

CẬP NHẬT NỘI DUNG GIÁO TRÌNH MỘT SỨC KHỎE

CHỦ ĐỀ: KHÁNG KHÁNG SINH VÀ MỘT SỨC KHỎE

Biên soạn: TS. Phạm Thị Trang

1.. Kháng thuốc kháng sinh của vi khuẩn

1.1. Khái niệm

Đề kháng kháng sinh (kháng kháng sinh) không có nghĩa là cơ thể chống lại tác dụng của thuốc kháng sinh. Hiện tượng kháng kháng sinh xảy ra khi mầm bệnh hay vi khuẩn có khả năng tạo ra cách chống lại thuốc kháng sinh làm cho kháng sinh không thể tiêu diệt hoặc ngăn chặn được sự phát triển của chúng.

Vi khuẩn có thể kháng thuốc kháng sinh một cách tự nhiên hoặc kháng thuốc thu được nhờ đột biến gen hoặc tiếp nhận gen kháng thuốc từ một loài vi khuẩn khác.

Vi khuẩn kháng thuốc kháng sinh làm cho việc điều trị bệnh truyền nhiễm, nhiễm trùng trở nên khó khăn, thậm chí không thể điều trị được. Nhiễm khuẩn do vi khuẩn đề kháng buộc bác sỹ thú y phải sử dụng thuốc kháng sinh thay thế và những kháng sinh đó thường có độc tính cao hơn dẫn đến thời gian điều trị bệnh kéo dài, gây ra tổn kém kinh tế.

Không có thể hoàn toàn tránh được tình trạng kháng kháng sinh của vi khuẩn, ngay cả những kỹ thuật tiên tiến trong y khoa như hỗ trợ tim phổi, lọc máu, cấy ghép... cũng phải phụ thuộc vào khả năng chống lại vi khuẩn gây bệnh của kháng sinh.

Cho dù nhân loại đang có những nỗ lực để phát triển kháng sinh mới nhưng tình trạng kháng kháng sinh vẫn tiếp tục diễn ra với tốc độ nhanh và phức tạp hơn.

1.2. Cơ chế kháng thuốc của vi khuẩn

Cũng như mọi vi sinh vật khác sống trên trái đất, chúng cũng có quá trình đấu tranh, sinh tồn, phát triển. Môi trường sống xung quanh luôn thay đổi trước những áp lực của thiên nhiên hay do sự tác động của con người. Muốn bảo tồn nòi giống, buộc nó phải phát sinh các biến dị, đột biến để thích nghi và tồn tại.

Trong quá trình đấu tranh giữa con người với bệnh tật, con người đã tìm được vũ khí sắc bén cho mình đó là thuốc kháng sinh và các thuốc hoá học trị liệu để tiêu diệt và dẫn tới khống chế các bệnh truyền nhiễm, nhiễm trùng. Tuy nhiên, sự thật bệnh này bị đẩy lùi thì bệnh khác lại phát sinh, nhiều khi còn nguy kịch hơn vì căn bệnh đã xuất hiện thêm những vũ khí mới bảo vệ chúng để chống lại những vũ khí sắc bén mà con người luôn chế tạo ra. Nhiều nhà vi khuẩn học cho rằng, sự kháng thuốc kháng sinh của vi khuẩn cũng là một trong những yếu tố độc lực của vi khuẩn để chống lại những kháng sinh do con người tìm ra.

Mặc dù có sự đột biến trong thế giới vi sinh vật như biến dị và đột biến để thích nghi với những điều kiện sống thay đổi nhưng quá trình này diễn ra không đồng loạt trên tất cả các vi sinh vật mà nó chỉ chiếm với một tỷ lệ nào đó. Trong điều kiện tự nhiên, tần số đột biến của từng gen thường không cao lắm.

Trực khuẩn đường ruột *E. coli* là vi khuẩn phổ biến ở đường ruột của gia súc, gia cầm và người, tuy nhiên những cá thể phát sinh khả năng đột biến của nó chỉ là 10^7 . Vi khuẩn phân chia tế bào mỗi lần 40 phút, như vậy cứ 22 giờ mỗi tế bào đột biến sẽ có 10^9 đời con. Qua một ngày đêm đời con của tế bào đột biến lại tăng lên rất nhiều lần là tạo lên một dòng vi khuẩn mới. Nhờ phương pháp in dấu (phương pháp bản sao) các nhà khoa học đã chứng minh chính xác là sự xuất hiện đột biến tự nhiên ở vi khuẩn đã làm thay đổi đặc tính thích nghi của chúng, mà hoàn toàn không đòi hỏi chúng phải tiếp xúc với các yếu tố cần thiết cho sự xuất hiện các đặc tính ấy. Cũng nhờ phương pháp này, để giải thích sự xuất hiện hiện tượng kháng thuốc ở vi khuẩn một phần cũng tuân theo qui luật biến đổi ngẫu nhiên khách quan không phụ thuộc vào tế bào có tiếp xúc với các chất kháng sinh hay không.

Những biến đổi về thuốc kháng sinh, hiện tượng kháng thuốc thu được của vi khuẩn, đây là chủ đề lớn sẽ được tập trung chú ý của nhiều nhà khoa học. Hiện tượng kháng thuốc kháng sinh phát sinh do tiếp xúc nhiều lần với các thuốc hoá học trị liệu hoặc do truyền từ vi khuẩn đề kháng sang vi khuẩn mẫn cảm.

Hiện tượng kháng thuốc được phân chia thành hai loại là kháng thuốc tự nhiên và kháng thuốc thu được. Kháng thuốc tự nhiên là bản thân vi khuẩn đã có sẵn một loại enzyme hay một chất “x” nào đó có khả năng chống lại tác dụng của kháng sinh. Hoặc có thể loại vi khuẩn đó không có vị trí công kích, điểm tác động của chất kháng sinh. Thí dụ, các vi khuẩn Gram (-) không chịu tác dụng của penicillin. Kháng thuốc thu được là sự thu được những yếu tố kháng thuốc trong quá trình sống do đột biến ngẫu nhiên, hoặc do tiếp xúc. Khi có được các yếu tố kháng thuốc - plasmid, factor R, hay episome, nó có khả năng truyền ngang các yếu tố kháng này giữa các chủng cùng loài và giữa các loài với nhau.

1.3. Cơ chế truyền tính kháng thuốc của vi khuẩn

Như chúng ta đã biết khả năng kháng thuốc của vi khuẩn là rất nhanh và ở diện rộng. Trước đây, điều này chỉ được giải thích bằng một cơ chế cổ truyền như đã được mô tả đối với các loài vi sinh vật và ký sinh trùng khác. Đó là sự gia tăng về tần số gene kháng thuốc gây ra, do chọn lọc rồi truyền theo chiều dọc (vertical transfer) từ bố mẹ di truyền cho con cái.

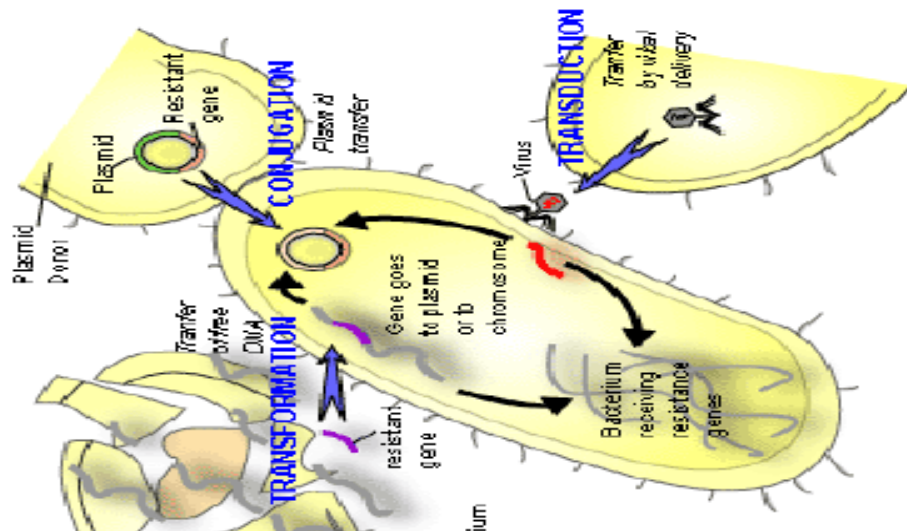
Trong thực tế sự nảy sinh khả năng kháng thuốc của vi khuẩn chủ yếu là do khả năng truyền các gen kháng thuốc theo chiều ngang (horizontal transfer), giữa các vi khuẩn với nhau trong cùng một thể hệ, hoặc giữa những loài vi khuẩn khác họ với nhau.

Người ta cho rằng có 3 phương thức mà vi khuẩn có thể truyền gene kháng thuốc theo chiều ngang sau:

- Sự biến nạp (transformation): một đoạn ADN trần được truyền từ một tế bào cho sang một tế bào nhận khác;

- Sự tải nạp (transduction): sự truyền một đoạn ADN từ tế bào cho sang tế bào nhận thông qua một thể thực khuẩn (bacteriophage);

- Sự tiếp hợp (conjugation): sự truyền một đoạn ADN từ tế bào này sang tế bào khác, do có sự liên kết với nhau giống như sự giao phối của hai tế bào. Phương thức này quan trọng nhất trong các phương thức trên.



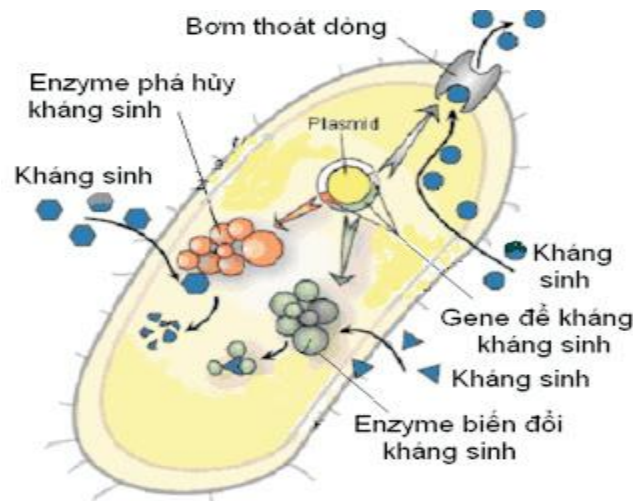
Hình 1: Cơ chế truyền tính kháng thuốc của vi khuẩn

1.4. Cơ chế hình thành tính kháng thuốc ở vi khuẩn

Vi khuẩn thường tạo ra bơm chuyên để bơm kháng sinh ra khỏi tế bào. Bơm này nằm ngay trên màng tế bào vi khuẩn.

Vi khuẩn hình thành các gene kháng thuốc. Các plasmid kháng thuốc được hình thành trong nguyên sinh chất sẽ phá hủy hay làm mất tác dụng của kháng sinh như: enzyme β -lactaminaza phá vòng β -lactam hay enzyme làm biến đổi cấu trúc, đích tác dụng của kháng sinh. Sau đó các plasmid kháng thuốc trên sẽ được di truyền lại cho thế hệ sau hay truyền ngang giữa các loại vi khuẩn theo các phương thức nêu trên, nhưng chủ yếu bằng con đường tiếp hợp.

Sự truyền tính kháng thuốc bằng con đường tiếp hợp liên quan đến sự truyền một bản copy giống hệt của plasmid từ tế bào này sang tế bào khác. Plasmid là một vòng tròn ADN, nó hoạt động độc lập với nhiễm sắc thể của vi khuẩn. Vai trò quan trọng của tiếp hợp là nhiều gene kháng thuốc nằm trên cùng một plasmid.



Hình 2: Cơ chế hình thành tính kháng thuốc kháng sinh của vi khuẩn

1.5. Biện pháp hạn chế sự kháng thuốc của vi khuẩn

- Dùng kháng sinh để điều trị khi biết chắc chắn cơ thể bị nhiễm trùng. Cần nhắc kỹ khi điều trị dự phòng hay phối hợp kháng sinh;
- Không sử dụng kháng sinh có phổ tác dụng rộng hoặc kháng sinh thế hệ mới, trong khi kháng sinh có phổ hẹp, kháng sinh cũ vẫn có hiệu quả;
- Thường xuyên nắm bắt thông tin về tình hình dịch tễ, khả năng nhạy cảm của kháng sinh, tình hình kháng thuốc của vi khuẩn và thông báo kịp thời;
- Sử dụng đúng liều lượng, liệu trình và đường đưa kháng sinh vào cơ thể;
- Không tự ý phối hợp cùng một lúc nhiều loại kháng sinh khi không cần thiết;
- Chọn kháng sinh có khả năng khuếch tán tốt nhất vào thời điểm nhiễm khuẩn, chú ý đến dược động học của thuốc;
- Đề cao các biện pháp khử khuẩn và vô trùng. Khi phát hiện được vi khuẩn kháng thuốc phải dừng ngay thuốc đang điều trị và những thuốc có cùng cơ chế, cùng đích tác dụng. Chú ý không được tự ý tăng liều điều trị khi chưa khỏi bệnh.

Trong thực tế cho thấy, kháng sinh nào càng được dùng nhiều và rộng rãi thì vi khuẩn kháng lại nó càng cao. Sự kháng thuốc có liên quan mật thiết đến các mục đích sử dụng thuốc và cách dùng thuốc. Khi điều trị nếu chọn sai thuốc sẽ tạo ra khả năng chọn lọc các gene kháng thuốc của vi khuẩn nhanh hơn. Vì vậy, khi dùng thuốc kháng sinh phải thận trọng, chính xác, hợp lý và tuân thủ nguyên tắc sử dụng.

Như vậy, quá trình sử dụng kháng sinh trong chăn nuôi chúng ta phải xem xét kỹ lưỡng hơn mục đích sử dụng kháng sinh. Kháng sinh nào dùng với mục đích điều

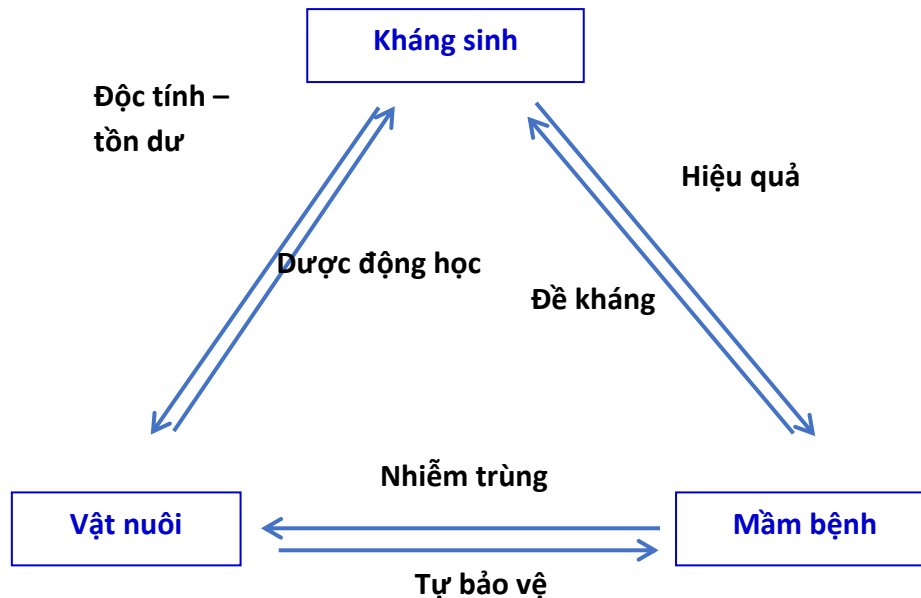
trị, trường hợp nào được sử dụng kháng sinh dự phòng, vấn đề sử dụng kháng sinh trong chăn nuôi, các nội dung này đã được thảo luận ở nhiều nhiều hội nghị Quốc tế. Các nước thuộc khối thị trường chung châu Âu cấm hẳn không dùng các thuốc hóa học trị liệu sử dụng vào mục đích kích thích sinh trưởng. Một số nước ở châu Á lại có quy định khác là chỉ dùng những thuốc hóa học ít được hấp thu ở ống tiêu hóa và không dùng trong trị bệnh làm thuốc kích thích sinh trưởng như bacitracin. Trong điều trị cần thực hiện đúng các nguyên tắc sử dụng và phối hợp kháng sinh.

2. Các nguyên tắc sử dụng kháng sinh hiệu quả

Trước khi sử dụng kháng sinh, cần nhớ tới Tam giác liệu pháp kháng sinh. Biểu đồ 1 cho thấy mối liên hệ giữa mầm bệnh (vi khuẩn), vật nuôi (heo, gà, vịt, bò, chó mèo...) và kháng sinh. Nhìn vào đây, chúng ta có thể thấy rõ rằng nếu mầm bệnh không có hoặc không quá nhiều hoặc vật nuôi có sức đề kháng tốt thì không thể có nhiễm trùng gây thành bệnh cho con vật được. Như vậy, nếu không dùng hoặc giảm dùng kháng sinh thì mục tiêu của trang trại hay chủ nuôi sẽ là ngăn chặn mầm bệnh xâm nhập hoặc lan tràn trong trại bằng an toàn sinh học hoặc chăn nuôi động vật khỏe mạnh, có sức đề kháng tốt để tự bảo vệ thông qua thức ăn, môi trường nuôi dưỡng, giống tốt...

Một khi đã dùng kháng sinh, cần hiểu rằng kháng sinh được dùng đúng sẽ đem lại hiệu quả chống nhiễm trùng nhưng cũng sẽ có thể xảy ra trường hợp vi khuẩn đề kháng lại kháng sinh nếu chọn kháng sinh không đúng, dùng quá thường xuyên, dùng dưới liều ức chế vi khuẩn. Một khi kháng sinh đã được cung cấp cho vật nuôi bằng những đường cấp cụ thể nào đó thì kháng sinh sẽ được cơ thể con vật hấp thu, phân bố, chuyển hóa và bài thải. Tiến trình này được gọi là dược động học của kháng sinh.

Cần hiểu biết về dược động học của từng kháng sinh cho từng loài vật nuôi hoặc thậm chí là cụ thể từng cá thể (như với chó, mèo...) thì mới đem lại hiệu quả trong điều trị mà không gây độc tính cho bản thân con vật hoặc gây những ảnh hưởng cho nhân viên thú y, chủ nuôi hoặc người tiêu dùng do tồn dư kháng sinh từ các sản phẩm từ chăn nuôi.



Hình 3. Tam giác liệu pháp kháng sinh cho vật nuôi

2.1. Mục tiêu của việc sử dụng kháng sinh

Sử dụng kháng sinh hiệu quả nếu đưa kháng sinh bằng đường dùng nào đó vào cơ thể con vật để kháng sinh đạt đủ nồng độ tại mô bệnh từ đó tiêu diệt được vi khuẩn gây bệnh hoặc ức chế vi khuẩn, cùng với hệ phòng vệ của cơ thể vật nuôi loại bỏ mầm bệnh mà không gây hại cho con vật.

2.2. Nguyên tắc chọn lựa kháng sinh

Việc chọn kháng sinh cần được cân nhắc dựa vào các yếu tố sau:

- ✓ Mầm bệnh là vi khuẩn gì, ở cơ quan nào?
 - Phân loại vi khuẩn có thể phân chia nhóm vi khuẩn Gram dương, Gram âm, Mycoplasma. Nếu xét về vị trí kí sinh thì phân chia vi khuẩn kí sinh ngoài tế bào vật chủ (đa số) và vi khuẩn kí sinh bên trong tế bào vật chủ, còn gọi là vi khuẩn nội bào (*Mycoplasma spp*, *Lawsonia intracellularis*). Vị trí của ổ bệnh cũng rất quan trọng khi chọn kháng sinh. Do đó, bệnh nhiễm khuẩn trên động vật thường được phân chia ra bệnh trên các cơ quan: hô hấp (viêm đường hô hấp trên, viêm phổi), tiêu hóa (viêm ruột, viêm hồi tràng...), sinh dục (viêm tử cung...), tiết niệu (viêm bàng quang, viêm đường dẫn tiểu...)...
- ✓ Kháng sinh nào ức chế/ tiêu diệt được vi khuẩn gây bệnh?
 - Phổ kháng khuẩn của kháng sinh cho biết khả năng (về lý thuyết) ức chế các vi khuẩn, nhóm vi khuẩn của kháng sinh đó. Cần hiểu rằng, phổ kháng khuẩn của từng kháng sinh với cụ thể từng loài vi khuẩn gây bệnh cho từng loài vật nuôi ở từng khu vực có thể thay đổi và khác nhau. Ví dụ, tetracycline là kháng sinh phổ rộng, có thể ức chế vi khuẩn Gram dương, Gram âm và Mycoplasma. Tuy nhiên, sử dụng kháng sinh này quá nhiều trong những năm cuối của thế kỷ trước dẫn đến việc có đến 62% vi khuẩn Salmonella phân lập từ heo đề kháng với kháng sinh này (An Vo và ctv, 2010). Để cập nhật tình hình vi khuẩn mẫn cảm hay đề kháng với kháng sinh, nhiều nước thường xuyên kiểm tra mức độ mẫn

cảm kháng sinh và công bố để các bác sỹ thú y thực hành có thể sử dụng trong các quyết định chọn lựa kháng sinh.

- ✓ Kháng sinh được chọn có khả năng đến cơ quan nhiễm khuẩn đủ nồng độ điều trị hay không?
 - Các bác sỹ thú y được đào tạo chuyên môn sẽ nắm vững được động học của từng kháng sinh để chọn kháng sinh đến được ổ bệnh ở nồng độ đủ ức chế hoặc tiêu diệt vi khuẩn gây bệnh. Việc sử dụng kháng sinh tùy tiện có thể dẫn đến việc kháng sinh không đến được vị trí nhiễm trùng hoặc đến được với nồng độ thấp, không có hiệu quả ức chế vi khuẩn. Ví dụ, các kháng sinh nhóm aminoglycoside như streptomycin, gentamicin nếu dùng đường miệng (ăn hoặc uống) thì không thể đến được đường hô hấp để điều trị các nhiễm trùng tại cơ quan này.
- ✓ Kháng sinh được chọn có gây độc tính nghiêm trọng cho vật nuôi hay tác dụng phụ nào không?
 - Mặc dù kháng sinh có tác động chuyên biệt trên vi khuẩn, kháng sinh vẫn có thể gây ra độc tính hoặc tác dụng phụ cho con vật. Ví dụ, kháng sinh nhóm fluoroquinolone chống chỉ định ở chó dưới 12 tháng tuổi để ngăn ngừa nguy cơ gây rối loạn phát triển sụn. Hoặc trường hợp dùng kháng sinh bài thải qua thận sẽ làm trầm trọng thêm tình trạng bệnh ở đàn gà có những triệu chứng hay bệnh tích suy yếu thận.
- ✓ Dạng bào chế của kháng sinh được chọn trên thị trường có dễ cấp, thuận tiện cho con vật, đàn vật nuôi hay không?
 - Tùy từng loài vật nuôi và mục đích sản xuất mà việc chọn lựa đường cấp cần được cân nhắc. Nếu đường tiêm cá thể là phổ biến trong điều trị bệnh cho thú cưng (chó, mèo) thì đường miệng (ăn, uống) lại tiện lợi cho chăn nuôi tập trung, quy mô lớn (heo, gà, vịt...). Cần lưu ý khi vật nuôi bệnh thì chúng thường kém ăn. Vì vậy, đưa thuốc và nước uống trong chăn nuôi gia cầm thường được ưa chuộng. Do đó, việc chọn kháng sinh cho từng trường hợp, từng đàn phải xem xét dạng bào chế cho phù hợp.
- ✓ Kháng sinh được chọn có nằm trong danh mục cho phép sử dụng không? Và thời gian ngưng thuốc là bao lâu?
 - Mỗi một quốc gia sẽ có danh mục các kháng sinh được phép lưu hành, sử dụng. Bác sỹ thú y hoặc phụ trách kỹ thuật của trang trại, phòng mạch cần thường xuyên cập nhật thông tin này từ website của Cục thú y. Với chăn nuôi cung cấp thực phẩm (trứng, thịt, sữa...), người kê toa phải chọn lựa kháng sinh để không chỉ đem lại hiệu quả trong điều trị mà còn đảm bảo thời gian ngưng thuốc ngắn nhất để giảm tổn thất về kinh tế trong thời gian chờ kháng sinh thải ra khỏi cơ thể vật nuôi đảm bảo tồn dư ở mức cho phép. Lưu ý rằng thời gian ngưng thuốc phụ thuộc vào kháng sinh, nhóm kháng sinh, dạng bào chế, đường cấp, liều lượng, nhịp cấp và loài vật được dùng kháng sinh.

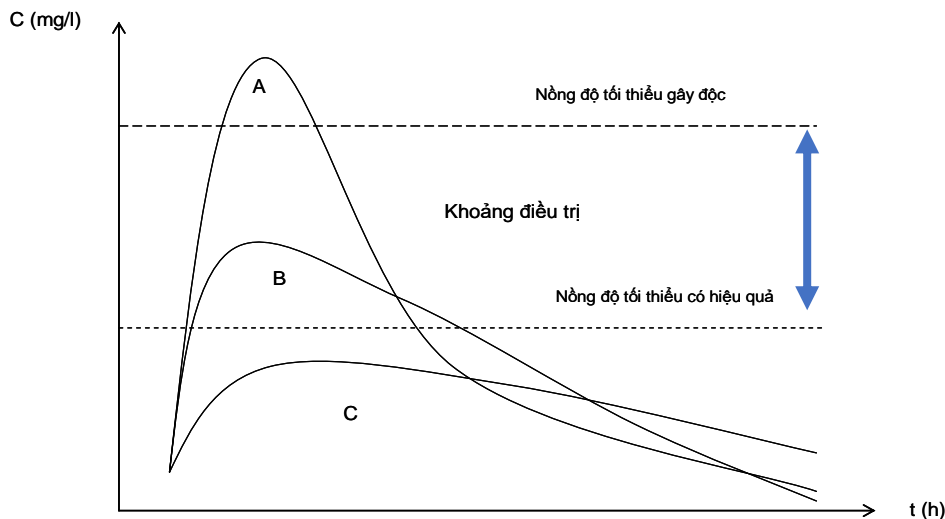
- ✓ Kháng sinh được chọn nằm trong danh sách ưu tiên nào? Có thuộc nhóm cực kỳ quan trọng cho nhân y và nên được hạn chế chỉ cho những trường hợp khẩn cấp không?
 - Kháng sinh ưu tiên 1 là những kháng sinh có thể sử dụng ngay sau khi đã chẩn đoán bệnh thông qua hỏi bệnh, khám bệnh, xét nghiệm nhanh (nếu có). Nghĩa là việc dùng nhóm này không cần chờ các kết quả phân lập vi trùng và kiểm tra mẫn cảm kháng sinh (kháng sinh đồ). Kháng sinh trong nhóm này thường là những kháng sinh phổ hẹp hoặc kháng sinh cũ.
 - Kháng sinh ưu tiên 2 là những kháng sinh dùng thay cho nhóm ưu tiên 1 sau khi đánh giá việc sử dụng kháng sinh ưu tiên 1 không có hiệu quả và thường dựa trên kết quả phân lập vi trùng và thử kháng sinh đồ.
 - Kháng sinh giải pháp cuối là những kháng sinh mới, mạnh, thường dùng cho những trường hợp nhiễm trùng nguy hiểm đến tính mạng hoặc ở những đối tượng bị bệnh cấp tính và miễn dịch cơ thể không tốt (nhiễm trùng ở con non)
 - Kháng sinh cực kỳ quan trọng cho nhân y cần được hạn chế sử dụng trong chăn nuôi và thú y.

2.3. Nguyên tắc của liệu pháp kháng sinh

Một khi đã quyết định phải có liệu pháp kháng sinh cho việc điều trị, kháng sinh cần được nhanh chóng sử dụng để tránh sự phát tán mầm bệnh. Nên nhớ, vi khuẩn nhân lên với cấp số nhân. Trong điều kiện tối ưu, nhiều loài vi khuẩn có thể tăng gấp đôi sau 20 phút. Như vậy, 1 vi khuẩn ban đầu có thể tăng lên thành 30.000 trong 5 giờ và 16 triệu trong 8 giờ.

Kháng sinh cần đạt được nồng độ trị liệu tại vị trí nhiễm trùng và không làm tổn hại đến mô của con vật. Thông số thường được sử dụng là nồng độ ức chế tối thiểu (MIC, minimal inhibition concentration). Như vậy nồng độ kháng sinh phải đủ mạnh để ức chế hoặc tiêu diệt vi khuẩn. Kháng sinh sẽ được dùng với liều khởi đầu bằng liều có hiệu lực (tương đối cao) và tiếp theo là liều duy trì (bằng hoặc thấp hơn liều khởi đầu – trường hợp sulfonamide). Khi nồng độ kháng sinh đạt đến đỉnh trong huyết tương thì tiếp đến chúng sẽ được phân bố đến các mô. Khả năng phân bố nội bào (vào trong tế bào động vật hữu nhũ) hay chỉ phân bố ngoại bào có ý nghĩa trong việc kháng sinh có tiêu diệt được những vi khuẩn, mầm nội bào hay không. Kháng sinh thường được khuyến cáo sử dụng trong một khoảng liều dùng nhất định (mức trên và mức dưới). Cần lưu ý rằng liều dùng không nên vượt quá mức trên (Biểu đồ 2) hoặc thấp

hơn mức dưới vì sẽ dẫn tới việc ngộ độc (thuốc A) hoặc không hiệu quả (thuốc C). Thời gian và nhịp cấp thuốc sẽ ảnh hưởng đáng kể đến hiệu quả của liệu pháp kháng sinh cũng như các nguy cơ về độc tính cho con vật, tồn dư kháng sinh trong mô và sản phẩm của chúng cũng như vấn đề đề kháng kháng sinh của vi khuẩn.



Hình 4. Nồng độ thuốc theo thời gian và các ngưỡng để có hiệu quả hoặc gây độc.

Liệu pháp kháng sinh cần đủ lâu. Dù không có con số chung về thời gian bao lâu chúng ta phải đảm bảo duy trì nồng độ kháng sinh có hiệu lực cho các trường hợp nhiễm trùng, chúng ta có thể thấy rõ liệu pháp kháng sinh có hiệu quả hay không trong vòng 2 ngày. Nếu không có đáp ứng nào của cơ thể động vật trong thời gian này thì chẩn đoán và phác đồ trị liệu cần phải được xem xét lại. Phải tiếp tục cung cấp kháng sinh cho những nhiễm trùng cấp tính trong ít nhất 3 ngày hoặc ít nhất 1 ngày kể từ khi hết các triệu chứng lâm sàng. Với các nhiễm trùng cấp tính và nghiêm trọng, liệu trình cấp kháng sinh có thể kéo dài từ 7 - 10 ngày. Với nhiễm khuẩn mãn tính hoặc nhiễm trùng nội tế bào, thời gian đảm bảo nồng độ trị liệu của kháng sinh trong mô có thể lên hàng tháng (ví dụ nhiễm *Ehrlichia canis* ở chó).

2.4. Các nguyên tắc để sử dụng kháng sinh tốt trong chăn nuôi

- Chỉ sử dụng kháng sinh khi được bác sĩ thú y kê đơn. Trong một số trường hợp, bác sĩ thú y sẽ yêu cầu có kết quả kháng sinh đồ trước khi tiến hành kê đơn, nhằm đảm bảo kháng sinh có thể điều trị nhiễm khuẩn;
- Phải tuân thủ theo liều lượng và liệu trình ghi trong đơn của bác sĩ thú y, ngay cả khi các triệu chứng nhiễm khuẩn có vẻ đã chấm dứt. Việc tuân thủ chính xác liều và liệu trình là nhằm đảm bảo duy trì được nồng độ cho tác dụng ức chế vi khuẩn của kháng sinh trong máu và tại các vùng bị nhiễm khuẩn;
- Chỉ mua kháng sinh ở những cơ sở được cấp phép;
- Cát giữ kháng sinh chưa sử dụng tới theo chỉ dẫn của nhà sản xuất;
- Ghi chép lại đầy đủ các thông tin về kháng sinh được sử dụng trong trang trại: tên, liều, ngày sử dụng, mục đích sử dụng;
- Lập sổ ghi chép sử dụng kháng sinh và các thuốc khác cho động vật;
- Sử dụng kết quả xét nghiệm độ nhạy của kháng sinh để lựa chọn thuốc;

- Việc phối hợp kháng sinh bắt buộc phải có sự giám sát của các chuyên gia (bác sĩ thú y) và chỉ được phép dùng đến khi liệu pháp sử dụng một kháng sinh là không khả thi để cho kết quả điều trị tốt; và
- Phối hợp kháng sinh thường chỉ được thực hiện cho các mục đích: tăng khả năng diệt khuẩn, giảm khả năng xuất hiện chủng đề kháng hoặc khi điều trị nhiễm khuẩn gây ra bởi nhiều loại vi khuẩn cùng một lúc.

3. Các văn bản quốc tế và quốc gia để sử dụng kháng sinh hợp lý

Trên toàn cầu, chiến lược về đối phó với đề kháng kháng sinh và sử dụng thuốc kháng sinh một cách thận trọng đã được OIE công bố vào năm 2016 theo nghị quyết của hội đồng lần thứ 84, trực tiếp do OIE biên soạn và hợp nhất tất cả các hành động cần thiết để chống lại đề kháng (OIE, 2020). OIE phối hợp với FAO và WHO đã tạo ra một cơ sở dữ liệu để giám sát số lượng và cách sử dụng các chất kháng khuẩn sử dụng cho động vật sản xuất thực phẩm phù hợp với Bộ luật Sức khỏe Động vật Trên cạn (OIE, 2018b) và cho động vật thủy sản tuân thủ Bộ luật Sức khỏe Động vật Thủy sản (OIE, 2018a).

Tại Việt Nam, chính phủ đã chính thức khởi động Kế hoạch Hành động Quốc gia (NAP) vào năm 2017, đặc biệt liên quan đến việc sử dụng kháng sinh trong chăn nuôi và nuôi trồng thủy sản. Một số tiến bộ cần phải kể đến là việc ban hành và đưa vào thực thi Luật chăn nuôi, trong đó cấm sử dụng kháng sinh như chất kích thích tăng trưởng. Thông tư 12/2020 quy định tiến trình giảm sử dụng kháng sinh với mục đích phòng bệnh cho từng nhóm kháng sinh theo mức độ quan trọng, rất quan trọng và cực kỳ quan trọng.

3.1. Văn bản quốc tế

- ✓ Danh mục kháng sinh cực kỳ quan trọng, rất quan trọng và quan trọng trong nhân y của WHO, 2017.
- ✓ Danh mục kháng sinh cực kỳ quan trọng, rất quan trọng và quan trọng dùng trong Thú y của OIE, 2018.
- ✓ Hướng dẫn của Asean về sử dụng kháng sinh thận trọng trong chăn nuôi
- ✓ Hướng dẫn của EU về sử dụng thận trọng chất kháng khuẩn trong thú y (2015/C 299/04)
- ✓ Các tiêu chuẩn, hướng dẫn và nghị quyết của OIE về kháng thuốc và sử dụng chất kháng khuẩn

3.2. Văn bản trong nước

- ✓ Danh mục thuốc thú y được phép lưu hành ở Việt Nam (được cập nhật hằng năm trên website của Cục Thú y)
- ✓ Thông tư số 10/2016/TT-BNNPTNT ngày 01/6/2016 của Bộ Nông nghiệp và PTNT ban hành Danh mục thuốc thú y được phép lưu hành, cấm sử dụng ở Việt Nam.
- ✓ Thông tư số 12/2020/TT-BNNPTNT ngày 09/11/2020 của Bộ Nông nghiệp và PTNT về quản lý thuốc thú y có chứa chất ma túy, tiền chất; kê đơn, đơn thuốc thú y và sửa đổi một số điều của Thông tư 18/2018/TT-BNNPTNT
- ✓ Nghị định số 13/2020/NĐ-CP ngày 21/01/2020 của Chính phủ hướng dẫn chi tiết Luật Chăn nuôi. Trong đó quy định:
 - Tiêu chí đối với một số loại vật nuôi ở giai đoạn con non được sử dụng thức ăn chăn nuôi chứa kháng sinh để phòng bệnh được quy định như sau:

- a) Lợn con có khối lượng đến 25 kg hoặc từ sơ sinh đến 60 ngày tuổi;
 - b) Gà, vịt, ngan, chim cút từ 01 đến 21 ngày tuổi;
 - c) Thỏ từ sơ sinh đến 30 ngày tuổi;
 - d) Bê, nghé từ sơ sinh đến 06 tháng tuổi.
- Chỉ được sử dụng kháng sinh trong sản xuất thức ăn hỗn hợp hoàn chỉnh cho gia súc, gia cầm và thức ăn tinh cho gia súc ăn cỏ.

Bảng 1. Danh mục các hoạt chất thuốc thú y thuộc nhóm kháng sinh đặc biệt quan trọng (Quy định tại Thông tư số 12/2020/TT-BNNPTNT của Bộ Nông nghiệp và PTNT)

STT	Nhóm	Tên hoạt chất
1.	Aminoglycosides	Amikacin, dihydrostreptomycin, framycetin, gentamicin, kanamycin, neomycin, streptomycin, tobramycin, apramycin
2.	Ansamycins	Rifabutin, rifampicin, rifamycin
3.	Carbapenems và Penems khác	Panipenem
4.	Cephalosporins (thế hệ 3, 4, 5)	Cefoperazone, cefoperazone-sulbactam, cefotaxime, ceftriaxone, ceftriaxone-sulbactam, ceftiofur, cequinome
5.	Quinolones và Fluoroquinolones	Danofloxacin, difloxacin, enoxacin, enrofloxacin, flumequine, marbofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, oxolinic acid
6.	Macrolides và Ketolides	Azithromycin, clarithromycin, erythromycin, josamycin, oleandomycin, roxithromycin, spiramycin, gamithromycin, kitasamycin, tildipirosin, tilmicosin, tulathromycin, tylosin, tylvalosin
7.	Penicillins (tự nhiên, aminopenicillins và antipseudomonal)	Amoxicillin, amoxicillin-clavulanic acid, ampicillin, ampicillin-sulbactam, bacampicillin, penamocillin penicillin G (benzylpenicillin), penicillin V (phenoxymethyl penicillin), pheneticillin, penethamate hydriodide
8.	Dẫn xuất của axit Phosphonic	Fosfomycin
9.	Polymyxins	Colistin, polymycin B
10.	Thuốc sử dụng trị bệnh lao và các bệnh khác liên quan đến vi khuẩn Myco	Calcium aminosalicylate

- Lộ trình sử dụng kháng sinh trong phòng bệnh đối với vật nuôi:
 - a) Thuốc thú y có chứa kháng sinh thuộc nhóm kháng sinh đặc biệt quan trọng trong điều trị nhân y theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đã được cấp phép lưu hành với mục đích phòng bệnh đối với vật nuôi được phép lưu hành và sử dụng đến hết ngày 31 tháng 12 năm 2020;
 - b) Thuốc thú y có chứa kháng sinh thuộc nhóm kháng sinh rất quan trọng trong điều trị nhân y theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đã được cấp phép lưu hành với mục đích phòng bệnh đối với vật nuôi được phép lưu hành và sử dụng đến hết ngày 31 tháng 12 năm 2021;
 - c) Thuốc thú y có chứa kháng sinh thuộc nhóm kháng sinh quan trọng trong điều trị nhân y theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đã được cấp phép lưu hành với mục đích phòng bệnh đối với vật nuôi được phép lưu

hành và sử dụng đến hết ngày 31 tháng 12 năm 2022;

d) Thuốc thú y có chứa kháng sinh không thuộc quy định tại điểm a, b và c khoản này đã được cấp phép lưu hành với mục đích phòng bệnh đối với vật nuôi được phép lưu hành và sử dụng đến hết ngày 31 tháng 12 năm 2025.

Bảng 2. Danh mục các hoạt chất thuốc thú y thuộc nhóm kháng sinh rất quan trọng (Quy định tại Thông tư số 12/2020/TT-BNNPTNT của Bộ Nông nghiệp và PTNT)

STT	Nhóm	Tên hoạt chất
1.	Amphenicols	Thiamphenicol, florfenicol.
2.	Cephalosporins (thế hệ 1 và 2) và cephamycins	Cefadroxil, cefalexin, cefapirin, cefazolin, cefuroxime.
3.	Lincosamides	Clindamycin, lincomycin.
4.	Penicillins (anti-staphylococcal)	Cloxacillin, dicloxacillin, oxacillin.
5.	Sulfonamides, dihydrofolate, giảm, ức chế và kết hợp	Pyrimethamine, sulfadiazine, sulfadimethoxine, sulfadimidine, sulfafurazole (sulfisoxazole), sulfafisodimidine, sulfalene, sulfamazone, sulfamerazine, sulfamethizole, sulfamethoxazole, sulfamethoxypyridazine, sulfametomidine, sulfametoxydiazine, sulfametrole, sulfamoxole, sulfanilamide, sulfaperin, sulfaphenazole, sulfapyridine, sulfathiazole, trimethoprim.
6.	Tetracyclines	Chlortetracycline, doxycycline, oxytetracycline, tetracycline.

Bảng 3. Danh mục các hoạt chất thuốc thú y thuộc nhóm kháng sinh rất quan trọng (Quy định tại Thông tư số 12/2020/TT-BNNPTNT của Bộ Nông nghiệp và PTNT)

STT	Nhóm	Tên hoạt chất
1.	Aminocyclitols	Spectinomycin
2.	Cyclic polypeptides	Bacitracin
3.	Pleuromutilins	Tiamulin, valnemulin