

NHIỄM TRÙNG HỒ HẤP DƯỚI CẤP TÍNH Ở CỘNG ĐỒNG DO TÁC NHÂN VI SINH GÂY BỆNH KHÓ ĐIỀU TRỊ

Nguyễn Văn Thành*

TÓM TẮT:

Nhiễm trùng hô hấp dưới (NTHHD) cấp tính ở cộng đồng là nguyên nhân bệnh tật và tử vong hàng đầu ở cả trẻ em và người lớn. Gánh nặng bệnh tật do nhóm bệnh lý này (không kể lao) gây ra lớn hơn HIV, sốt rét, ung thư hay sự cố tim. Ở Mỹ, nhóm bệnh này gây bệnh tật và tử vong nhiều hơn bất kỳ bệnh nhiễm trùng nào và tỷ lệ tử vong ít thay đổi trong khoảng 5 thập niên vừa qua.

Tiếp nhận và xử trí NTHHD là câu chuyện hàng ngày của y tế cơ sở và xử trí chủ yếu là kháng sinh để giải quyết nhiễm khuẩn. Đã một thời gian dài, việc xử trí bằng kháng sinh một cách thường quy như vậy được xem là hợp lý vì cho rằng có thể giúp phòng các biến chứng sau đó. Tuy nhiên, các biến chứng của NTHHD cấp tính được đánh giá là thấp và không có bằng chứng thuyết phục để kết luận rằng sử dụng kháng sinh ít sẽ làm gia tăng biến chứng. Bên cạnh những hệ lụy về việc sử dụng kháng sinh quá mức, không hợp lý, đã có bằng chứng cho rằng kháng thuốc có liên quan chặt chẽ với tình hình sử dụng kháng sinh ở hệ thống y tế chăm sóc ban đầu.

Xuất phát điểm từ vi sinh gây bệnh, bài trình bày cung cấp một cách nhìn cụ thể, cần thiết và cập nhật về tình hình kháng thuốc của vi sinh gây bệnh phổ biến và những tác nhân vi sinh gây bệnh đặc biệt. Trên cơ sở này tác giả muốn xác định các quan điểm điều trị kháng sinh cần thiết và hợp lý trong thực hành, nhất là ở tuyến y tế ban đầu.

Từ khóa: Nhiễm trùng hô hấp dưới, viêm phổi cộng đồng, đợt cấp COPD, vi khuẩn kháng thuốc

ABSTRACT:

ACUTE LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN COMMUNITY CAUSED BY DIFFICULT-TO-TREAT MICROBIAL PATHOGENS

Lower respiratory infections (LRTI) in community is the a leading cause of acute disease and death in both children and adults. The burden of disease caused by this pathology group (excluding tuberculosis) greater than that caused by HIV, malaria, cancer or heart trouble. In America this pathology cause morbidity and mortality more than any other infections and mortality does not change for about 5 decades.

Receiving and handling LRTI patient is the daily work of the primary medical setting and management

*TS.BS PCT Hội Lao và bệnh phổi Việt Nam. E-mail: thanhbk@hcm.vnn.vn

mainly is antibiotics in order to treat infections. A long time ago, the routine use of antibiotic by such way seems reasonable because think that may help prevent later complications. However, complications of acute LRTI is assessed to be low and there is no convincing evidence to conclude that the less use of antibiotics increases complications. Besides the implications of the use of antibiotics excessive, unreasonable, there were the evidences that the drug resistance is closely related to the use of antibiotics in the initial health care system.

Beginning from pathogenic microorganism, this presentation provides a specific perspective, necessary and updated on antibiotic resistance situation of common and particular pathogenic microbial pathogens. On this basis the author wanted to determine the views of antibiotic treatment necessary and reasonable in practice, especially at the initial health care.

Key words: Lower respiratory tract infection, Community-acquired pneumonia, Acute exacerbation of COPD, Antibiotic resistant bacteria.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ:

Nhiễm trùng hô hấp dưới (NTHHD) cấp tính ở cộng đồng là nguyên nhân bệnh tật và tử vong hàng đầu ở cả trẻ em và người lớn.¹ Tuy nhiên, nhóm bệnh lý này thường được định nghĩa không thống nhất và do vậy nhận định về tình hình mắc và gánh nặng bệnh tật cũng rất khác nhau, nhất là phần lớn các trường hợp được chăm sóc bởi tuyến y tế ban đầu và không trong bệnh viện. Với thuật ngữ NTHHD cấp tính ở cộng đồng, bệnh lý này thường được hiểu bao gồm viêm cấp tính phế quản, viêm tiểu phế quản, cúm và viêm phổi.¹ Tài liệu hướng dẫn (guidelines) của Hội Hô hấp châu Âu và hội Vi sinh lâm sàng châu Âu (ERS/ESCMID) (năm 2011)² đưa thêm vào cả đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và đợt cấp dẫn phế quản.

Nhiễm trùng hô hấp dưới cấp tính là tình trạng lâm sàng cấp tính, thông thường trong khoảng 3 tuần với triệu chứng ho, có hay không triệu chứng khác như khạc đờm, khó thở, khô khè, đau ngực. Các triệu chứng này không giải thích được cho bệnh nào khác (thí dụ như viêm xoang, hen).² Viêm phế quản cấp là tình trạng bệnh cấp tính xảy

ra trên bệnh nhân không có bệnh phổi mạn tính từ trước. Viêm tiểu phế quản là viêm ở các phế quản nhỏ, tận cùng. Bệnh thường xảy ra ở trẻ nhỏ dưới 2 tuổi, nhất là khoảng 3- 6 tháng,³ biểu hiện bằng ho, khò khè và khó thở. Nguyên nhân thông thường là virus hô hấp (RSV) và hay xảy ra vào mùa đông. Cúm là tình trạng bệnh cấp tính, ho, đau họng và thông thường kèm theo hội chứng toàn thân (sốt, đau đầu, mệt mỏi). Viêm phổi là tình trạng bệnh cấp tính thường khoảng trên 4 ngày và kèm theo triệu chứng của ít nhất một khu vực (focal) phổi mới xuất hiện tổn thương. Viêm phổi được xác định bằng hình ảnh X quang ngực có hình mờ phổi với tính chất gợi ý mới xuất hiện và không giải thích được cho bất kỳ bệnh nào khác. Đợt cấp COPD là sự cố xấu đi của triệu chứng trên nền bệnh đang có (ho tăng, khó thở tăng và/hoặc đàm tăng so với tình trạng bệnh hàng ngày) và cần phải thay đổi điều trị so với trị liệu cơ bản. Giống như đợt cấp COPD, đợt cấp dẫn phế quản là tình trạng xấu đi của triệu chứng trên bệnh nhân có triệu chứng gợi ý dẫn phế quản (ho tăng, đàm tăng, khó thở tăng).

NTHHD thông thường do một nhóm tác nhân vi sinh gây bệnh và việc điều trị là không phức tạp. Trong một vài thập niên gần đây, ý niệm về vi khuẩn kháng thuốc và đa kháng thuốc, nhiễm khuẩn bất thường đã tạo nên những khuynh hướng điều trị kháng sinh kinh nghiệm quá mức, nhất là đối với các trường hợp cần nhập viện. Thói quen sử dụng thuật ngữ “vi khuẩn kháng thuốc” trong nhiễm NTHHD ở cộng đồng có vẻ không thực sự hợp lý vì 2 lý do: 1) Không giống như trong nhiễm khuẩn bệnh viện, vi khuẩn gây bệnh trong nhiễm khuẩn cộng đồng chủ yếu là nhạy cảm kháng sinh. Kể cả vi khuẩn có nguồn gốc nhiễm khuẩn bệnh viện như *P. aeruginosa*, *S. aureus* cũng không kháng thuốc giống như nhiễm khuẩn bệnh viện và 2) Vi khuẩn gây bệnh không đáp ứng với trị liệu kháng sinh thông thường chỉ chiếm một tỷ lệ thấp trong nhiễm khuẩn cộng đồng. Do vậy, thuật ngữ vi khuẩn “khó điều trị” để chỉ những trường hợp này là hợp lý hơn và thuật ngữ này nên hiểu theo nghĩa không đáp ứng với trị liệu kháng sinh thông thường.

Việc nhìn lại một cách thận trọng vấn đề điều trị kháng sinh trên các khía cạnh: Tính phổ biến của vi khuẩn không đáp ứng với trị liệu kháng sinh thông thường trong NTHHD, mức độ kháng thuốc,

cách tiếp cận và giải pháp sử dụng thuốc hợp lý là rất cần thiết.

2. THỰC TRẠNG ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH CỦA CÁC TÁC NHÂN GÂY NTHHD CỘNG ĐỒNG:

- Vi trùng gây bệnh:

Vi khuẩn phân lập được trong NTHHD thường gặp là vi khuẩn ngoại bào, hay gặp nhất là *S. pneumoniae*, sau đó là *H. influenzae*, *S. aureus* và *Moraxella catarrhalis*. Trong số các vi khuẩn nội bào, *M. pneumoniae* là hay gặp nhất, sau đó là các chủng Legionellae và Chlamydia species. Virus có liên quan tới NTHHD cộng đồng tới 60% các trường hợp và 30% viêm phổi cộng đồng.⁴ Một tác nhân có nguồn gốc nhiễm khuẩn bệnh viện phát tán trong cộng đồng, tụ cầu kháng methicillin (MRSA), được nhắc tới trong nhiều y văn gần đây. Vi khuẩn này có đột biến ở gen *mecA* và tạo ra độc tố Pantone-Valentine leukocidin (PVL), là nguyên nhân gây nặng ở những trường hợp nhiễm MRSA.^{2,3} Tuổi có tác động làm thay đổi phổ vi sinh gây bệnh. Người già có nguy cơ tăng nhiễm *S. pneumoniae*, Influenza virus và Chlamydia species.⁵ Tỷ lệ phân lập được Enterobacteriaceae tăng lên tới 25% trên nhóm bệnh nhân trên 65 tuổi.⁶ Mức độ giảm chức năng hô hấp trên bệnh nhân COPD cũng đã được chứng minh có tác động làm tăng nguy cơ nhiễm Enterobacteriaceae và Pseudomonas spp.⁷ Trên bệnh nhân COPD đợt cấp viêm phổi, *S. pneumoniae* và virus cũng là phổ biến nhất.⁸ Vi khuẩn gây bệnh đợt cấp COPD có thể liên quan tới các chủng *S. pneumoniae*, *H. influenzae* hoặc *M. catarrhalis* mới (new strains).⁹ Trên bệnh nhân dẫn phế quản, vi khuẩn được lưu ý nhất là Pseudomonas, đặc biệt là những người có giảm chức năng phổi.^{10,11}

- Tình hình kháng kháng sinh của *S. pneumoniae*:

Tình hình *S. pneumoniae* kháng penicillin (PRSP) và đa kháng khác nhau giữa các thông báo từ các khu vực. Dự án EARSS (European-wide network of national surveillance systems) theo dõi đều đặn tình hình ở châu Âu cho thấy vào năm 2008 có 10% các phân lập *S. pneumoniae* xâm lấn không nhạy cảm penicillin. Cơ chế kháng với penicillin và các beta-lactam khác là do thay đổi penicillin-binding proteins (PBP). PBPs tương tác với beta-lactam kiểu enzym bằng cách hình thành một phức hợp đồng hóa trị ở các vị trí serin hoạt hóa. Sự thay đổi PBP có tác động tới tất cả các

thuốc nhóm betalactam mặc dù có khác nhau ở từng loại thuốc do ái lực của các PBP đối với từng kháng sinh trong nhóm khác nhau và do vậy khi kháng với với penicillin không có nghĩa là kháng hết với các thuốc nhóm beta-lactam.¹² Điểm cắt (breakpoints) nhạy cảm của *S. pneumoniae* đối với penicillin do CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, Mỹ) đề xuất năm 2008¹³ là kết quả của việc xem xét lại dựa trên các kết quả nghiên cứu lâm sàng cho thấy nhiễm khuẩn *S. pneumoniae* vẫn còn đáp ứng điều trị với penicillin trong khi theo định nghĩa đã giảm nhạy cảm trên in vitro. Điểm cắt mới được đề xuất dựa trên: đặc tính dược động và dược lực kháng sinh, các dữ liệu (data) có liên quan tới MIC và kết cục điều trị. Trên cơ sở các tiêu chuẩn này, ngưỡng nhạy, giảm nhạy và kháng là ≤ 0.06 , $0.12-1$, $\geq 2\text{mg/L}$ được thay đổi (khi không sử dụng penicillin uống, không viêm màng não) thành 2, 4, 8mg/L. Với việc đề xuất điểm cắt mới này, việc chỉ định kháng sinh nhóm penicillin sẽ tăng lên thay vì sử dụng các kháng sinh phổ rộng. Việc sử dụng kháng sinh như vậy sẽ giúp làm giảm nguy cơ xuất hiện kháng thuốc trong *S. pneumoniae*, *S. aureus* và *Clostridium difficile* nếu sử dụng quá mức các kháng sinh phổ rộng hơn. Với điểm cắt mới như trên, chỉ định kháng sinh penicillin điều trị viêm phổi do *S. pneumoniae* là: penicillin G 2g (3.2 triệu đơn vị) IV/4 giờ khi MIC < 8mg/L, ceftriaxone 1g IV hoặc IM / 12 giờ hoặc cefotaxime 2g IV / 6 giờ.¹⁴ Với amoxicillin-clavulanic acid liều 2g/125/ mỗi 12 giờ đủ làm sạch khuẩn với các chủng kháng amoxicillin (MIC 4-8mg/L).¹⁵ Đối với macrolide, theo dữ liệu của EARSS (2008) thì 95% kết quả các phân lập *S. pneumoniae* xâm lấn nhạy cảm với erythromycin. Cũng từ hệ thống theo dõi này, 32 nước (1.655 lần phân lập) tỷ lệ không nhạy cảm với erythromycin là 15%. Từ một theo dõi khác ở cùng thời gian cho tỷ lệ không nhạy cảm với erythromycin là cao nhất (ở Tunisia và Malta) là 39% và 46%.¹⁶ *S. pneumoniae* kháng macrolide theo 2 cơ chế: thay đổi vị trí đích (trên ribosome 23S rRNA, do gen ermB quyết định) và tăng hoạt tính bơm đẩy (do gen mefA quyết định). Vi khuẩn có gen ermB thường thể hiện kháng cao tới rất cao với erythromycin.¹⁷ Nghiên cứu (Daneman N et al 2006)¹⁸ nhận định hiện tượng thất bại lâm sàng do *S. pneumoniae* xảy ra không phụ thuộc vào kiểu kháng và mức độ tăng MIC. Cơ chế giải thích lợi

ích kết hợp macrolide với beta-lactam còn chưa rõ ràng, có thể là bao vây atypic, có thể tăng hoạt tính hiệp đồng (synergy) khi kết hợp 2 thuốc, có thể bao vây nếu có đa nhiễm khuẩn và các đặc tính điều hòa miễn dịch. Macrolide có khả năng, mà không thấy ở bất kỳ nhóm kháng sinh nào khác, làm bất hoạt quá trình tạo pneumolysin ngay cả với liều dưới MIC và khi *S. pneumoniae* đã kháng macrolide.¹⁹ Kháng với fluoroquinolone (FQ) xảy ra theo cách tăng dần. Các đột biến lần đầu được nhận thấy hoặc ở gen parC hoặc gen gyrA làm giảm nhạy cảm thuốc. Thông thường các chủng trở nên kháng hoàn toàn khi có kết hợp thêm đột biến ở các gen đích khác trên nền đột biến một trong hai gen kể trên. Sự xuất hiện kháng thuốc ngay trong quá trình điều trị kháng sinh có vẻ là do phát triển từ những chủng đã mang sẵn vùng quyết định kháng FQ (quinolone resistance determining region, QRDR) và chỉ cần xuất hiện thêm một đột biến ở vị trí khác là trở thành kháng. Ý niệm về nồng độ phòng đột biến kháng thuốc (mutant prevention concentration, MPC) là nồng độ phòng xuất hiện đột biến lần đầu. MPC của các kháng sinh FQ có khả năng hạn chế xuất hiện kháng thuốc ở những mức độ khác nhau, theo chiều giảm dần: moxifloxacin, trovafloxacin, gatifloxacin, grepafloxacin và levofloxacin.²⁰ Kháng FQ còn hiếm ở châu Âu. Dự án Alexander ghi nhận kháng FQ < 1% (năm 2001) (www.alexandernetwork.com). Nghiên cứu PROTEKT (www.protekt.org) chỉ ghi nhận ở Nam Âu *S. pneumoniae* kháng với levofloxacin 1.3%. Tuy nhiên tỷ lệ kháng do đột biến lần đầu là bao nhiêu chúng ta còn chưa được biết. Kháng với tetracyclin và các kháng sinh khác ở nhiều nước, các kháng sinh chloramphenicol, cotrimoxazole và tetracyclines tỷ lệ kháng đã ở mức không nên khuyến cáo điều trị kinh nghiệm cho NKHHD do *S. pneumoniae* bằng các thuốc này nữa.⁴

- Tình hình kháng kháng sinh của *H. influenzae*:

- *H. influenzae* kháng beta-lactam: Cơ chế tạo beta-lactamase (BLM) của *H. influenzae* là cơ chế đầu tiên được biết và là yếu tố nguy cơ thất bại điều trị trong nhiễm khuẩn hô hấp cộng đồng. Hiện tượng kháng này có thể khắc phục bằng cách sử dụng các cephalosporin bền vững với BLM hoặc kết hợp với chất ức chế BLM. Có một nhóm *H. influenzae* có thay thế ở amino acid trên gen ftsl (PBP 3) cũng có thể kháng ampicillin nhưng

betalactamase (-) (BLNAR). Phenotype này của vi khuẩn cũng giảm nhạy cảm với một số cephalosporin. Ở châu Âu, *H. influenzae* tiết betalactamase có khuynh hướng giảm.^{4,21} Trong một theo dõi tình hình kháng thuốc của *H. influenzae* ghi nhận tỷ lệ phân lập betalactamase (+) trung bình là 7.6%.²¹ Mặc dù hiếm nhưng vẫn tồn tại vi khuẩn betalactamase (-) kháng ampicillin và betalactamase (+) kháng amoxicillin/a. Clavulanic và là một mối lo ngại.

- Kháng macrolide: Azithromycin là kháng sinh có hoạt tính nhất đối với *H. influenzae*, với MIC 4-8 lần thấp hơn erythromycin (MIC của azithromycin <0.254mg/L). Sự tồn tại của cơ chế bơm đẩy làm cho vi khuẩn giảm nhạy cảm macrolide với tỷ lệ trên 98% các chủng.²² Có sự khác biệt rất lớn giữa việc nhận định tính nhạy cảm của *H. influenzae* với macrolide khi sử dụng điểm cắt CLSI và điểm cắt PK/PD.

- Kháng Fluoroquinolone và các thuốc khác: *H. influenzae* kháng FQ còn hiếm. Tỷ lệ kháng với tetracycline trên một số theo dõi cho thấy có khuynh hướng giảm. Ở Anh và Ireland, tỷ lệ phân lập không nhạy giảm từ 3.5% (1999-2000) xuống còn 1.2% (2006-2007).²³ Trong khi ở Hy-lạp, tỷ lệ này tăng từ 1.6% (1996) tới 38% (2005).²⁴

- Kháng với các kháng sinh uống khác như TMP-SMX, chloramphenicol đều đã có thông báo. Ở Mỹ (2007) tỷ lệ kháng TMP-SMX là 18%.²⁵

- Tình hình kháng kháng sinh của *M. catarrhalis*:

Tính nhạy cảm của *M. catarrhalis* ít thay đổi từ 1999.⁴ Vi khuẩn này tiết ra beta-lactamase có tính toàn cầu và các thầy thuốc nên xem rằng tất cả các phân lập đều kháng với amoxicillin, ampicillin, piperacillin và penicillin.⁴ Tuy nhiên, cả hai enzym tạo betalactamase (BRO-1 và BRO-2) đều bị các chất ức chế với betalactamase bất hoạt. Như vậy các kết hợp beta-lactam/kháng betalactamase đều có chỉ định tốt đối với vi khuẩn này. Macrolide, tetracyclines còn hoạt tính rất tốt. Một số thông báo TMP-SMX bị kháng với tỷ lệ đến 50%.⁴

- Tình hình kháng kháng sinh của *M. pneumoniae*:

M. pneumoniae bị tetracyclines, macrolides, ketolides và fluoroquinolones ức chế và các phân lập cho thấy có ít biến đổi MIC.^{26,27} Do không có cấu trúc thành tế bào, vi khuẩn này kháng với tất cả các beta-lactam và glycopeptides. Bởi vì tetracyclines và fluoroquinolones không được

khuyến cáo sử dụng ở trẻ em nên macrolide là kháng sinh thường được chọn điều trị cả ở trẻ em và người lớn. Từ sau năm 2000, có một số thông báo xuất hiện kháng macrolide, chủ yếu ở châu Á (Trung Quốc, Nhật Bản). Có thông báo ở Nhật Bản kháng macrolide tới 30.6%.²⁸ Trong khi ở châu Âu, tỷ lệ này từ một số dữ liệu cho thấy còn thấp.^{29,30} Tuy nhiên điều này cho thấy cần theo dõi tình hình kháng macrolide của *M. pneumoniae*.

- Tình hình kháng kháng sinh của *S. aureus*:

Ở châu Âu, nhiễm *S. aureus* tiên phát vẫn còn là không phổ biến mặc dù đây là vi khuẩn gây bệnh viêm phổi quan trọng và gây tử vong sau các dịch cúm.³¹ Vai trò của *S. aureus* kháng methicillin từ cộng đồng (CA-MRSA: Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus*) thực sự còn chưa xác định rõ ràng. Xem là nhiễm khuẩn do CA-MRSA khi triệu chứng nhiễm khuẩn xảy ra trước nhập viện hoặc trong 48 giờ và bệnh nhân không tiếp cận với chăm sóc y tế trước đó. Viêm phổi cộng đồng do CA-MRSA thường ở người trẻ, khỏe mạnh, tiến triển bệnh nhanh, bệnh cảnh hô hấp nặng. CA-MRSA thông thường kháng với beta-lactam nhưng nhạy với hầu hết các kháng sinh khác (điều này là rất khác với MRSA từ nhiễm khuẩn bệnh viện, HA-MRSA (Hospital-Associated Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*) và chẩn đoán vi sinh cần làm rõ mặc dù với test nhạy cảm kháng sinh thường qui là khó chẩn đoán phân biệt). Do vi khuẩn không phổ biến trong CAP (Community-acquired pneumonia) nên không cần thiết bao vây vi khuẩn này một cách thường quy. Tuy nhiên, tình trạng nặng và tiên lượng xấu của nhiễm khuẩn CA-MRSA nhấn mạnh việc lưu ý chẩn đoán và điều trị sớm. Clindamycin và linezolid ức chế tốt sự hình thành các độc tố vi khuẩn (kể cả PVL) nên làm giảm hội chứng sốc nhiễm độc trong khi với điều trị vancomycin, ngưỡng độc tố không khác nhóm chứng (không được điều trị kháng sinh).⁴ Ức chế tạo độc tố có thể liên quan tới cải thiện kết cục bệnh nên vancomycin đơn độc không phải là trị liệu lý tưởng cho viêm phổi do CA-MRSA. Việc kết hợp thuốc diệt khuẩn và ức chế tạo độc tố như clindamycin hoặc linezolid được xem là giải pháp cải thiện tiên lượng.

- Tình hình đề kháng kháng sinh từ y văn trong nước:

Có nhiều nghiên cứu trong nước về tình hình vi sinh gây bệnh và kháng thuốc trong NTHHD cộng đồng. Tuy nhiên, hầu hết đây là những nghiên cứu thực hiện trong bệnh viện, in vitro, đơn trung tâm và không áp dụng một cách chuẩn các phương pháp chẩn đoán vi sinh. Năm 2013, một nghiên cứu có độ tin cậy cao thực hiện phân lập trên bệnh nhân NTHHD cộng đồng bao gồm cả CAP ở Khánh Hòa (2009-1010)³² bằng các phương pháp phân lập quy ước và PCR cho thấy vi khuẩn gây bệnh chủ yếu là *H. influenzae* (28%) và *S. pneumoniae* (23%). Đáng lưu ý là test chẩn đoán virus dương tính với virus hô hấp là 21% và Influenza A là 32,9%. Hình ảnh phân loại với tỷ lệ phân lập được phổ biến là *S. pneumoniae*, *H. influenzae* và virus khá giống với nhận định của Hiệp Hội Lồng ngực Anh (BTS 2009) trên CAP.³³ Trong khoảng một thập niên vào những năm 2000-2010 ở Việt Nam, theo chương trình giám sát ANSORP (Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens), phân lập trên những trường hợp nhiễm khuẩn hô hấp cấp đã cho những ghi nhận khá cụ thể về tình hình nhiễm và đề kháng của các tác nhân gây bệnh phổ biến với nhận định chung là tình hình kháng thuốc của *S. pneumoniae* là khá cao so với các nước cùng tham gia lấy số liệu ở khu vực châu Á-TBD.³⁴ Với chuẩn mới (2008) của CLSI như đã nói ở trên, một nghiên cứu đa trung tâm thực hiện vào thời điểm 2010-2011 (nghiên cứu SOAR) ghi nhận tỷ lệ kháng penicillin của *S. pneumoniae* xuống còn rất thấp (1%). Tuy nhiên các tác giả của nghiên cứu này cũng cho thấy MIC của vi khuẩn đối với penicillin đã tăng từ 2mg/L lên 3 mg/L kể từ 2007.³⁵ Cũng với kết quả nghiên cứu SOAR ghi nhận, *S. pneumoniae* có tỷ lệ đề kháng cao đối với các kháng sinh macrolides (96-97%), clindamycin (85%), cefuroxime (71%), cefaclor (88%), cotrimoxazol (91%), tetracycline (79%) và chloramphenicol (68%). Trong khi tỷ lệ vi khuẩn kháng amoxicillin/clavulanic acid là rất thấp, chỉ 0,3%. Tuy nhiên MIC90 của amoxicillin/clavulanic acid là 3mg/L cao hơn so với kết quả nghiên cứu năm 2007 (2mg/L). Nghiên cứu cũng ghi nhận đã có 5% vi khuẩn kháng được ofloxacin, so với nghiên cứu năm 2007 chưa có vi khuẩn kháng fluoroquinolones được ghi nhận. Với *H. influenzae*, năm 2007 P.H Vân thực hiện một

nghiên cứu đa trung tâm trên 248 chủng *H. influenzae* phân lập từ các bệnh phẩm lâm sàng nhiễm khuẩn hô hấp cấp.³⁶ Kết quả cho thấy có đến 49% vi khuẩn tiết được beta-lactamase, kháng được ampicillin. Tuy nhiên vi khuẩn còn nhạy rất tốt với amoxicillin/clavulanic acid (100%), azithromycin (92%) và các cephalosporin thế hệ 2, như cefuroxime (99%), cefaclor (92%). Ngoài ra nghiên cứu này cũng ghi nhận một tỷ lệ cao vi khuẩn kháng sulfamethoxazol/trimethoprim (SMT), 64%. Tương tự như kết quả trên, nghiên cứu SOAR (2010-2011),³⁵ trên 200 chủng *H. influenzae* phân lập từ lâm sàng nhiễm khuẩn hô hấp cấp trong đó có 146 từ nhiễm khuẩn hô hấp dưới, cho thấy có đến 49% vi khuẩn kháng ampicillin và cơ chế chủ yếu vẫn là tiết men betalactamase (tỷ lệ phát hiện được là 41%). Cũng trong nghiên cứu này vi khuẩn cũng kháng cao với SMT (83%), tetracycline (93%). Dù beta-lactamase của *H. influenzae* là loại cổ điển không thể kháng được các cephalosporin thế hệ hai, nhưng kết quả nghiên cứu SOAR vẫn ghi nhận được 25% kháng cefuroxime và 27% kháng cefaclor. Cũng từ kết quả nghiên cứu có 31% *H. influenzae* là không nhạy cảm azithromycin vì có MIC cao hơn tiêu chuẩn nhạy cảm. Trong khi đó vi khuẩn còn nhạy cảm tốt amoxicillin/ clavulanic acid (99.5%) mặc dù MIC90 của amoxicillin/clavulanic acid là 3 mg/L (khoảng 90%).

- Nguy cơ nhiễm khuẩn khó điều trị:

Viêm phổi là nhóm bệnh được tập trung nghiên cứu nhiều nhất về vi khuẩn gây bệnh kháng thuốc (drug-resistant pathogens, DRPs). Trong những năm gần đây, vi khuẩn gây bệnh kháng thuốc xuất hiện ở cộng đồng do việc mở rộng hệ thống chăm sóc sức khỏe và điều trị ra ngoài bệnh viện. Vào năm 2005, trong tài liệu hướng dẫn chung giữa ATS và IDSA, một phân loại viêm phổi mới đã được đề xuất,³⁶ viêm phổi liên quan tới chăm sóc y tế (HCAP: Health care-associated pneumonia). Hướng dẫn của ATS/IDSA cho rằng tất cả bệnh nhân HCAP nên được điều trị kháng sinh kinh nghiệm hướng tới DRPs. Tuy nhiên, có một số hạn chế đã phát sinh khi xem xét định nghĩa HCAP, các vấn đề bao gồm: các yếu tố xác định (các biến, variables) HCAP khác nhau giữa các quốc gia, yếu tố dự đoán khác nhau giữa các tác nhân vi sinh đa kháng thuốc (MDRs).^{37,38}

Thời gian gần đây nhiều nghiên cứu đã được thực hiện theo hướng xác định các yếu tố nguy cơ đối với nhiễm khuẩn kháng thuốc. Tuy nhiên, mỗi nghiên cứu lại xác định yếu tố nguy cơ theo cách khác nhau.³⁹⁻⁴⁴ Năm 2015, Prima và cs đã đề xuất khái niệm viết tắt PES (*P.aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* extended-spectrum beta-lactamase-positive và methicillin resistant *S. aureus*), các vi khuẩn gây bệnh có yêu cầu điều trị kháng sinh khác với viêm phổi cộng đồng thông thường, bao gồm cả những trường hợp viêm phổi ở nhà dưỡng lão.⁴⁵ Các tác giả trong nghiên cứu này cũng đã định nghĩa các yếu tố nguy cơ nhiễm PES. Gần đây, ở châu Âu có nhiều ý kiến không chấp nhận ý niệm HCAP. Người ta cho rằng định nghĩa HCAP có thể làm cho việc điều trị kháng sinh quá mức cần thiết, ý niệm về HCAP không xác định được chính xác vi khuẩn gây bệnh kháng thuốc và định nghĩa bao gồm cả những người suy giảm miễn dịch.^{46,47} Mặt khác, cũng đã có thông báo rằng kết cục không tốt trong HCAP không bị ảnh hưởng bởi vi khuẩn kháng thuốc hoặc bởi cách chọn lọc kháng sinh mà đúng hơn, nó có liên quan tới tình trạng chung của bệnh nhân trong đó bao gồm bệnh đồng mắc.⁴⁸⁻⁵¹ Trong một nghiên cứu gần đây (năm 2017) Tadashi Ishida và cs⁵² cho rằng PES chỉ nên xác định trên những người có tình trạng miễn dịch bình thường. Đối với những người có suy giảm miễn dịch, nên được xem là nhóm có nguy cơ nhiễm HAP. Cũng bằng phân tích hồi quy đa biến, Tadashi Ishida và cs cho rằng tiền sử nhập viện, ăn qua xông và tình trạng tiếp xúc kém là các yếu tố nguy cơ độc lập đối với nhiễm PES.

3. TIẾP CẬN THỰC HÀNH SỬ DỤNG KHÁNG SINH CHO NTHHD TRONG TÌNH HÌNH HIỆN NAY:

Trong bối cảnh vi khuẩn gây bệnh và kháng thuốc như trên, một số khuyến cáo thực hành đã được đề xuất và có sự đồng thuận cao về nhu cầu cần thiết phải có những nghiên cứu theo dõi tình hình kháng thuốc của vi khuẩn gây bệnh, nhất là đối với các vi khuẩn phổ biến.

Đối với pneumococci, với erythromycin MIC>0.5mg/L là yếu tố nguy cơ thất bại lâm sàng.⁴ Tình hình kháng ở nhiều nước đã làm hạn chế sử dụng macrolide trong thực hành và vẫn còn nhiều quan điểm không thống nhất về vai trò của macrolide trong nhiễm trùng hô hấp hiện nay. Các

quan điểm ủng hộ macrolide cho rằng nhóm thuốc này có khả năng tác dụng ngoài kháng sinh, kể cả trên các phản ứng viêm do virus.^{53,54} Việc lựa chọn và điều chỉnh liều phù hợp kháng sinh beta-lactam vẫn còn là hữu dụng trong nhiễm khuẩn do pneumococci. Không có bằng chứng nói rằng có thất bại lâm sàng trên những trường hợp nhiễm khuẩn không viêm màng não do các chủng kháng penicillin gây ra khi sử dụng liều penicillin đủ hoặc cephalosporin thế hệ thứ 3. Với nhận định này, khuyến cáo sử dụng lâm sàng có thể là:⁴ penicillin 2g (3.2 triệu UI) IV/4 giờ đủ điều trị cho những trường hợp MIC ≤8mg/L; ceftriaxone 1g IV hoặc IM/12 giờ hoặc cefotaxime 2g IV/6 giờ đủ điều trị cho những trường hợp MIC ≤8mg/L. Cephalosporins uống là không đủ để điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn do các chủng có MIC >2mg/L.

Các kháng sinh fluoroquinolone hô hấp có hoạt tính cao với các nhiễm khuẩn hô hấp. Cần xác định các tình huống cụ thể sử dụng các kháng sinh nhóm này. Nếu tỷ lệ đột biến lần đầu thấp thì chỉ định FQ là hợp lý. Cũng vì vậy mà tiền sử đã điều trị FQ là lý do không nên chỉ định kinh nghiệm kháng sinh này trong CAP. Để tăng khả năng điều trị đối với *Pseudomonas* và *Klebsiellae*, trên cơ sở phân tích PK/PD, có nghiên cứu đã đề xuất thay đổi liều levofloxacin từ 750mg/một lần/ngày thành 1000mg/một lần/ngày.^{55,56} Các vi khuẩn thuộc nhóm “không điển hình” (atypical pathogens) hiếm khi kháng thuốc và rất hiếm khi tạo ra thất bại lâm sàng. Những thông báo đầu tiên về tình hình kháng macrolide của *M. pneumoniae* ở một số nước châu Á cần có các theo dõi và phân tích sâu hơn dưới góc độ lâm sàng. Vai trò của CA-MRSA còn chưa rõ ràng. CA-MRSA thông thường chỉ kháng với beta-lactam trong khi còn nhạy cảm với hầu hết các kháng sinh khác. Như đã phân tích ở trên, do khả năng ức chế tạo độc tố của clindamycin và linezolid nên việc kết hợp với một trong hai kháng sinh này là cần thiết trong điều trị CAP do CA-MRSA.

Điều trị NTHHD ngoại trú thông thường là công việc của y tế tuyến ban đầu. Ở đây, trong điều kiện hạn chế về năng lực, rất khó để chẩn đoán bệnh và xác định tác nhân vi sinh gây bệnh. Thông thường đợt cấp COPD là tình trạng dễ bị bỏ qua, hay chẩn đoán nhầm với VPQC. Viêm phổi, tình trạng nhiễm trùng nặng nhất của NTHHD, thường bị chẩn đoán quá mức. Đây là hai tình huống rất

cần lưu ý trong thực hành. Chẩn đoán đợt cấp trên bệnh nhân có bệnh phổi mạn tính cần được nghĩ tới khi bệnh nhân có ho mạn tính và kèm theo khò khè (hay tiền sử khò khè), khó thở, hút thuốc lá. Cần đo chức năng phổi ở những bệnh nhân này để xác định chẩn đoán. Ho trên người lớn tuổi có hút thuốc lá là các yếu tố cần nghĩ tới COPD. Trong một nghiên cứu từ cộng đồng, NV Thành và cs (năm 2012)⁵⁷ cho rằng các thông tin về tiền sử khám bệnh hô hấp (đi khám cấp cứu, sử dụng thuốc hô hấp) là rất quan trọng, chiếm trên 60% giá trị điểm gợi ý chẩn đoán COPD. Trong bệnh cảnh NTHHD, cần nghĩ tới CAP khi có ô triệu chứng thực thể (gợi ý mới xuất hiện), sốt trên 4 ngày, thở nhanh, mạch nhanh (>100l/ph). Khi nghi ngờ CAP, CRP >100mg/L là triệu chứng giúp khẳng định (ngược lại khi ngưỡng <20mg/L giúp loại trừ).⁵⁸ Trong trường hợp còn nghi ngờ thì X quang ngực sẽ là yếu tố hỗ trợ chẩn đoán. Xét nghiệm vi sinh và làm các biomarker là không khuyến cáo thường quy cho NTHHD ngoại trú.

Kháng sinh nên được chỉ định sớm khi có chẩn đoán viêm phổi. Kháng sinh cũng cần được xem xét ngay khi có chẩn đoán đợt cấp COPD nặng (hoặc có cả 3 triệu chứng hô hấp gồm tăng khó thở, tăng đàm và đàm mủ), có bệnh tim đi kèm, tiểu đường phụ thuộc insuline, những rối loạn thần kinh nặng (thí dụ đột quỵ). ERS/ESCMID 2011⁴ cho rằng amoxicillin là thuốc lựa chọn hàng đầu do đã có nhiều kinh nghiệm sử dụng và ít nguy cơ tác dụng phụ. Nếu không dung nạp thuốc, macrolide, FQ hô hấp là các thuốc thay thế.

Chỉ định kháng sinh không hợp lý luôn được đề cập đến trong y văn NTHHD cấp tính cộng đồng. Những hệ lụy kéo theo bao gồm tác dụng phụ, chi phí, gia tăng kháng thuốc.^{4,59} Lợi ích của điều trị kháng sinh trong NTHHD cộng đồng không viêm phổi còn có nhiều bàn cãi, nhất là đối với viêm phế quản cấp tính.⁵⁹ Các phân tích gộp do ít có nghiên cứu so sánh với giả dược, thiếu phân tích dưới nhóm (subgroup) do thiếu tiêu chuẩn đầu vào giống nhau quan trọng (như số ngày mắc bệnh, bệnh đồng mắc, triệu chứng hô hấp đi kèm, tuổi) nên có thể ít cho thấy lợi ích của điều trị kháng sinh.^{59,60} Mặt khác, lợi ích khi sử dụng kháng sinh cho viêm phế quản cấp có thể cũng sẽ không thấy khi đưa nhóm có nhiều nguy cơ nhiễm trùng ra khỏi nghiên cứu.⁵⁹ Một nghiên cứu đánh giá việc xử trí kháng sinh ở tuyến chăm sóc ban đầu cho

NTHHD ở Anh (năm 2004)⁶¹ nhận định rằng NTHHD (bao gồm: cúm, viêm phổi và viêm phế quản) chỉ định kháng sinh ngay khi chẩn đoán sẽ giúp làm giảm nhập viện và tử vong do nhiễm trùng hô hấp. Kháng sinh có thể giúp phòng các biến chứng ở một số bệnh nhân NTHHD. Năm 2016, trên tạp chí Annals of Internal Medicine, Hội các Thầy thuốc Lâm sàng Mỹ và CDC khuyến cáo⁶² nên điều trị kháng sinh cho những trường hợp: Nghi ngờ viêm phổi; Viêm họng do Streptococcus nhóm A (triệu chứng gợi ý: sưng amygdal và họng xuất tiết, sưng hạch vùng); Viêm mũi xoang kéo dài trên 10 ngày; Triệu chứng hô hấp nặng hoặc sốt cao (>39°), xi mũi mủ hoặc đau vùng mặt kéo dài trên 3 ngày; Khởi đầu với triệu chứng nhiễm virus nhưng xấu đi sau 5 ngày. Có lẽ cho đến nay đây là những hướng dẫn thực hành cụ thể nhất cho nhiễm khuẩn hô hấp cấp.

Đối với những trường hợp nặng, nhập viện, các yếu tố nguy cơ nhiễm khuẩn khó trị cần được lưu ý xác định. Trong các yếu tố nguy cơ, cần lưu ý tiền sử nhập viện, nuôi ăn qua xông và tình trạng tiếp xúc kém của bệnh nhân. Đối với những trường hợp có yếu tố nguy cơ, xét nghiệm vi sinh thường quy và điều trị kháng sinh phổ rộng bao vây và kết hợp là cần thiết. Kháng sinh sẽ được điều chỉnh tùy theo đáp ứng của người bệnh và kết quả xét nghiệm có được sau đó. Còn lại những trường hợp khác, là đa số, chỉ cần điều trị đơn trị liệu và kháng sinh phổ hẹp như đã trình bày ở trên là đủ.

Viết tắt:

CAP: Viêm phổi cộng đồng, community-acquired pneumonia.
 CA-MRSA: Tụ cầu kháng methixillin nhiễm từ cộng đồng, community-acquired methicillin resistant *S.aureus*.
 HA-MRSA: Tụ cầu kháng methixillin nhiễm từ bệnh viện, hospital-acquired methicillin resistant *S.aureus*.
 HCAP: viêm phổi liên quan tới chăm sóc y tế, healthcare-associated pneumonia,
 PES: nhóm các vi khuẩn đặc biệt nhiễm từ cộng đồng trong viêm phổi *P.aeruginosa*, Enterobacteriaceae extended-spectrum beta-lactamase-positive và methicillin resistant *S.aureus*

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. European lung white book. Acute lower respiratory infections. On line (<http://www.erswhitebook.org>)
2. M. Woodhead, F. Blasi, S. Ewig et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. Clin Microbiol Infect 2011; 17(Suppl. 6): E1–E59
3. Paediatric Society of New Zealand. (2005). Best Practice Evidence Based Guidelines: Wheeze and Chest Infection in Infants Under 1 Year.

- On line www.pediatrics.org.nz
3. Paediatric Society of New Zealand. (2005). Best Practice Evidence Based Guidelines: Wheeze and Chest Infection in Infants Under 1 Year. On line www.pediatrics.org.nz
 4. M. Woodhead, F. Blasi, S. Ewig et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. Clin Microbiol Infect 2011; 17(Suppl. 6): E1– E59
 5. Gutierrez F, Masia M, Mirete C et al. The influence of age and gender on the population-based incidence of community-acquired pneumonia caused by different microbial pathogens. J Infect 2006; 53: 166–174.
 6. Ingarfield SL, Celenza A, Jacobs IG, Riley TV. The bacteriology of pneumonia diagnosed in Western Australian emergency departments. Epidemiol Infect 2007; 135: 1376–1383
 7. Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. Chest 1998; 113: 1542–1548.
 8. Lieberman D, Lieberman D, Gelfer Y et al. Pneumonic vs nonpneumonic acute exacerbations of COPD. Chest 2002; 122: 1264–1270.
 9. Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2002; 347: 465–471.
 10. Angrill J, Agusti C, de CR et al. Bacterial colonisation in patients with bronchiectasis: microbiological pattern and risk factors. Thorax 2002; 57: 15–19.
 11. Ho PL, Chan KN, Ip MS et al. The effect of *Pseudomonas aeruginosa* infection on clinical parameters in steady-state bronchiectasis. Chest 1998; 114: 1594–1598.
 12. Spratt BG, Pardee AB. Penicillin-binding proteins and cell shape in *E. coli*. Nature 1975; 254: 516–517.
 13. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eighteenth informational supplement. CLSI document M100S18. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008.
 14. Peterson LR. Penicillins for treatment of pneumococcal pneumonia: does in vitro resistance really matter? Clin Infect Dis 2006; 42: 224–233.
 15. File TM, Garau J, Jacobs MR, Wynne B, Twynholm M, Berkowitz E. Efficacy of a new pharmacokinetically enhanced formulation of amoxicillin/ clavulanate (2000/125 mg) in adults with community acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*, including penicillin-resistant strains. Int J Antimicrob Agents 2005.
 16. Borg MA, Tiemersma E, Scicluna E et al. Prevalence of penicillin and erythromycin resistance among invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates reported by laboratories in the southern and eastern Mediterranean region. Clin Microbiol Infect 2009; 15: 232–237.
 17. Weisblum B. Erythromycin resistance by ribosome modification. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 577–585.
 18. Daneman N, McGeer A, Green K, Low DE. Macrolide resistance in bacteremic pneumococcal disease: implications for patient management. Clin Infect Dis 2006; 43: 432–438.
 19. Anderson R, Steel HC, Cockeran R et al. Comparison of the effects of macrolides, amoxicillin, ceftriaxone, doxycycline, tobramycin and fluoroquinolones, on the production of pneumolysin by *Streptococcus pneumoniae* in vitro. J Antimicrob Chemother 2007; 60: 1155–1158.
 20. Blondeau JM, Zhao X, Hansen G, Drica K. Mutant prevention concentrations of fluoroquinolones for clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 433–438.
 21. Jansen WT, Verel A, Beitsma M, Verhoef J, Milatovic D. Longitudinal European surveillance study of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae*. J Antimicrob Chemother 2006; 58: 873–877.
 22. Peric M, Bozdogan B, Jacobs MR, Appelbaum PC. Effects of an efflux mechanism and ribosomal mutations on macrolide susceptibility of *Haemophilus influenzae* clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 1017–1022.
 23. Morrissey I, Maher K, Williams L, Shackcloth J, Felmingham D, Reynolds R. Nonsusceptibility trends among *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* from community-acquired respiratory tract infections in the UK and Ireland, 1999–2007. J Antimicrob Chemother 2008; 62 (suppl 2): ii97–ii103.
 24. Kofteridis DP, Notas G, Maraki S et al. Antimicrobial susceptibilities of 930 *Haemophilus influenzae* clinical strains isolated from the island of Crete, Greece. Chemotherapy 2008; 54: 492–498.
 25. Critchley IA, Brown SD, Traczewski MM, Tillotson GS, Janjic N. National and regional assessment of antimicrobial resistance among community-acquired respiratory tract pathogens identified in a 2005–2006 U.S. Faropenem surveillance study. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 4382–4389.
 26. Waites KB, Crabb DM, Bing X, Duffy LB. In vitro susceptibilities to and bactericidal activities of garenoxacin (BMS-284756) and other antimicrobial agents against human mycoplasmas and ureaplasmas. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 161–165.
 27. Waites KB, Crabb DM, Duffy LB. In vitro activities of ABT-773 and other antimicrobials against human mycoplasmas. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 39–42.
 28. Morozumi M, Iwata S, Hasegawa K et al. Increased macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in pediatric patients with community-acquired pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 2008; 52:348–350.
 29. Dumke R, von BH, Luck PC, Jacobs E. Occurrence of macrolideresistant *Mycoplasma pneumoniae* strains in Germany. Clin Microbiol Infect 2010; 16: 613–616.
 30. Peuchant O, Menard A, Renaudin H et al. Increased macrolide resistance of *Mycoplasma pneumoniae* in France directly detected in clinical specimens by realtime PCR and melting curve analysis. J Antimicrob Chemother 2009; 64: 52–58.
 31. Morens DM, Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. J Infect Dis 2008; 198: 962–970.
 32. Kensuke Takahashi, Motoi Suzuki, Le Nhat Minh et al. The incidence and aetiology of hospitalised community-acquired pneumonia among Vietnamese adults: a prospective surveillance in Central Vietnam. BMC Infectious diseases 2013, 13:296
 33. W S Lim, S V Baudouin, R C George et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. Thorax 2009;64 (Suppl III):iii1–iii55
 34. Van P.H. et al. The multicenter study in Vietnam on the antibiotic resistance *S. pneumoniae* – The results from 204 clinical isolates. Hochiminh City Medicine 2007. 11: Supplement 3, 67-77
 35. PH Vân; PT Binh; ĐM Phương và cs. Tình hình đề kháng kháng sinh của *S. pneumoniae* và *H. influenzae* phân lập từ NKHH cấp – Kết quả nghiên cứu đa trung tâm thực hiện tại Việt Nam (SOAR) 2010-2011. YHTH 85512, 2012. 6-11
 36. The American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:388-416.
 37. Ewig S, Welte T, Chastre J, Torres A. Rethinking the concepts of community acquired pneumonia and health-care-associated pneumonia. Lancet Infect Dis 2010;10:279-87.
 38. Ewig S, Welte T, Torres A. Is healthcare-associated pneumonia a distinct entity needing specific therapy? Curr Opin Infect Dis 2012;25:166-75
 39. Shorr AF, Zilberberg MD, Reichley R, Kan J, Hobans A, Hoffman J, et al. Validation of a clinical score for assessing the risk of resistant pathogens in patients with pneumonia presenting to the emergency department. Clin Infect Dis 2012;54:193-8.
 40. Aliberti S, Di Pasquale M, Zanaboni AM, Cosentini R, Brambilla AM, Seghezzi S, et al. Stratifying risk factors for multidrug-resistant pathogens in hospitalized patients coming from the community with pneumonia. Clin Infect Dis 2012;54:470-8.
 41. Aliberti S, Cilloniz C, Chalmers JD, Zanaboni AM, Cosentini R, et al.

- Multidrug-resistant pathogens in hospitalized patients coming from the community with pneumonia: a European perspective. *Thorax* 2013;68: 997-9.
42. Shindo Y, Ito R, Kobayashi D, Ando M, Ichikawa M, Shiraki A, et al. Risk factors for drug-resistant pathogens in community-acquired and healthcare associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:985-95.
 43. Brito V, Niederman M. Healthcare-associated pneumonia is a heterogeneous disease, and all patients do not need the same broad-spectrum antibiotic therapy as complex nosocomial pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22: 316-25.
 44. Maruyama T, Fujisawa T, Okuno M, Toyoshima H, Tsutui K, Maeda H, et al. A new strategy for healthcare-associated pneumonia: a 2-year prospective multicenter cohort study using risk factors for multidrug-resistant pathogens to select initial empiric therapy. *Clin Infect Dis* 2013;57:1373-83.
 45. Prina E, Ranzani OT, Polverino E, Cillóniz C, Ferrer M, Fernandez L, et al. Risk factors associated with potentially antibiotic-resistant pathogens in community-acquired pneumonia. *Annals ATS* 2015;12:153-60.
 46. Chalmers JD, Rother C, Salih W, Ewig S. Healthcare-associated pneumonia does not accurately identify potentially resistant pathogens: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2014;58:330-9.
 47. Kett DH, Cano E, Quartin AA, Mangino JE, Zervos MJ, Peyrani P, et al. Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2011;11:181-9.
 48. Grenier C, P_épin J, Nault V, Howson J, Fournier X, Poirier MS, et al. Impact of guideline-consistent therapy on outcome of patients with healthcare associated and community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1617-24.
 49. Carratalá J, Mykietiak A, Fernández-Sabe N, Suárez C, Dorca J, Verdagué R, et al. Health care-associated pneumonia requiring hospital admission: epidemiology, antibiotic therapy and clinical outcomes. *Arch Intern Med* 2007;167:1393-9.
 50. Wunderlink RG. Community-acquired pneumonia versus healthcare associated pneumonia: the returning pendulum. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:896-8.
 51. Shindo Y, Ito R, Kobayashi D, Ando M, Ichikawa M, Goto Y, et al. Risk factors for 30-day mortality in patients with pneumonia who receive appropriate initial antibiotics: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015;15: 1055-65.
 52. Tadashi Ishida, Akihiro Ito, Yasuyoshi Washio, Akio Yamazaki, Maki Noyama, Fumiaki Tokioka, Machiko Arita. Risk factors for drug-resistant pathogens in immunocompetent patients with pneumonia: Evaluation of PES pathogens. *J Infect Chemother* 23 (2017) 23-28.
 53. Jesus Caballero, Jordi Rello. Combination antibiotic therapy for community-acquired pneumonia. *Annals of Intensive Care* 2011, 1:48
 54. Jin-Young Min; Yong Ju Jang. Macrolide Therapy in Respiratory Viral Infections. *Mediators of Inflammation*. Volume 2012, Article ID 649570, 9 pages doi:10.1155/2012/649570
 55. Conte JE Jr, Golden JA, McIver M, Little E, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacodynamics of high-dose levofloxacin in subjects with chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Antimicrob Agents* 2007; 30: 422–427.
 56. Bhavnani SM, Forrest A, Hammel JP, Drusano GL, Rubino CM, Ambrose PG. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of quinolones against *Streptococcus pneumoniae* in patients with community-acquired pneumonia. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 62: 99–101
 57. Nguyễn Văn Thành, Cao Thị Mỹ Thúy, Võ Phạm Minh Thư và cs. Xây dựng mô hình hệ thống quản lý và điều trị hiệu quả COPD và Hen phế quản trong bệnh viện và ở cộng đồng. *NXB Y Học* 2012, 57-69
 58. Falk G and Fahey T. C-reactive protein and community-acquired pneumonia in ambulatory care: systematic review of diagnostic accuracy studies. *Family Practice* 2009; 26: 10–21.
 59. Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 3. Art. No.: CD000245. DOI: 10.1002/14651858.CD000245.pub3.
 60. Paul Little, Beth Stuart, Michael Moore et al. Amoxicillin for acute lower-respiratory-tract infection in primary care when pneumonia is not suspected: a 12-country, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 123–29
 61. Christopher C. Winchester; Tatiana V. Macfarlane; Mike Thomas; David Price. Antibiotic Prescribing and Outcomes of Lower Respiratory Tract Infection in UK Primary Care. *Chest* 2009; 135:1163–1172
 62. Aaron M. Harris; Lauri A. Hicks and Amir Qaseem et al. Appropriate Antibiotic Use for Acute Respiratory Tract Infection in Adults: Advice for High-Value Care From the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med*. 2016;164:425-434. Doi:10.7326/M15-1840