

Đặc tính của các kháng sinh được coi là “liệu pháp cuối cùng”

Phát hành 11/2013

Dịch: DS. Đào Thu Trang

Nguồn: ANSM (2013). Rapport d'expertise. Caractérisation des antibiotiques considérés comme « critiques ». Link: <http://goo.gl/BWwRzE>

I. Mục tiêu

Cơ quan quốc gia về an toàn thuốc và các sản phẩm y tế (ANSM), đối tác của “kế hoạch quốc gia 2011-2016 về cảnh báo trong sử dụng kháng sinh”, tác động mạnh hơn vào theo dõi tiêu thụ, đánh giá các kháng sinh và các test nhanh định hướng chẩn đoán

Trong khuôn khổ các hành động để tối ưu hóa sử dụng kháng sinh, tổng cục y tế (DGS) - nơi thực hiện “kế hoạch quốc gia 2011-2016 về cảnh báo trong sử dụng kháng sinh” đã yêu cầu ANSM thực hiện các hành động sau:

- Xác định các nhóm kháng sinh đặc biệt kháng khuẩn
- Liệt kê các kháng sinh được coi là liệu pháp cuối cùng
- Thiết lập 1 nền tảng quốc gia để hạn chế sử dụng các kháng sinh cần kiểm soát phân phát

Một nhóm đa ngành các chuyên gia về vi sinh vật, dược lý, bệnh truyền nhiễm, bệnh phổi, hồi sức cấp cứu, bác sĩ nhi khoa, bác sĩ đa khoa hành nghề tự do hoặc tại bệnh viện, trên lãnh thổ quốc gia cũng như các đối tác, được tổ chức bởi ANSM để thực hiện yêu cầu của tổng cục y tế

II. Đặc tính của các kháng sinh

Nói chung, điều quan trọng là phải biết rằng tất cả các kháng sinh đều chọn lọc vi khuẩn để kháng.

Ngoài ra việc hình thành nhiều gen đề kháng từ một gen đề kháng kháng sinh là một vấn đề phức tạp trong quá trình xác định các kháng sinh “liệu pháp cuối cùng”

Cần phải thiết lập 1 danh sách kháng sinh, cần tìm kiếm các định nghĩa về các đặc tính khác nhau của kháng sinh

Vì vậy cần phải thiết lập nền tảng về các đặc tính của kháng sinh “liệu pháp cuối cùng” dựa trên 3 danh sách đưa ra bởi tổng cục y tế.

Tổ chức y tế thế giới đã đưa ra phân loại các kháng sinh “liệu pháp cuối cùng”. Nhóm tư vấn theo dõi đề kháng kháng sinh đã phân loại các kháng sinh “nhạy cảm” theo các tiêu chí sau: Tiêu chí 1: Một tác nhân kháng khuẩn duy nhất hoặc một trong số ít liệu pháp nhất định điều trị các bệnh nghiêm trọng. Tiêu chí 2: Tác nhân kháng khuẩn được sử dụng để điều trị bệnh gây ra bởi

các vi khuẩn truyền sang người từ động vật hoặc các vi khuẩn thu nhận gen đề kháng từ động vật. Từ đó phân loại được 3 nhóm kháng sinh: Nhóm đặc biệt quan trọng (tiêu chí 1+2), nhóm rất quan trọng (tiêu chí 1 hoặc 2), nhóm quan trọng (không thuộc tiêu chí 1, cũng không thuộc tiêu chí 2)

Các kháng sinh đặc biệt quan trọng: Nhóm Fluoroquinolon, nhóm cephalosporin thế hệ 3 và 4, nhóm macrolide, nhóm glycopeptides.

Phân loại các kháng sinh cực kỳ quan trọng theo tổ chức y tế thế giới có kháng sinh macrolid nhưng không có kháng sinh penem không phù hợp với các đặc tính tìm kiếm trong khuôn khổ kế hoạch quốc gia về kháng sinh.

Kế hoạch quốc gia về kháng sinh cho người và cho động vật đang được bắt đầu làm rõ hơn. Danh sách các kháng sinh quan trọng trong y học thú y đã được xuất bản bởi tổ chức thú y thế giới (OIE)

Danh sách các kháng sinh quan trọng trong y học thú y ở Pháp được xuất bản sau kết luận của Anses, ANSM, FAO, OMS, OIE. Tổng cục thực phẩm, tổng cục y tế dự kiến danh sách các kháng sinh quan trọng theo nghị định liên bộ.

Nói chung, việc phân loại kháng sinh căn cứ theo các dữ liệu đã được công bố về chọn lọc đề kháng trên các vi khuẩn đích được cho là “đáng lo ngại” do các khó khăn trong điều trị nhiễm khuẩn mà chúng gây ra

III. Danh sách các kháng sinh được coi là “liệu pháp cuối cùng”

Không tính đến các thuốc chống lao. Việc lao đa kháng sẽ được nghiên cứu riêng.

1. Các kháng sinh dễ chọn lọc vi khuẩn đề kháng

2 cơ chế tạo nên vi khuẩn đề kháng gây bệnh: Trực tiếp chọn lọc vi khuẩn đề kháng gây bệnh ở giữa ổ nhiễm khuẩn và gián tiếp nhận gen đề kháng từ các vi khuẩn hội sinh có chọn lọc đề kháng.

Khi xuất hiện kháng thuốc ở một vị trí nhiễm khuẩn, nguyên nhân chỉ do 1 loài vi khuẩn với 1 số lượng nhỏ $10^8 - 10^{10}$ vi khuẩn gây ra và do 1 cơ chế đề kháng, chỉ có bệnh nhân nhiễm khuẩn là cần xem xét.

Khi xuất hiện kháng thuốc ở các vi khuẩn hội sinh, nguyên nhân có thể do nhiều loài vi khuẩn với số lượng lớn (10^{14}) và do nhiều cơ chế đề kháng, tất cả các bệnh nhân đang điều trị đều cần được xem xét.

Tác động của kháng sinh lên các loài vi khuẩn hội sinh được ưu tiên xem xét. Nghiên cứu của Murray BE và cộng sự (NEJM 1982) mô tả xuất hiện kháng TMP ở *E.coli* trong phân sau khi dùng TMP hoặc TMP-SMX hoặc giả dược.

Mỗi kháng sinh có sự chọn lọc vi khuẩn đề kháng riêng, nhưng việc xác định một dấu hiệu chung để so sánh tác động của kháng sinh lên các loài vi khuẩn sẽ đóng góp lớn lao vào nghiên cứu chọn lọc đề kháng.

Nghiên cứu của Donskey và cộng sự (NEJM 2012) là một ví dụ điển hình: Phân tích khuẩn lạc của các loài vi khuẩn ruột kháng vancomycin trên 13 bệnh nhân điều trị bằng các liệu pháp kháng sinh khác nhau, nghiên cứu cho thấy các kháng sinh chống vi khuẩn kỵ khí mạnh bị đề kháng nhiều nhất bởi các loài vi khuẩn ruột kháng vancomycin (nếu vậy kết hợp amoxicilline và acide clavulanique hay piperacillin và tazobactam có nguy cơ chọn lọc đề kháng)

Trong một nghiên cứu khác phân tích ảnh hưởng lâm sàng và các yếu tố nguy cơ vi khuẩn sinh betalactamase phổ rộng tại một đơn vị chăm sóc đặc biệt (Razazi và cộng sự, Intensive Care Medicine 2012), các ca bệnh có vi khuẩn sinh betalactamase đều có sử dụng fluoroquinolon trong 3 tháng trước đó.

Một nghiên cứu can thiệp so sánh hiệu quả của 2 kháng sinh có phổ tác dụng khác nhau ở trẻ sơ sinh đang điều trị hồi sức đã cho thấy một sự chọn lọc đề kháng mạnh của vi khuẩn ruột với số lượng vi khuẩn lớn hơn khi dùng ampicillin- cefotaxim phổ rộng so với khi dùng penicillin-tobramycin phổ hẹp hơn (P de Man và cộng sự, The Lancet 2000)

Perez và cộng sự (AAC 2011) nghiên cứu những ảnh hưởng khác nhau của các kháng sinh khác nhau trên chuột nhắt, nghiên cứu phân tích sự hình thành khuẩn lạc ở ruột của các vi khuẩn kháng kháng sinh (*Klebsiella pneumoniae* sinh carbapenemase)

Cần phải nhấn mạnh rằng một kháng sinh “cũ” không có nghĩa là kháng sinh đó ít chọn lọc đề kháng hơn?

Tính chọn lọc đề kháng khác nhau của kháng sinh có thể do đặc tính dược lý khác nhau, một vài kháng sinh có nguy cơ chọn lọc đề kháng cao trên các loài vi khuẩn hội sinh do sự khuếch tán trong mật (lượng kháng sinh bài tiết bằng đường mật càng nhiều, sự ảnh hưởng của kháng sinh trên hệ vi khuẩn đại tràng càng cao). Ví dụ nghiên cứu về sự ảnh hưởng khác nhau của ceftriaxone và cefotaxime trên sự ngăn cản hình thành khuẩn lạc của vi khuẩn ruột (Michéa-Hamzehpour M. và cộng sự, Drugs 1988 ; Bräutigam HH et al, Drugs 1988)

Đường dùng cũng được xem xét. Ngay cả khi không tiến hành so sánh, có thể chấp nhận rằng các cephalosporin đường uống nhất là các cephalosporin thế hệ 3 ảnh hưởng trên hệ vi khuẩn ruột mạnh hơn đường tiêm

Hơn nữa, dược động học và dược lực học kháng sinh cũng rất quan trọng. Sự kê đơn không chính xác với liều không đủ tiêu diệt vi khuẩn đích sẽ dẫn đến giảm hiệu quả kháng sinh và xuất hiện các đột biến kháng ở ổ nhiễm khuẩn.

Đối với các vi khuẩn khó điều trị, cần chú ý:

Sự kháng của vi khuẩn đối với các fluoroquinolon là đáng lo ngại bởi vì fluoroquinolon là nhóm kháng sinh diệt khuẩn dễ sử dụng.

EBLSE, ERV và EPC là các vi khuẩn kháng kháng sinh đang được quan tâm hiện nay.

Đối với EBLSE là do:

- Hệ vi khuẩn kỵ khí đường ruột thay đổi do sử dụng kháng sinh phổ rộng.
 - Vi khuẩn có đặc tính giống EBLSE thuận lợi phát triển
- Điều đáng lo ngại là trong tương lai sự xâm lấn của EBLSE vào hệ vi khuẩn ruột tạo điều kiện phát triển cho các EPC

Hiện tại vẫn thiếu dữ liệu về sự chọn lọc vi khuẩn đề kháng kháng sinh. Hạn chế của các nghiên cứu là ít bệnh nhân tham gia, thiếu so sánh ảnh hưởng của nhiều loại kháng sinh, mô hình thực nghiệm không hệ thống hóa. Ảnh hưởng của kháng sinh trên hệ vi sinh vật hội sinh và sự kháng vi khuẩn kỵ khí của kháng sinh là 2 yếu tố quyết định kháng sinh có chọn lọc vi khuẩn đề kháng mạnh hay không.

Cần phải tính đến số người sử dụng kháng sinh (tham khảo “sole therapy of one or few alternatives to treat serious human disease”, mục 1.2)

Cuối cùng, việc soạn thảo một danh sách các kháng sinh để chọn lọc vi khuẩn đề kháng, cần phải đặc biệt chú ý đến ảnh hưởng của kháng sinh lên hệ vi sinh vật hội sinh cũng như sự kháng vi khuẩn kỵ khí của kháng sinh. Nếu amoxicilline kết hợp acide clavulanique được phân loại vào nhóm dễ chọn lọc vi khuẩn đề kháng thì sẽ có khó khăn trong việc theo dõi kê đơn và cấp phát vì amoxicilline kết hợp acide clavulanique được sử dụng rộng rãi và cách sử dụng liên quan đến tình trạng thực tiễn tại mỗi địa phương. Nếu xét theo khía cạnh dược lý thì kết hợp acide clavulanique cũng được phân loại vào nhóm dễ chọn lọc vi khuẩn đề kháng.

Kết hợp piperacilline – tazobactam và ticarcilline – acide clavulanique cũng có ảnh hưởng trên hệ vi sinh vật hội sinh do sự kháng vi khuẩn kỵ khí, nhưng do sử dụng không rộng rãi bằng amoxicilline – acide clavulanique nên ít khó khăn hơn và không nằm trong danh sách các kháng sinh dễ chọn lọc vi khuẩn đề kháng cần giám sát đặc biệt.

Vấn đề của các cephalosporine đường uống đáng lo ngại hơn cephalosporine đường tiêm, bất kể là thế hệ nào, đáng lo ngại nhất là thế hệ 3 và 4. Vấn đề của ceftriaxone phải được nhấn mạnh do ảnh hưởng đáng kể lên hệ vi sinh vật ruột.

Danh sách các kháng sinh dễ chọn lọc vi khuẩn đề kháng:

- Kết hợp amoxicilline – acide clavulanique
- Các cephalosporine, đường uống đáng lo ngại hơn đường tiêm, đáng lo ngại nhất là thế hệ 3 và 4, đặc biệt ceftriaxone.
- Các fluoroquinolon.

2. Các kháng sinh « liệu pháp cuối cùng »

Các kháng sinh này được ưu tiên sử dụng trong bệnh viện

Nhiều kháng sinh cần xem xét trong phân loại các kháng sinh « liệu pháp cuối cùng »

Là các kháng sinh không có các liệu pháp khác thay thế được.

Các kháng sinh này được dùng điều trị các bệnh nặng, nhiễm khuẩn đa kháng và sự nhạy cảm của vi khuẩn với kháng sinh được lưu giữ.

« Liệu pháp cuối cùng » có thể chỉ là một trong số các chỉ định của kháng sinh.

Có thể được phân loại dựa trên tác dụng và sự theo dõi đặc biệt

Không là lựa chọn hàng đầu khi kê đơn, ngoại trừ trong một số trường hợp cụ thể (yếu tố nguy cơ, nhiễm khuẩn nặng).

Cần tính đến tác dụng của kháng sinh theo vi khuẩn đích.

* Thảo luận giữa các nhóm chuyên gia đã đưa ra các kháng sinh khác nhau trên các chủng đề kháng :

Chống lại cầu khuẩn Gram dương :

- Daptomycine (Biệt dược : Cubicin) có chỉ định trong giấy phép lưu hành là nhiễm khuẩn phức tạp da và mô mềm (IcPTM), nhiễm khuẩn màng trong tim do *Staphylococcus aureus* (EI), nhiễm trùng máu do *Staphylococcus aureus* kết hợp với IcPTM hoặc EI
Tình trạng sử dụng daptomycine hiện nay có vẻ phù hợp với giấy phép lưu hành (nhất là trong điều trị nhiễm khuẩn màng trong tim
Tác dụng diệt khuẩn có được sau 3 giờ uống kháng sinh.

- Linezolid (biệt dược Zyvoxid) : là kháng sinh thuộc nhóm kháng khuẩn mới oxazolidinone. Trong thử nghiệm in vitro nó có tác dụng trên vi khuẩn hiếu khí Gram dương và một vài vi khuẩn kỵ khí. Nó ức chế một cách chọn lọc sự tổng hợp protein của vi khuẩn dựa trên một cơ chế tác dụng độc đáo khác với các kháng sinh khác. Các nghiên cứu in vitro trên các chủng lâm sàng (bao gồm staphylocoque kháng meticillin, enterocoque kháng vancomycine, streptocoque kháng penicillin và erythromycine) cho thấy linezolid có tác dụng trên các vi khuẩn kháng một hoặc nhiều loại kháng sinh.

Linezolid có dạng uống và dạng tiêm, có chỉ định viêm phổi bệnh viện và cộng đồng ở người lớn hoặc khi nghi ngờ nhiễm vi khuẩn Gram dương, cũng như trong nhiễm khuẩn da và mô mềm phức tạp chỉ khi phân lập cho thấy nhiễm vi khuẩn Gram dương

Thời gian điều trị tối đa là 28 ngày (khuyến cáo : 10-14 ngày liên tục). Cần nhấn mạnh rằng suy tủy xuất hiện có liên quan tới thời gian điều trị, khi thời gian điều trị dài hơn thời gian khuyến cáo, cũng cần chú ý rằng đã có các báo cáo ca bệnh thần kinh ngoại vi và viêm dây thần kinh thị giác khi dùng linezolid, đôi khi tiến triển đến mất thị lực, chủ yếu ở các bệnh nhân điều trị lâu hơn 28 ngày. Tác dụng tiềm tàng trên staphylocoque bao

gồm staphylocoque kháng và enterocoque kháng là lý do nó được xếp vào nhóm « liệu pháp cuối cùng »

Kháng sinh này được sử dụng ngày càng nhiều và đôi khi thời gian điều trị vượt quá thời gian trong giấy phép lưu hành. Sự đề kháng của vi khuẩn với linezolid hiện nay là không đáng lo ngại, tuy nhiên không nên lãng phí kháng sinh này.

- Glycopeptide : Câu hỏi được đặt ra là có nên liệt kê glycopeptide vào danh sách các kháng sinh được coi là « liệu pháp cuối cùng » chống lại vi khuẩn Gram + không. Trong thực hành lâm sàng, glycopeptide đã được sử dụng như là « liệu pháp cuối cùng » chống lại tụ cầu vàng kháng meticillin.

Chống lại vi khuẩn Gram âm :

- Colistin dạng tiêm : Theo giấy phép lưu hành gần đây của biệt dược Colimycine 1000 000 UI dạng bột và dung môi pha tiêm, kháng sinh này được coi là « liệu pháp cuối cùng ». Trong RCP (tóm tắt đặc tính sản phẩm) hiện hành có ghi :

« Colimycine 1000 000 UI dạng bột và dung môi pha tiêm được chỉ định ở người lớn và trẻ em trong điều trị nhiễm khuẩn do trực khuẩn Gram – nhạy cảm (mục 5.1) khi không có kháng sinh nào khác có tác dụng in vitro, đặc biệt ở bệnh nhân bị bệnh nhầy nhớt và bệnh nhân ở khoa hồi sức.

Kháng sinh này được khuyến cáo sử dụng phối hợp để ngăn ngừa vi khuẩn kháng thuốc (mục 5.1). Nên có những hướng dẫn chính thức liên quan đến sử dụng kháng sinh này »

Chú ý không uống hay phun sương colistin dạng tiêm.

- Tigecyclin : Theo giấy phép lưu hành, tigecycline dạng tiêm (biệt dược Tygacil) được chỉ định điều trị nhiễm khuẩn da và mô mềm phức tạp (trừ nhiễm trùng bàn chân tiểu đường) và nhiễm trùng ổ bụng phức tạp, và có nói rõ chỉ sử dụng khi không còn liệu pháp thay thế phù hợp.

Lợi ích của Tygacil trong điều trị nhiễm *Klebsiella pneumoniae* sinh carbapenemase đã được thừa nhận.

- Penem : Được sử dụng trong điều trị nhiễm EBLSE và vi khuẩn hiếu khí kháng các betalactam khác nhưng vẫn nhạy cảm với imipenem. Không có một thứ bậc nào giữa các kháng sinh nhóm penem, tuy nhiên theo các cơ sở y tế, kết hợp imipenem và cilastatin được ưu tiên sử dụng và đang có sự tăng kê đơn meropenem trong một vài đơn vị y tế do dung nạp thần kinh tốt hơn và nồng độ ức chế tối thiểu thấp hơn.
- Fosfomycine dạng tiêm : Giống như tất cả các kháng sinh được coi là liệu pháp cuối cùng, cần phải sử dụng fosfomycine lâu dài. Biệt dược Fosfocine dạng tiêm (Sanofi) gặp khó khăn trong khâu cung ứng nên kháng sinh này được dành riêng điều trị viêm màng não và nhiễm khuẩn nặng tụ cầu khuẩn đa kháng và trực khuẩn Gram – đa kháng, khi không có liệu pháp thay thế khác.
- Temocilline : Là một kháng sinh beta lactam diệt khuẩn có phổ bao phủ các vi khuẩn hiếu khí Gram – ngoại trừ *Pseudomonas aeruginosa* và *Acinetobacter*, không có tác dụng trên cầu khuẩn Gram + và các vi khuẩn kỵ khí.

Hiện tại Temocilline không có giấy phép lưu hành tại Pháp. ANSM đã yêu cầu cấp giấy phép sử dụng tạm thời cho biệt dược Negaban dạng tiêm cho bệnh nhân bệnh nhầy nhớt và nhiễm khuẩn *Burkholderia cepacia*. Chú ý rằng Temocilline đang sử dụng hiện nay chỉ có giấy phép sử dụng tạm thời.

Theo như các dữ liệu có sẵn, lợi ích của Temocilline được nhấn mạnh ở khả năng chống lại vi khuẩn sinh betalactamase phổ rộng và *Burkholderia cepacia complex*, nhất là ít ảnh hưởng lên hệ vi sinh vật ruột. Temocilline là kháng sinh dự trữ trong điều trị BGN đa kháng nhưng lại làm tăng sinh carbapenemase, điều này là đáng lo ngại khi các enterobacteri sinh betalactamase phổ rộng/ carbapenemase đang gia tăng đều đặn.

Temocilline có giấy phép lưu hành tại Bỉ, Luxembourg và Anh. Việc cấp giấy phép lưu hành của thuốc này vẫn còn nhiều tranh cãi.

- Phenicole : Thiamphenicol (biệt dược thiophenicol) là một kháng sinh phổ rộng, có tác dụng trên tụ cầu kháng meticilline, có lợi ích trong điều trị áp xe não (chỉ định không thường xuyên)

pivmecillinam và spectinomycine

- Pivmecillinam : Được khuyến cáo trong điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu ở người lớn (viêm bàng quang cấp tính đơn giản, viêm bàng quang phức tạp, viêm bàng quang tái phát), có thể sử dụng khi mang thai. Một đợt điều trị kéo dài ít nhất 5 ngày (điều chỉnh theo lại nhiễm khuẩn tiết niệu)

Nếu nhiễm khuẩn không nghiêm trọng đe dọa tính mạng bệnh nhân, kháng sinh này có tác dụng trên vi khuẩn đích của nhiễm khuẩn tiết niệu (nhất là *E.coli*), có tính đến sự đề kháng kháng sinh (các fluoroquinolon). Mặc dù kháng sinh này không được xem như « liệu pháp cuối cùng », tác dụng của nó trên một số chủng EBLSE giúp tránh sử dụng các kháng sinh « liệu pháp cuối cùng » trong nhiễm khuẩn tiết niệu.

Đang xin giấy phép lưu hành

- Spectinomycine : Spectinomycine dạng tiêm (biệt dược Trobicine) có lợi ích đặc biệt trong điều trị viêm niệu đạo và viêm cổ tử cung do lậu cầu, là những bệnh đang gặp khó khăn trong điều trị do sự ra tăng đề kháng của *N. gonorrhoeae* đối với các fluoroquinolon, và nồng độ ức chế tối thiểu của các cephalosporin thế hệ 3 ngày càng cao. Đáng lo ngại nếu nhiễm khuẩn đe dọa tính mạng.

Theo thảo luận của các nhóm chuyên gia, các kháng sinh sử dụng trong nhiễm khuẩn nặng (đặc biệt đối với các chủng đa kháng) ví dụ pivmecillinam và spectinomycine không mang các đặc tính « liệu pháp cuối cùng » nhưng vẫn được liệt kê trong danh sách các kháng sinh « liệu pháp cuối cùng »

Các kháng sinh đã được thảo luận giữa các nhóm chuyên gia nhưng không được đưa vào danh sách các kháng sinh « liệu pháp cuối cùng » :

- Fluoroquinolone : moxifloxacin

Moxifloxacin (biệt dược Izilox) có lợi ích trong điều trị bệnh lao (sử dụng ngoài giấy phép lưu hành)

Chỉ định hiện tại theo giấy phép lưu hành :

Đường uống :

Izilox 400mg, viên nén bao phim được chỉ định ở bệnh nhân trên 18 tuổi được chỉ định trong điều trị nhiễm vi khuẩn nhạy cảm với moxifloxacin (xem mục 4.4, 4.8 và 5.1). Chỉ sử dụng khi các kháng sinh điều trị ban đầu không phù hợp hoặc không hiệu quả :

- Viêm xoang cấp do vi khuẩn
- Đợt cấp của viêm phế quản mạn tính
- Viêm phổi cộng đồng, ngoại trừ dạng nặng
- Nhiễm khuẩn phụ khoa cao nhẹ tới trung bình (viêm vòi trứng và nội mạc tử cung) không kết hợp với áp xe tubo buồng trứng hoặc vùng chậu

Izilox 400mg, viên nén bao phim không được khuyến cáo sử dụng đơn độc trong điều trị nhiễm khuẩn phụ khoa cao nhẹ tới trung bình, phải kết hợp với một kháng sinh khác phù hợp (ví dụ cephalosporin) do sự tăng đề kháng của *Neisseria gonorrhoeae* với Moxifloxacin trừ khi loại trừ được sự đề kháng đó.

Izilox 400mg, viên nén bao phim có thể được sử dụng tiếp theo tiêm tĩnh mạch ban đầu khi có cải thiện tình trạng bệnh nhân trong:

- Viêm phổi cộng đồng
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm phức tạp

Izilox 400mg, viên nén bao phim không được sử dụng trong điều trị ban đầu viêm phổi cộng đồng nặng hoặc tất cả các loại nhiễm khuẩn da và mô mềm phức tạp

Đường tiêm:

Izilox 400mg/250ml dung dịch tiêm truyền được sử dụng trong điều trị:

- Viêm phổi cộng đồng
- Nhiễm khuẩn da và mô mềm phức tạp

Moxifloxacin được dành riêng điều trị viêm phổi cộng đồng và nhiễm khuẩn da và mô mềm phức tạp khi các kháng sinh thường được khuyến cáo trong điều trị ban đầu những nhiễm khuẩn này không phù hợp

- Céfépime:

Lợi ích của cefepime (biệt dược Axepim) là sự ổn định chống lại vi khuẩn sinh cephalosporinase, và hạn chế sử dụng carbapenem, cefepime làm tăng xuất hiện bom đẩy kháng sinh ở *P. aeruginosa*

- Pipéracilline-tazobactam

- Imidazole tác dụng toàn thân

- Cycline: các cycline có lợi ích trong sử dụng dài ngày điều trị mụn trứng cá do có tác dụng trên *P. acnes* và tác dụng kháng viêm.

- Rifaximine: Là dẫn xuất của rifamycine, chưa có giấy phép lưu hành rifaximine tại Pháp, mặc dù đã có trường hợp sử dụng dài ngày trong điều trị bệnh não gan khi không dung nạp hoặc thất bại khi điều trị bằng lactulose (hiện nay lactulose là thuốc duy nhất có giấy

phép lưu hành cho chỉ định này tại Pháp) cần phải nhấn mạnh rằng sử dụng rifaximine cho số ít bệnh nhân khi thực sự cần thiết ở bệnh nhân chờ ghép gan. Tác dụng phụ khi sử dụng lâu dài chưa được nghiên cứu.

- Triméthopriime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX): Cần thiết trong một vài chỉ định (nhiễm khuẩn Acinetobacter – có tác dụng tốt nhất trong điều trị nhiễm Acinetobacter), lợi ích ít hơn trong các chỉ định khác do có thuốc khác thay thế. Tại Pháp dạng TMP đơn độc điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu đang được nghiên cứu đưa ra thị trường để tránh độc do thành phần sulfamide và để bảo toàn hiệu quả của TMP-SMX trong các chỉ định quan trọng khác ngoài nhiễm khuẩn tiết niệu.
- Macrolide: Không được coi là kháng sinh “liệu pháp cuối cùng” dù được xếp vào nhóm 1 trong danh sách các kháng sinh quan trọng theo Tổ chức Y tế Thế giới. Macrolide có lợi ích trong một số chỉ định như điều trị ho gà, nhiễm khuẩn do vi khuẩn không điển hình hay nhiễm khuẩn tai mũi họng/ phổi khi dị ứng với beta lactam, một vài macrolide nhất là azithromycine có lợi ích trong điều trị tiêu chảy nhất là do Campylobacter, Salmonella, Shigella. Tuy nhiên có sự kháng thuốc cao của S. pneumonia và streptocoque A bêta-hémolytique với macrolide, nhất là azithromycine do thời gian bán thải dài, tuy vậy macrolide không bị xem như “bị kháng thuốc mức đáng lo ngại” cũng không phải là kháng sinh tác dụng trên vi khuẩn đa kháng.

Tóm lại, các kháng sinh sau được coi là “liệu pháp cuối cùng”

- Chống lại cầu khuẩn Gram +
 - o Daptomycine
 - o Linezolid
- Chống lại vi khuẩn Gram –
 - o Colistine dạng tiêm
 - o Tigecycline
 - o Peneme
 - o Fosfomycine dạng tiêm
 - o Phenicole
 - o Temocilline (đang chờ giấy phép lưu hành)

Các kháng sinh này được sử dụng trong bệnh viện. Cần phải duy trì bền vững việc sử dụng các kháng sinh này.

3. Các kháng sinh mà việc kê đơn và phân phát phải được kiểm soát đặc biệt

Có 2 tình huống cần xem xét: sử dụng trong bệnh viện và ngoài bệnh viện

Là các kháng sinh vừa phải kiểm soát kê đơn vừa phải kiểm soát phân phát

Bao gồm các kháng sinh đặc biệt chọn lọc vi khuẩn đề kháng và các kháng sinh “liệu pháp cuối cùng”

Danh sách các kháng sinh mà việc kê đơn và/ hoặc phân phát phải được kiểm soát đặc biệt:

- Kết hợp amoxicillin và acid clavulanique
- Cephalosporine: đường uống đáng lo ngại hơn đường tiêm, thế hệ 3 và 4 là đáng lo ngại nhất, đặc biệt ceftriaxone
- Fluoroquinolone
- Daptomycine
- Linezolid
- Colistine đường tiêm
- Tigecycline
- Peneme
- Fosfomycine đường tiêm
- Phenicole
- Temicilline (đang chờ giấy phép lưu hành)

Xếp loại các kháng sinh cần phải được cập nhật.

Theo dõi sự kháng kháng sinh của vi khuẩn qua trung gian InVS và ONERBA, qua phản hồi thông tin của hệ thống theo dõi, qua tiến hành nghiên cứu.

Kết luận:

Các kháng sinh để chọn lọc vi khuẩn đề kháng:

- Kết hợp amoxicilline – acide clavulanique
- Các cephalosporine, đường uống đáng lo ngại hơn đường tiêm, đáng lo ngại nhất là thế hệ 3 và 4, đặc biệt ceftriaxone.
- Các fluoroquinolon.

Các kháng sinh sau được coi là “liệu pháp cuối cùng”

- Chống lại cầu khuẩn Gram +
 - o Daptomycine
 - o Linezolid
- Chống lại vi khuẩn Gram –
 - o Colistine dạng tiêm
 - o Tigecycline
 - o Peneme
 - o Fosfomycine dạng tiêm
 - o Phenicole
 - o Temocilline (đang chờ giấy phép lưu hành)

Các kháng sinh mà việc kê đơn và/ hoặc phân phát phải được kiểm soát đặc biệt:

- Kết hợp amoxicillin và acid clavulanique
- Cephalosporine: đường uống đáng lo ngại hơn đường tiêm, thế hệ 3 và 4 là đáng lo ngại nhất, đặc biệt ceftriaxone

- Fluoroquinolone
- Daptomycine
- Linezolid
- Colistine đường tiêm
- Tigecycline
- Peneme
- Fosfomycine đường tiêm
- Phenicole
- Temicilline (đang chờ giấy phép lưu hành)

Các danh sách này cần phải được cập nhật thường xuyên.