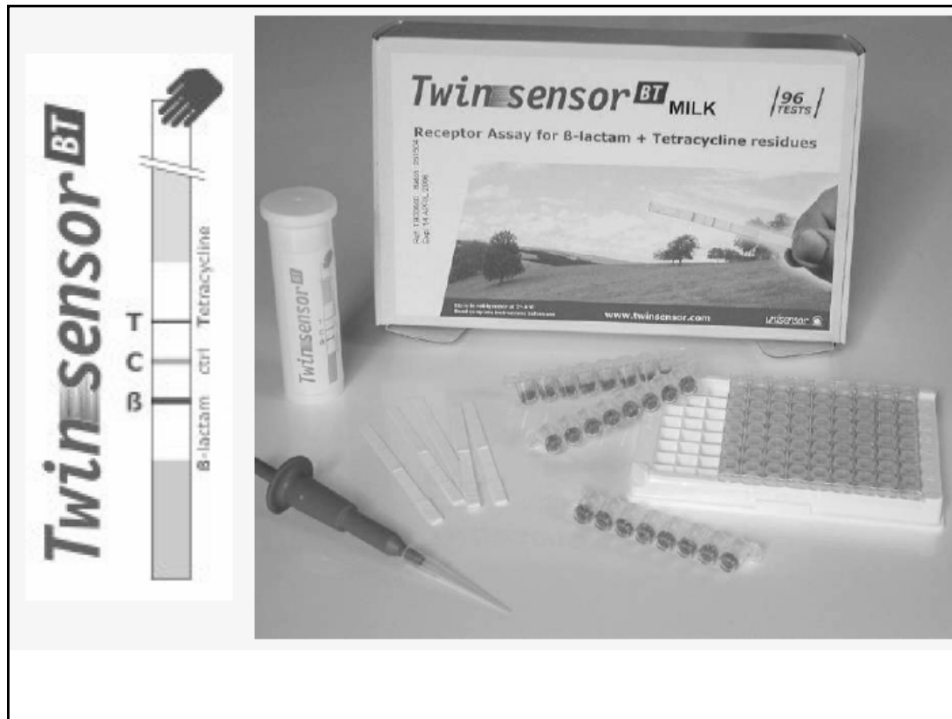
TT	Tên hoá chất, kháng sinh
1	Chloramphenicol (Tên khác Chloromycetin;Chlornitromycin; Laevomycin,Chlorocid, Leukomycin)
2	Furazolidon và dẫn xuất của nhóm Nitrofuran (Nitrofuran, Furacillin, Nitrofurazon, Furacin, Nitrofurantoin, Furoxon, Orafuran, Furadonin, Furadantin, Furaltadon, Payzone, Furazolin, Nitrofurmethon, Nitrofuridin, Nitrovin)
3	Dimetridazole (Tên khác: Emtryl)
4	Metronidazole (Tên khác: Trichomonacid, Flagyl, Klion, Avimetronid)
5	Dipterex (Tên khác: Metriphonat,Trichlorphon, Neguvon, Chlorophos,DTHP); DDVP (Tên khác Dichlorvos; Dichlorovos)
6	Eprofloxacin
7	Ciprofloxacin
8	Ofloxacin
9	Carbadox
10	Olaquidox
11	Bacitracin Zn
12	Tylosin phosphate
13	Green Malachite (Xanh Malachite)
14	Gentian Violet (Crystal violet)

GIỚI HẠN TỒN DƯ TỐI ĐA (Maximum Residue Limit)

Chất kháng khuẩn	MRL trong thịt
Penicillin	60 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
Amoxicillin	50
Streptomycin	1000
Neomycin	500
Polymyxin B	5000 (UI/kg)
Oxytetracycline	250 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)
Tylosin	200
Chloramphenicol	10
Nitrofurantoin	5
Sulfonamide	100
Tiamulin	400
Monensin	50

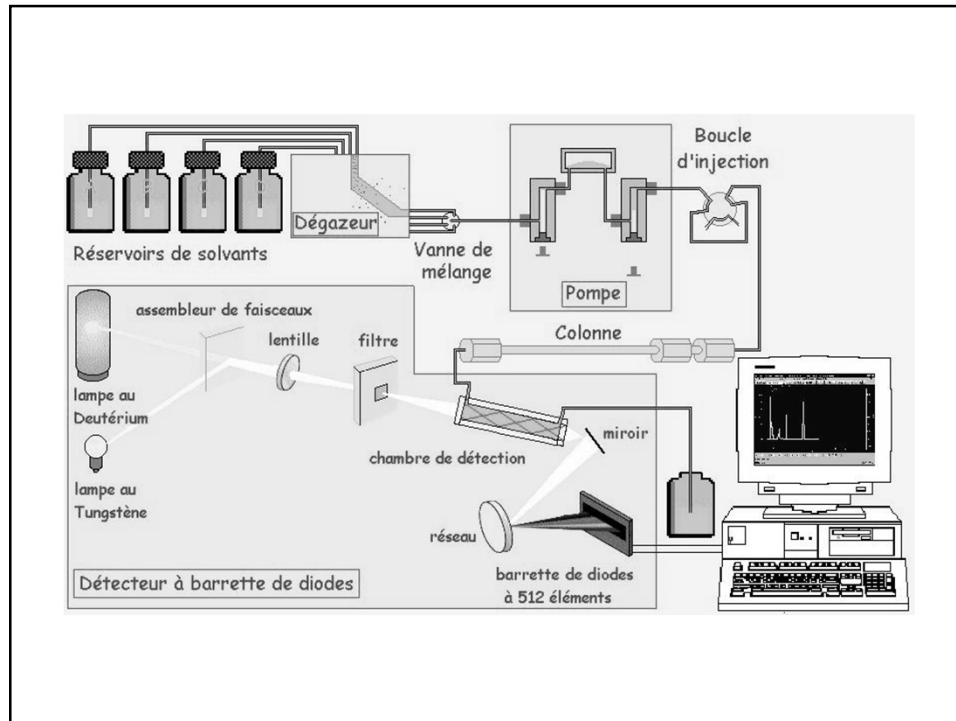
“test rénal”





ELISA

- Kit for fluoroquinolones analysis (CER, Marloie, Belgium)
- Incubation 30 min in the dark at room temperature



MỐI LIÊN HỆ GIỮA ADI VÀ MRL

- **ADI (acceptable daily intake) khối lượng chấp nhận hàng ngày:** khối lượng trung bình chất tồn dư có trong một loại mô mà một người có thể sử dụng trong 1 ngày, không gây độc tính.
- **MRL (maximum residue limit) giới hạn tồn dư tối đa:** hàm lượng cao nhất mà chất tồn dư được phép có trong một khối lượng mô ($\mu\text{g}/\text{kg}$, UI/lít)
- **ADI thường dựa trên con số tối thiểu gây độc tính cấp tính hoặc trường diễn**

Ví dụ: ADI penicillin/ sữa = 5UI; MRL penicillin/sữa = 5UI/ lít

- **Khả năng tiêu thụ từng loại mô khác nhau, mức độ tồn dư từng mô cũng khác nhau → MRL cho từng mô khác nhau**

Ví dụ: MRL colistin

	gan, thận	cơ	sữa
	200	150	50 (ppb)

Thời gian ngưng thuốc (WHP)

- Trước khi giết mổ
- Trước khi sử dụng trứng, sữa
- Tùy thuộc từng nhóm thuốc, dạng bào chế

Câu hỏi: Đề kháng kháng sinh là gì?

GERMANY

North Frisian Islands, Hamburg, Lübeck, Schwerin, Bremen, Hanover, Berlin, Magdeburg, Harz Mountains, Kassel, Leipzig, Dresden, Weimar, Düsseldorf, Münster, Bonn, Cologne, Rhine Valley, Frankfurt, Nuremberg, Stuttgart, Tübingen, Freiburg, Lake Constance, Füssen, Munich, BAVARIA, AUSTRIA, SWITZERLAND, DENMARK, BAL TIC SEA, POLAND, CZECH REPUBLIC, NETHERLANDS, BELGIUM, LUXEMBOURG, FRANCE, NORTH SEA.

0 100 km
0 60 miles

Vi khuẩn *E.coli* độc lực cao và đề kháng từ dưa chuột, mầm giá gây chết người

SUPERBUG IN DRINKING WATER

A gene that causes a wide range of bacteria to become resistant to antibiotics has been found in the drinking water supply of Delhi, with worrying implications for the rest of the country. The bacteria have been located in the water environment beside a hospital. It includes species which cause cholera and dysentery.

NDM-1 was in the news in August last year when it was reported that 27 UK patients who had undergone surgeries in India, Pakistan and Bangladesh were harboring drug resistant bacterial strains.

NDM-1 makes bacteria highly resistant to almost all antibiotics, including the most powerful class called carbapenems. Experts say there are no new drugs on the horizon to tackle it.

Two types of bacteria have been best to NDM-1: *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae* (fungi). Both can lead to urinary tract infections and blood poisoning. The enzymes could spread, leading to more dangerous infections making them almost impossible to treat.

INFECTION HOTSPOTS
Widespread in India, Pakistan and Bangladesh, NDM-1 has now reached Britain, the US, Canada, Australia & the Netherlands.

SAMPLES FOUND IN DELHI
Connaught Place, Anand Fort, Ramchandra Nagar.
The positive drinking water samples were from congested public water supplies - one was taken from Ramchandra Nagar and the other just south of the Red Fort. NDM-1 positive sewage samples were collected from several places across the city, including locations close to CP.

HOW CAN WE AVOID THE SUPERBUG? WHAT PRECAUTIONS CAN WE TAKE?
Basic hygiene is really all that you need to prevent. Wash your hands frequently, don't share your drinks and cups with anyone that you really don't know well, and make sure that you wash your dishes.

- Boil water**
Drink only boiled or filtered water. Boiling water for 20 minutes or more will kill any bacteria. It is the most effective method of destroying microorganisms.
- Wash your hands**
Good hand hygiene remains your best defence. Scrub hands for at least 15 seconds, then dry with disposable towel. Carry hand sanitizer for times when you can't find water.
- Cover wounds**
Keep cuts and abrasions clean and covered with sterile, dry bandages until they heal. This will help keep the bacteria from spreading.
- Don't pop antibiotics**
Finish your pills without paying attention to the dosage or the doctor's prescriptions can lead to bacteria developing resistance in your body.

NDM-1 superbugs
Experts have warned that a new type of drug-resistant superbug is emerging in British hospitals. *New Delhi metallo-β-lactamase-1*, or NDM-1, is an enzyme that can spread between different bacteria.

■ **NDM-1:** Bacteria carrying NDM-1 can become resistant to *carbapenem antibiotics* – last line of defence against multi-resistant bacteria.

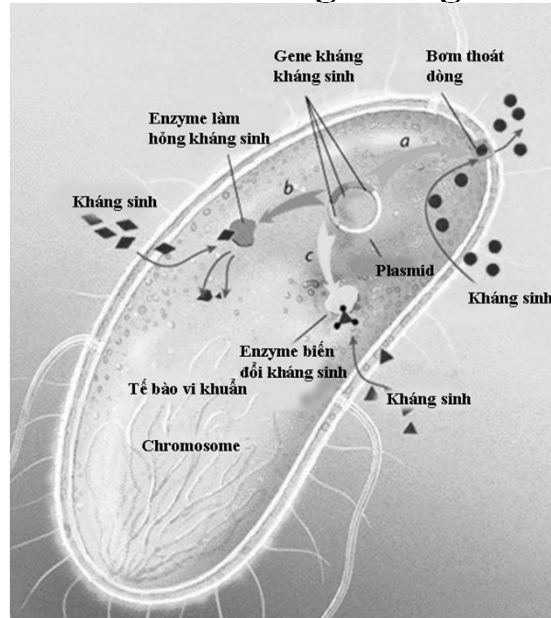
■ **Origin:** Widespread in India, Pakistan and Bangladesh. NDM-1 has now reached Britain, U.S., Canada, Australia and Netherlands.

■ **Hosts:** NDM-1 has been found in two types of bacteria – gut bacterium *E.coli* and *Klebsiella*, a strain that can invade lungs.

■ **Risk:** Enzyme could spread to more dangerous infections making them almost impossible to treat.

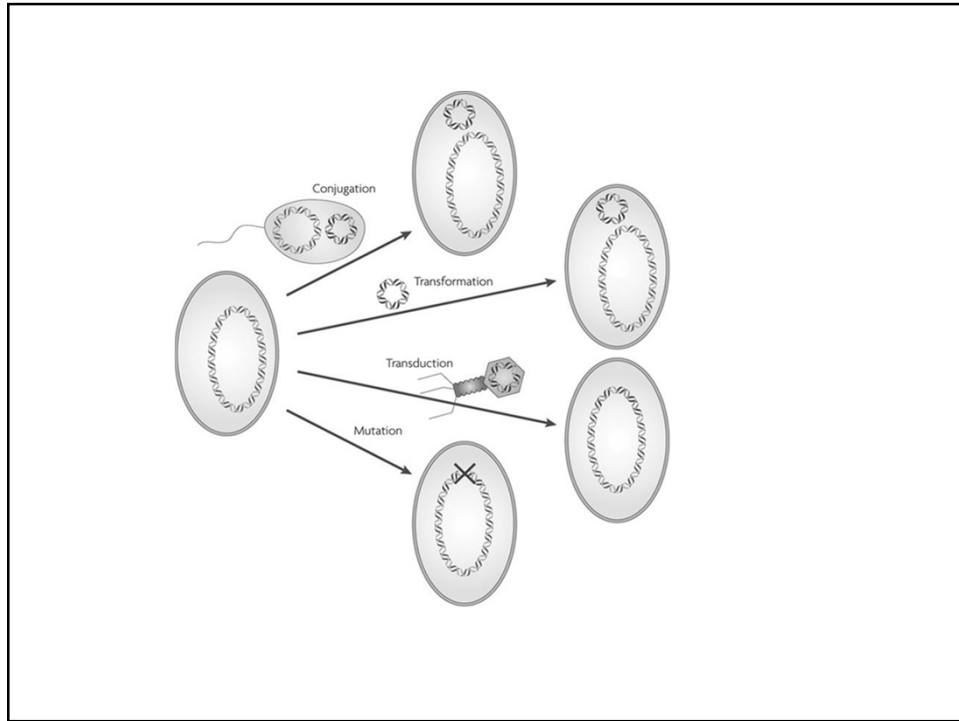
NDM-1(New Delhi Metallo-beta-lactama Drug-resistant bacteria hits medical tourists

Cơ chế đề kháng kháng sinh



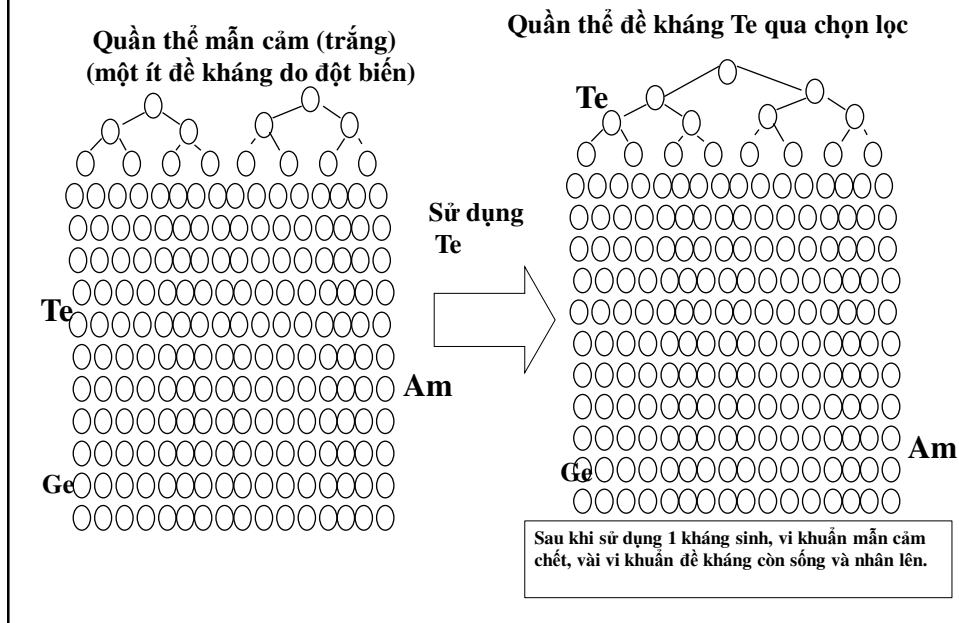
Đột biến

Cơ chế lan truyền đề kháng kháng sinh



Đề kháng kháng sinh –
Áp lực chọn lọc

Áp lực chọn lọc: trách nhiệm của chúng ta



ĐỀ PHÒNG VÀ HẠN CHẾ SỰ ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH CỦA VI KHUẨN

1. Dùng kháng sinh *chỉ khi cần* và dùng *đúng cách*
2. *Giảm sử dụng* kháng sinh trong chăn nuôi bằng các biện pháp quản lí, dinh dưỡng, vệ sinh, phòng bệnh và chọn giống.

QUẢN LÝ TỐT?



128 Sow due to farrow, confined in a farrowing crate. Note the retaining back bar pressing on the vulva. This may result in injury to the vulva e.g. haematoma (see 621).

ĐỀ PHÒNG VÀ HẠN CHẾ SỰ ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH CỦA VI KHUẨN

1. Dùng kháng sinh *chỉ khi cần* và dùng *đúng cách*
2. *Giảm sử dụng* kháng sinh trong chăn nuôi bằng các biện pháp quản lí, dinh dưỡng, vệ sinh, phòng bệnh và chọn giống.
3. Phát triển các *chất thay thế kháng sinh* trong phòng và trị bệnh như probiotics, defensins

Cho heo con uống sữa chua

- Chú Bộ (Biên hòa, 2012)
- Nguyên liệu sữa bột “hết đất”
- Gốc yaour “thuần hóa dần”
- Giá: 25.000-30.000đ/ L
- 100L/ 450-500 heo theo mẹ và cai sữa
- Heo theo mẹ: 25ml/ ngày
- Heo cai sữa tuần đầu: 500ml/ ngày
- Heo cai sữa tuần sau: 250ml/ ngày

SỒU DƯỠNG 1 SAÛN PHAẢM KHAÙNG SINH

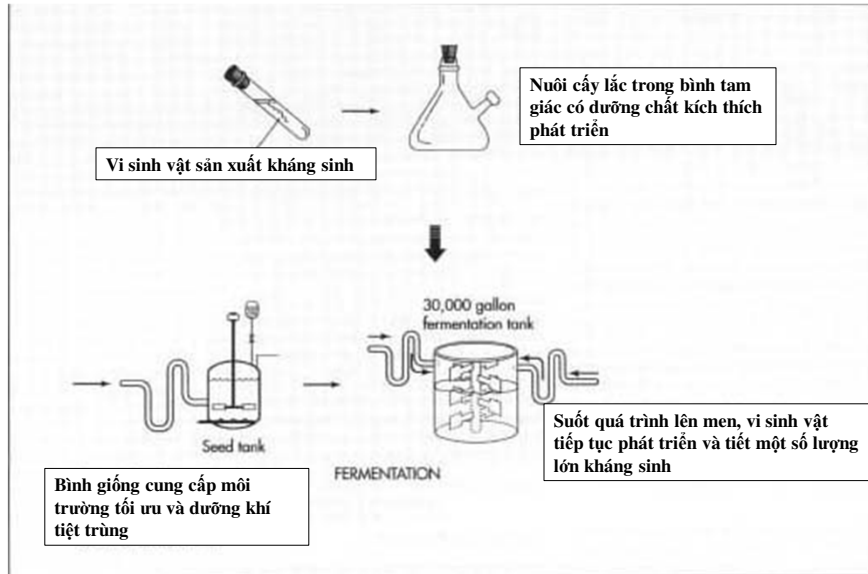
1. Teân khaùng sinh: teân hoaít chaát (naèm trong thaønh phaàn thuoác), teân thöông maïi
2. Chæ ñình (coâng düng): nhöõng beänh, maàm beänh maø khaùng sinh phoøng trò ñöôïc
3. Lieàu löôïng: thay ñoái tuøy loaïi, muïc ñích (lieân heä giöõa haøm löôïng hoaít chaát vaø löôïng saùn phẩm)
4. Nhòp caáp thuoác (soá laàn caáp thuoác/ ngaøy) tuøy theo thuoác baøi thaùi khoûi cô theá nhanh hay chaäm

5. **Thời gian caáp:** toái thieáu 3 ngaøy
6. **Phoái hõip khaùng sinh:** khoâng töi yù phoái hõip neáu khoâng naém võõng caùc nguyêñ taéc
7. **Baùo quaân thuoác:** theo yeâu caàu cuûa nhaø saün xuaát
8. **Ngõng thuoác tröôùc khi gieát moả, söù dũng söõa, tröùng:** theo qui ñình cuûa nhaø saün xuaát
9. **Haïn duøng:** khoâng söù dũng thuoác quaù haïn duøng

Chọn lựa kháng sinh dựa vào

1. Đặc tính dược động học
2. Sát khuẩn hay kiềm khuẩn
3. Phổ kháng khuẩn
4. Độc tính
5. Giá cả
6. Mức độ dễ khi cấp thuốc
7. Qui định, thời gian ngưng thuốc
8. Hướng dẫn sử dụng thận trọng

QUI TRÌNH SẢN XUẤT KHÁNG SINH



QUI TRÌNH SẢN XUẤT KHÁNG SINH



Câu hỏi lượng giá

1. Tại sao kháng sinh không tiêu diệt/ ức chế tế bào động vật hữu nhũ (heo, bò, gà, người...)?
2. Nêu 5 cơ chế tác động của kháng sinh đến tế bào vi khuẩn gây sát khuẩn hoặc kìm khuẩn? Cho ví dụ từng cơ chế.
3. Tại sao cần biết kháng sinh sát khuẩn hay kìm khuẩn? cho ví dụ?
4. Thế nào là kháng sinh sát khuẩn phụ thuộc thời gian/ phụ thuộc nồng độ? Ý nghĩa trong lâm sàng?
5. Nêu, giải thích và cho ví dụ cụ thể các trường hợp hiệp lực và đối kháng của kháng sinh?
6. Nêu 3 cơ chế phổ biến về sự đề kháng kháng sinh của vi khuẩn? nêu ví dụ từng cơ chế?
7. Những yếu tố quan trọng trong chọn lựa kháng sinh là gì? Nêu ví dụ?
8. Phân tích nguyên tắc: nhanh – mạnh – lâu trong sử dụng kháng sinh?
9. MIC là gì? MIC₉₀ là gì? Tại sao cần biết MIC của từng kháng sinh với từng loài vi khuẩn?
10. Biện pháp đề phòng và hạn chế đề kháng kháng sinh?
11. Phổ kháng khuẩn (tổng quát) của các nhóm kháng sinh? Những nhóm kháng sinh nào ưu tiên trong nhiễm khuẩn G+, G-, *Mycoplasma*?
12. Kháng sinh nhóm nào phân bố tốt vào nhu tuyến/ prostate/ xương?
13. Kể một số độc tính của các nhóm kháng sinh? Kháng sinh nào ưu tiên trên thú mang thai?
14. Tồn dư kháng sinh gây tác hại gì? Ví dụ cụ thể? Biện pháp phòng tránh tồn dư kháng sinh trong súc sản?
15. ADI/ MRL là gì? Tại sao MRL của một kháng sinh có thể khác nhau giữa các loại mô động vật?

Hãy dùng kháng sinh đúng cách!

