

ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH VÀ CÁC CƠ CHẾ ĐỀ KHÁNG CÁC KHÁNG SINH HIỆN NAY

Phạm Hùng Vân*

TÓM TẮT:

Bài viết đưa ra tình hình đề kháng và cơ chế đề kháng các kháng sinh của các vi khuẩn gây nhiễm khuẩn mắc phải cộng đồng và nhiễm khuẩn mắc phải bệnh viện hiện nay cũng như giải pháp để sử dụng kháng sinh hợp lý trong cộng đồng cũng như trong bệnh viện.

Từ khóa: Đề kháng kháng sinh

ABSTRACT:

The text state the current situation of antibiotic resistance and the mechanisms of the antibiotic resistance as well as the solution for rational using of antibiotics in community acquired infections and in hospital acquired infections

Key words: Antibiotic resistances

ĐỀ KHÁNG CÁC KHÁNG SINH TRONG NHIỄM KHUẨN MẮC PHẢI CỘNG ĐỒNG:

Hiện nay các bác sĩ điều trị có thể gặp phải thất bại điều trị các nhiễm khuẩn mắc phải cộng đồng khi sử dụng các kháng sinh đầu tay được khuyến cáo trong các tài liệu kinh điển. Lý do của các thất bại điều trị này là vì các vi khuẩn gây nhiễm khuẩn mắc phải cộng đồng hiện nay đã đề kháng với các kháng sinh đầu tay thông dụng. Xin minh họa cụ thể nhất là tình hình đề kháng các kháng sinh của các tác nhân vi khuẩn gây nhiễm khuẩn hô hấp cộng đồng, một nhiễm khuẩn rất thường gặp không chỉ tại các quốc gia đang phát triển mà cả các quốc gia phát triển. Tác nhân vi khuẩn thường gặp gây các bệnh lý nhiễm khuẩn hô hấp dưới cộng đồng là *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* và *Moraxella catarrhalis*.¹⁻⁴ Ngoài các tác nhân vi khuẩn trên thì streptococci tiêu huyết β và các tác nhân vi khuẩn không điển hình như *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *C. psittaci*, *Legionella pneumophila*, *Bordetella pertussis* và *Bordetella parapertussis* dù là các tác nhân ít gặp hơn nhưng cũng là những tác nhân cần phải được quan tâm.

Về tình hình đề kháng các kháng sinh của *S. pneumoniae* thì trong vài thập niên trở lại đây,

nhiều nghiên cứu đặc biệt là ở Châu Á đã báo động tình hình vi khuẩn *S. pneumoniae* đa kháng các kháng sinh thường được sử dụng trong điều trị nhiễm khuẩn hô hấp cộng đồng bao gồm penicillin, macrolide, cotrimoxazol, tetracycline, và báo động nguy cơ đề kháng fluoroquinolone.⁵⁻⁹ Tổng kết nghiên cứu SOAR mà chúng tôi thực hiện trong năm 2010-2011¹⁰ cho thấy tỷ lệ vi khuẩn *S. pneumoniae* đề kháng penicillin theo tiêu chuẩn biện luận mới là 1%, nhưng MIC₉₀ của penicillin đối với vi khuẩn là 3 μ g/ml cao hơn so với ghi nhận trước đây là 2 μ g/ml trong nghiên cứu đa trung tâm vào năm 2007. Ngoài ra, kết quả nghiên cứu SOAR cũng ghi nhận tỷ lệ đề kháng cao đối với các kháng sinh macrolide (96 - 97%), clindamycin (85%), cefuroxime (71%), cefaclor (88%), cotrimoxazol (91%), tetracycline (79%) và chloramphenicol (68%). Tỷ lệ vi khuẩn kháng amox/clav là rất thấp, chỉ 0,3%; tuy nhiên MIC₉₀ của amox/clav là 3 μ g/ml cao hơn so với kết quả nghiên cứu năm 2007 (2 μ g/ml). 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.

Đối với tác nhân *H. influenzae* thì trước đây ampicillin vẫn được coi là kháng sinh đặc trị hữu hiệu nhất. Tuy nhiên chỉ một thời gian ngắn sau đó, vào năm 1974 đã có các báo cáo về các trường hợp vi khuẩn *H. influenzae* kháng ampicillin.¹¹⁻¹⁴ Nghiên cứu SOAR đã được chúng tôi thực hiện đa trung tâm năm 2010 - 2011 trên 200 chủng *H. influenzae* phân lập từ nhiễm khuẩn hô hấp cấp trong đó có 146 từ nhiễm khuẩn hô hấp dưới,¹⁰ kết quả cho thấy có đến 49% vi khuẩn là kháng được ampicillin và cơ chế chủ yếu vẫn là tiết enzyme β -lactamase với tỷ lệ phát hiện được là 41%. Vi khuẩn cũng kháng cao với cotrimoxazol (83%), Tetracycline (93%). Dù enzyme β -lactamase của vi khuẩn *H. influenzae* là loại cổ điển không thể kháng được các cephalosporin thế hệ 2, nhưng chúng tôi vẫn ghi nhận 25% kháng cefuroxime và 27% kháng cefaclor. Có 31% *H. influenzae* là không nhạy cảm với azithromycin vì có MIC cao

* Hội Vi Sinh Lâm Sàng TP. HCM. Email: phhvan.nkbiotek@gmail.com

hơn tiêu chuẩn nhạy cảm và CLSI vẫn chưa đưa ra tiêu chuẩn MIC đề kháng. Tuy nhiên vi khuẩn vẫn còn nhạy cảm cao với amox/clav với tỷ lệ nhạy cảm lên đến 99,5% và chúng tôi cũng ghi nhận MIC₉₀ của amox/clav là 3µg/ml.

Đối với vi khuẩn *Moraxella catarrhalis*: Cũng giống như *H. influenzae*, trước đây ampicillin vẫn được coi là kháng sinh đặc trị hữu hiệu cho các nhiễm khuẩn *Moraxella catarrhalis*. Tuy nhiên hiện nay kháng sinh điều trị kinh nghiệm này đã được ghi nhận là bị *M. catarrhalis* đề kháng với tỷ lệ cao, lên đến 100% như ở Thái Lan¹⁵ hay 79% như ở Malaysia.¹⁶ Tại Việt Nam cho đến hiện nay vẫn chưa có một công bố khoa học nào về tỷ lệ tiết β -lactamase trên *M. catarrhalis*, tuy nhiên tại bệnh viện Nguyễn Tri Phương trong năm 2009 chúng tôi đã ghi nhận tỷ lệ 41% *M. catarrhalis* tiết được enzyme β -lactamase. Dù có tỷ lệ cao tiết được enzyme β -lactamase, nhưng cũng giống như *H. influenzae*, β -lactamase của *M. catarrhalis* vẫn còn là loại cổ điển, nghĩa là vi khuẩn vẫn còn nhạy cảm được với các ức chế β -lactamase và các cephalosporin thế hệ 2.

Đối với tác nhân *Streptococcus pyogenes* thì cho đến hiện nay, chưa có ghi nhận vi khuẩn *S. pyogenes* (hay còn được gọi là vi khuẩn liên cầu tiêu huyết beta nhóm A) kháng được penicillin. Tuy vậy vẫn có khá nhiều trường hợp thất bại điều trị với penicillin trên lâm sàng là do vi khuẩn được các vi khuẩn staphylococci cùng quần cư trên vùng hầu họng tiết được enzyme beta-lactamase bảo vệ chúng. Ngoài ra, *S. pyogenes* cũng đã được ghi nhận có đề kháng với các macrolide,^{17,18} chính vì vậy nên nhà lâm sàng một khi muốn sử dụng macrolide để điều trị các viêm amygdale cấp thì rất cần thiết phải điều chỉnh sau khi có kết quả kháng sinh đồ.

Các tác nhân *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, và *L. pneumophila* được xếp vào nhóm các tác nhân vi khuẩn không điển hình do đặc điểm chung là có cấu trúc vách không hoàn chỉnh, khó nuôi cấy phân lập được trong các phòng thí nghiệm lâm sàng của bệnh viện vì đòi hỏi điều kiện nuôi cấy cũng như môi trường nuôi cấy đặc biệt chỉ có tại các phòng thí nghiệm chuyên sâu nghiên cứu về các vi khuẩn này. Do vậy tại các phòng thí nghiệm lâm sàng, phương tiện để phát hiện các tác nhân này thường là phải dựa vào các thử nghiệm miễn

dịch phát hiện trực tiếp tác nhân gây bệnh trong mẫu thử như nhuộm kháng thể huỳnh quang; hay thử nghiệm miễn dịch phát hiện kháng thể đặc hiệu tác nhân gây bệnh trong huyết thanh bệnh nhân. Các tác nhân *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* và *L. pneumophila*, tuy thử nghiệm miễn dịch phát hiện kháng thể đặc hiệu bằng kỹ thuật ELISA là dễ dàng áp dụng nhưng vẫn đề khó khăn nhất mà phòng thí nghiệm cũng như các nhà lâm sàng gặp phải chính là vấn đề biện luận được kết quả để có thể có được chẩn đoán xác định tác nhân gây bệnh. Nếu dựa vào động học xuất hiện kháng thể trên huyết thanh kép (lấy hai lần cách nhau 2 tuần) thì kết quả ELISA sẽ không hữu dụng vì ít có bệnh nhân nào có thể lấy được máu hai lần. Nếu dựa vào hiệu giá IgM đặc hiệu thì sẽ dễ cho kết quả không chính xác một khi chúng ta sử dụng bộ kit ELISA không chuẩn, không chất lượng. Kinh nghiệm của chúng tôi trong nghiên cứu với ANSORP cho thấy đối với tác nhân *L. pneumophila* thì xét nghiệm phát hiện kháng nguyên hòa tan trong nước tiểu bệnh nhân bằng kit sắc ký miễn dịch của Binax Now là tốt nhất, đối với tác nhân *C. pneumoniae* thì sử dụng kit ELISA của Thermo-labsystem còn *M. pneumoniae* thì sử dụng kit ELISA của Biorad là tốt nhất vì độ đặc hiệu cũng như độ nhạy cảm cao trên 96%. Giải pháp nhuộm kháng thể huỳnh quang trực tiếp để phát hiện các tác nhân vi khuẩn không điển hình trong các phết đàm cũng được một số phòng thí nghiệm áp dụng, tuy nhiên giải pháp này đòi hỏi phòng thí nghiệm phải có kính hiển vi huỳnh quang, và kết quả có độ nhạy không cao, cũng như đòi hỏi người đọc kết quả phải có kinh nghiệm vì có thể sai lầm do nhận định chủ quan. Ngày nay, giải pháp PCR để phát hiện các tác nhân vi khuẩn không điển hình trong các mẫu đàm cũng đã được nhiều nhà nghiên cứu phổ biến và hy vọng đây là một giải pháp hữu dụng nhất vì độ nhạy cao cũng như kết quả kịp thời đến tay lâm sàng. Phòng thí nghiệm của chúng tôi hiện nay đã triển khai khá thành công được các bộ xét nghiệm real-time PCR phát hiện được trực tiếp các tác nhân vi khuẩn không điển hình nêu trên trong các mẫu đàm hay các mẫu thử chứa đàm theo quy trình chuẩn hiện đang được áp dụng tại Đơn Vị Nghiên Cứu Lâm Sàng của Đại Học Oxford tại Bệnh Viện Nhiệt Đới. Chúng tôi đánh giá đây là giải pháp hữu dụng lâm sàng nhất để chẩn đoán phát hiện tác nhân vi khuẩn không điển hình gây nhiễm khuẩn

hồ hấp dưới. Về vấn đề đề kháng các kháng sinh, do cấu trúc vách không hoàn chỉnh nên các kháng sinh thuộc họ β -lactam có cơ chế tác động ức chế sự tổng hợp vách tế bào vi khuẩn sẽ không có tác dụng lên các tác nhân vi khuẩn không điển hình. Đây chính là sự đề kháng tự nhiên của các tác nhân vi khuẩn này. Tuy nhiên các kháng sinh macrolide và fluoroquinolone là các kháng sinh rất hiệu quả để điều trị các tác nhân vi khuẩn không điển hình và hiện nay cũng chưa có ghi nhận rõ ràng về sự đề kháng. Chính vì vậy đây là các nhóm kháng sinh đầu tay để các nhà lâm sàng sử dụng trong các trường hợp nhiễm khuẩn hô hấp dưới đã xác định hay chưa thể loại trừ tác nhân vi khuẩn không điển hình mà không cần thiết phải có xét nghiệm nhạy cảm kháng sinh.

ĐỀ KHÁNG CÁC KHÁNG SINH TRONG NIỄM KHUẨN MẮC PHẢI BỆNH VIỆN:

Ngoài cộng đồng thì như vậy, trong bệnh viện thì các bác sĩ gặp phải vấn đề đề kháng các kháng sinh nặng nề hơn gây ra bởi các vi khuẩn nhiễm khuẩn mắc phải bệnh viện và nhiễm khuẩn trong chăm sóc y tế.

Tác nhân vi khuẩn thường gặp trong các nhiễm khuẩn mắc phải bệnh viện và cả trên các bệnh nhân nhiễm khuẩn nằm tại bệnh viện là các vi khuẩn thuộc nhóm ESKAPE có tình trạng và khuynh hướng đa kháng (MDR = Multi Drug Resistance) tức là kháng với ít nhất hai loại kháng sinh, kháng diện rộng (XDR = Extended Drug Resistance) tức là chỉ còn nhạy với một loại kháng sinh và kháng toàn bộ (PDR = Pan Drug Resistance) tức là không còn kháng sinh nào nhạy cảm, đó là: *Enterococcus faecium* kháng vancomycin, *S. aureus* kháng methicillin, *K. pneumoniae* và *Enterobacter spp* tiết ESBL/KPC/AmpC, *Acinetobacter baumannii* và *Pseudomonas aeruginosa* đa kháng. Tại Việt Nam, các nghiên cứu gần đây đã cho thấy có các tình trạng đề kháng các kháng sinh trên các vi khuẩn này mà chúng ta phải quan tâm đối phó. Đó là:

1- Đối phó với các vi khuẩn Enterobacteriaceae tiết ESBL: Hiện nay các nhà y học trên thế giới phải đối phó các vi khuẩn Enterobacteriaceae như *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter* và *Proteus* tiết enzyme β -lactamase phổ rộng (ESBL) là một thể hệ enzyme β -lactamase mạnh nhất đề kháng được tất cả các thể hệ cephalosporin kể cả thể hệ 3 và 4.¹⁹⁻²¹ Tại Việt

Nam, đã có nhiều công trình nghiên cứu cho thấy tỷ lệ khá cao các vi khuẩn *E. coli*, *K. pneumoniae* và *Enterobacter* trang bị được ESBL.²²⁻²⁵ Nghiên cứu SMART tại Việt Nam thực hiện trên các vi khuẩn *E. coli* và *K. pneumoniae* phân lập từ nhiễm khuẩn ổ bụng và nhiễm khuẩn đường tiết niệu năm 2011²⁶ cho thấy tỷ lệ tiết ESBL theo thứ tự là 54% và 37%. Công trình nghiên cứu tổng kết tình hình đề kháng các kháng sinh ghi nhận từ 15 bệnh viện tại Việt Nam²⁷ (GARP-VN) cho thấy tỷ lệ vi khuẩn *E. coli* và *K. pneumoniae* tiết ESBL là rất đáng báo động tại nhiều bệnh viện như Chợ Rẫy (49% và 58%), Việt Đức (57% và 49%), Nhiệt Đới Quốc Gia (55% và 73%), Bình Định (36% và 54%). Một nghiên cứu đa trung tâm tìm hiểu tình hình đề kháng các kháng sinh trên các trực khuẩn Gram [-] gây nhiễm khuẩn mắc phải bệnh viện được công bố năm 2009²⁸ đã cho thấy một tỷ lệ rất đáng báo động vi khuẩn *E. coli* (64%), *K. pneumoniae* (66%) và *Enterobacter* (46%) tiết ESBL. Nghiên cứu đa trung tâm này cũng thống nhất với các nghiên cứu của SMART^{19-21,26} cho thấy các vi khuẩn *E. coli*, *K. pneumoniae* và *Enterobacter* một khi đã tiết được ESBL thì sẽ không chỉ đề kháng được với các kháng sinh thông thường hay các kháng sinh cephalosporin tất cả các thế hệ mà còn có tỷ lệ cao kháng được các aminoglycoside và các fluoroquinolone nữa. Kháng sinh hữu hiệu dành cho điều trị vi khuẩn ESBL là carbapenem, tuy nhiên cứu cánh này hiện nay đang bị đe dọa do vi khuẩn *E. coli* và *K. pneumoniae* có khả năng tiết được các enzyme carbapenemase phá hủy carbapenem và nguồn gốc là trên plasmid hay trên các transposon (gen nhảy được), đó là *blaKPC* và *NDM1* hiện đang rất phổ biến tại Nam Á (Ấn Độ và Pakistan), châu Âu, và châu Mỹ. Nguy cơ này cũng đã xuất hiện tại Việt Nam qua phát hiện của chúng tôi trên 8/10 chủng *K. pneumoniae* kháng imipenem phân lập được từ một bệnh viện ở miền Bắc Việt Nam, hay gần đây nhất tại BV. Nguyễn Tri Phương.

2- Đối phó với *P. aeruginosa* và *A. baumannii* kháng diện rộng (XDR): Ngoài vấn đề phải đối phó với các trực khuẩn đường ruột sinh ESBL đã trở nên bất trị với các cephalosporin thế hệ 3 và 4, các nhà y học trên thế giới hiện nay còn phải đối phó với một tình trạng đề kháng diện rộng (XDR) kể cả imipenem, trên các trực khuẩn Gram [-] không lên men như *P. aeruginosa* và *Acinetobacter* vì các trực

khuẩn này có khả năng trang bị rất nhiều cơ chế đề kháng, và kiểu hình đề kháng đa kháng sinh có thể được chọn lọc và tích hợp với nhau rất dễ dàng trong quá trình điều trị kháng sinh, kể cả dùng các carbapenems mạnh như imipenem và meropenem.²⁹⁻³³ Tình hình đề kháng diện rộng các kháng sinh của *P. aeruginosa* và *A. baumannii* cũng được ghi nhận trong một số nghiên cứu tại Việt Nam.^{34,35} Tổng kết của GARP-VN²⁷ cho thấy tỷ lệ *P. aeruginosa* và *A. baumannii* phân lập được từ 15 bệnh viện tại Việt Nam đề kháng được imipenem là trong khoảng 20 - 30%. Một nghiên cứu đa trung tâm thực hiện vào năm 2009-2010 trên 493 chủng *P. aeruginosa* và 184 chủng *A. baumannii* phân lập từ 16 bệnh viện tại Việt Nam²⁸ cho thấy tỷ lệ kháng imipenem là 21% và 51%.

3- Đối phó với *S. aureus* kháng methicillin và có MIC của vancomycin vượt quá 1,5µg/ml gây thất bại điều trị vancomycin: Đứng trước tình hình *S. aureus* kháng với penicillin do gần 100% có khả năng tiết được enzyme penicillinase phá hủy được penicillin, các nhà lâm sàng phải chỉ định penicillin M để điều trị các nhiễm khuẩn do *S. aureus*. Tuy nhiên hiện nay các bác sĩ điều trị phải đối phó với thách thức là tác nhân *S. aureus* kháng được penicillin M (MRSA) với tỷ lệ ngày càng gia tăng. Tại Việt Nam, một nghiên cứu đa trung tâm thực hiện năm 2005³⁶ trên 235 chủng *S. aureus* phân lập được từ các trường hợp lâm sàng nhiễm khuẩn do *S. aureus* cho thấy tỷ lệ MRSA là 47%. Tổng kết tại Bệnh Viện Chợ Rẫy và Bạch Mai³⁷ cũng cho thấy tỷ lệ MRSA là 57% và 43%. Tổng kết của GARP-VN²⁷ cho thấy tỷ lệ MRSA ghi nhận từ 15 bệnh viện tại VN vào năm 2008 là từ 30% đến 64%. Bệnh viện Thống Nhất TP. HCM từ năm 2005 đến 2007 đã ghi nhận có đến 79% *S. saprophyticus* và 40% *S. aureus* phân lập từ nhiễm khuẩn đường tiết niệu kháng methicillin. Chỉ định kháng sinh dành cho MRSA là vancomycin, tuy nhiên hiện nay chỉ định này đang phải đối diện với một thách thức mới, không phải là do xuất hiện đề kháng vancomycin mà là do MIC của vancomycin đối với *S. aureus* bị tăng vượt quá 1,5µg/ml gây thất bại điều trị vancomycin trên lâm sàng. Thách thức này hiện nay đã được ghi nhận tại bệnh viện Bạch Mai và bệnh viện Chợ Rẫy với ghi nhận 46% các chủng MRSA có MIC của vancomycin $\geq 2\mu\text{g/ml}$ và 93% có MIC $\geq 1,5\mu\text{g/ml}$.³⁷

4- Đối phó với enterococci kháng vancomycin (VRE): Enterococci kháng vancomycin được ghi nhận lần đầu tiên tại Âu Châu vào năm 1988 và sau đó lan tràn khắp nơi trên thế giới. Không chỉ tại các nhiễm khuẩn mắc phải bệnh viện, VRE còn là thách thức trong các nhiễm trùng tại các trung tâm chăm sóc y tế như ghi nhận của CDC là có đến 4% gây ra do VRE.³⁸ Nguồn gốc lây nhiễm VRE là tình trạng người lành mang VRE (từ tiếp xúc với người bệnh, và trong cộng đồng là từ các trại chăn nuôi gia súc/gia cầm). Việt Nam chưa có các báo cáo quốc gia về tình trạng VRE, nhưng chúng ta phải cảnh giác về nguy cơ này vì nhiễm trùng gây ra do VRE thường đi đôi với gia tăng chi phí điều trị cũng như tử vong cao. Nguồn gốc gen của VRE là do vi khuẩn có các gen *VanA-B-C-D-E* và *F* trong đó gen *VanA-B* và *C* là có tầm quan trọng nhất về lâm sàng. Gen kháng vancomycin của enterococci là trên plasmid và transposon do vậy lây lan cao.³⁹ Vi khuẩn mang *VanA* thì kháng cả vancomycin lẫn teicoplanin, trong khi mang *VanB* hay *VanC* thì không kháng teicoplanin, nhưng may mắn là *VanA* ít gặp nhất do vậy kháng sinh dùng cho điều trị VRE là teicoplanin hay linezolid. Cơ chế đề kháng là vi khuẩn thay đổi nối D Alanine-D Alanine thành D Alanine-D lactate không cho vancomycin bám vào để ngăn cản sự thành lập lưới peptidoglycan.

NGUYÊN NHÂN CỦA TÌNH TRẠNG VI KHUẨN ĐỀ KHÁNG CÁC KHÁNG SINH HIỆN NAY:

Nguyên nhân của tình trạng đề kháng các kháng sinh của vi khuẩn ngày càng phổ biến chính là do chúng ta đã không biết sử dụng kháng sinh một cách hợp lý. Liên Hiệp Quốc vào năm 1998 đã tổng kết cho thấy tỷ lệ 45% sử dụng kháng sinh không hợp lý trong bệnh viện, 50% trong cộng đồng, và đến 80% trong chăn nuôi. Sử dụng kháng sinh không hợp lý đã tạo ra sự tổn hại phụ cận (collateral damage) tức là tạo ra các vi khuẩn đề kháng được kháng sinh do cơ chế chọn lọc. Chúng ta phát minh ra các kháng sinh, rồi cũng chính chúng ta dạy cho vi khuẩn cách đề kháng các kháng sinh mà chúng ta có. Lỗi này là của loài người chúng ta mà trong đó các bác sĩ điều trị cũng phải gánh lấy một phần trách nhiệm. Chính vì vậy để có thể ngăn chặn hay chí ít làm chậm lại được quá trình xuất hiện thêm các vi khuẩn đề kháng, các bác sĩ phải luôn sử dụng kháng sinh điều trị

một cách hợp lý. Để sử dụng hợp lý kháng sinh trong chăm sóc bước đầu, chúng tôi xin đưa ra đây các nguyên tắc dành cho điều trị kháng sinh tại cộng đồng và cho bệnh nhân nhập viện.

GIẢI PHÁP SỬ DỤNG KHÁNG SINH HỢP LÝ TRONG NHIỆM KHUẨN MẮC PHẢI CỘNG ĐỒNG:

Có 6 nguyên tắc cơ bản gọi là **TOMRUI** để giúp bác sĩ có thể sử dụng kháng sinh hợp lý trong cộng đồng, đó là:

1- Chỉ sử dụng kháng sinh trên bệnh nhân có chẩn đoán nhiễm trùng (Treatment infection only), có nghĩa là bác sĩ phải nhận dạng được các trường hợp sốt siêu vi như cảm thông thường, viêm phế quản cấp, viêm họng siêu vi... để tránh sử dụng kháng sinh trên các trường hợp này.

2- Phải tối ưu hoá chẩn đoán (Optimizing the clinical diagnosis) để chọn được kháng sinh phù hợp, tránh sử dụng các kháng sinh mạnh trên các trường hợp nhiễm trùng nhẹ. Trong nguyên tắc này, việc phân tầng bệnh nhân khi chẩn đoán là rất quan trọng vì với các bệnh nhân nghi nhiễm khuẩn mắc phải cộng đồng thì nguy cơ đôi phó với các vi khuẩn đa kháng như MRSA, ESBL... ít hơn là đối với các bệnh nhân trong nhóm nhiễm khuẩn do chăm sóc y tế, hay trong nhóm nhiễm khuẩn mắc phải bệnh viện với nguy cơ ci khuẩn ESKAPE.

3- Phải tối đa khả năng loại trừ vi khuẩn của kháng sinh (Maximizing the bacterial eradication of the antibiotic), muốn vậy bác sĩ điều trị phải đánh giá hiệu quả của kháng sinh qua theo dõi diễn tiến bệnh, nếu sau 3 ngày mà có cải thiện lâm sàng thì chắc chắn là kháng sinh đạt hiệu quả loại trừ vi khuẩn, còn không cải thiện lâm sàng thì phải cân nhắc xem có nên thay đổi kháng sinh hay cách sử dụng.

4- Nhận dạng được tình trạng đề kháng các kháng sinh tại địa phương hay khu vực (Recognizing the antibiotic resistant data) để tránh sử dụng các kháng sinh mà vi khuẩn đề kháng, muốn vậy thì phải có được các dữ liệu tình hình đề kháng của các vi khuẩn phân lập được tại chỗ hay khu vực.

5- Sử dụng kháng sinh theo đúng pK/pD (Utilize the pK/pD in the antibiotic treatment) bằng cách dùng đúng liều lượng và công thức để nồng độ kháng sinh hữu dụng (điểm gãy pK/pD) trong bệnh nhân luôn đạt được hiệu quả loại trừ vi khuẩn.

6- Cân nhắc giữa hiệu quả và kinh tế (Intergrate the cost benefit) mà trong đó phải ưu tiên hiệu quả vì nếu không thì cái mất lớn nhất sẽ là tính mạng bệnh nhân.

GIẢI PHÁP SỬ DỤNG KHÁNG SINH HỢP LÝ TRONG NHIỆM KHUẨN MẮC PHẢI BỆNH VIỆN:

Đối với các bệnh nhân nhập viện tại bệnh viện thì các nguyên tắc sau đây nên được bác sĩ tuân thủ, đó là:

1- Chỉ cho chỉ định kháng sinh điều trị trên bệnh nhân khi có các bằng chứng lâm sàng hay cận lâm sàng chứng minh bệnh nhân bị nhiễm trùng, muốn vậy phải tận dụng các xét nghiệm như công thức bạch cầu, CRP, procalcitonin... để có được các bằng chứng cận lâm sàng là bệnh nhân đang nhiễm trùng.

2- Trước khi cho chỉ định kháng sinh điều trị phải luôn lấy bệnh phẩm gửi làm xét nghiệm vi sinh, (phải lấy **đúng** bệnh phẩm – **đúng** phương pháp – **đúng** vật liệu để lấy bệnh phẩm – bảo quản **đúng** điều kiện nếu chưa làm được xét nghiệm ngay – và chuyển chờ **đúng** điều kiện đến phòng thí nghiệm) vì có làm như vậy thì mới có cơ sở để bác sĩ điều trị điều chỉnh được kháng sinh điều trị bước đầu trên bệnh nhân.

3- Trên nhiễm trùng nguy hiểm tính mạng thì khi chọn lựa kháng sinh điều trị bước đầu phải chọn kháng sinh hay phác đồ kháng sinh đủ mạnh và đủ rộng để bao phủ được các tác nhân gây bệnh có thể hiện diện trên bệnh nhân và sau đó, khi có kết quả vi sinh thì có thể điều chỉnh bằng kháng sinh phổ hẹp hơn (đây chính là liệu pháp xuống thang).

4- Đối với các nhiễm trùng chưa nguy hiểm tính mạng thì việc chọn kháng sinh bước đầu phải dựa trên cân nhắc về hướng chẩn đoán vi khuẩn gây bệnh có thể hiện diện trên bệnh nhân là vi khuẩn gì để chọn kháng sinh có phổ kháng khuẩn phù hợp cho tác nhân và đặc điểm dược động phù hợp cho vị trí nhiễm trùng (gọi là liệu pháp kinh nghiệm), trong nguyên tắc này thì việc phân tầng bệnh nhân để biết thuộc nhóm nguy cơ gì là rất quan trọng, sau đó có thể điều chỉnh khi đã có kết quả vi sinh.

5- Khi sử dụng kháng sinh thì nên vận dụng tiếp cận MIC và pK/pD để có được hiệu quả loại trừ tối đa vi khuẩn gây bệnh và giảm thiểu được sự xuất hiện các đề kháng.

6- Khi đọc và phân tích kết quả kháng sinh đồ thì phải biết các đề kháng nào cần quan tâm và kháng sinh nào cần phải lưu ý để xem vi khuẩn có đề kháng hay không, từ đó mới có thể lựa chọn và điều chỉnh được kháng sinh bước đầu.

7- Trừ các trường hợp đặc biệt đòi hỏi phải duy trì điều trị kháng sinh dài ngày, trong đa số các trường hợp thì nguyên tắc liều cao và ngắn ngày là nên được tuân thủ.

8- Phải nhận dạng được các nhiễm trùng và/hay các tác nhân vi khuẩn gây nhiễm trùng đòi hỏi phải dùng phối hợp kháng sinh để có được tối đa hiệu quả loại trừ vi khuẩn và tránh nguy cơ xuất hiện đề kháng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Austrian R. (1981). Pneumococcus: the first one hundred years. *Rev Infect Dis.* 3: 183-189.
2. Fang G.; Fine M.; Orloff J.; (1990). New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. *Medicine.* 69:307-316.
3. Musher DM. (1992). Infections caused by Streptococcus pneumoniae: clinical spectrum, pathogenesis, immunity, and treatment. *Clin. Infect. Dis.* 14: 801-9.
4. Zeckel ML.; Jacobson JD.; Guerra FJ.; Therasse DG.; Farlow D. (1992). Loracarbef (LY163892) versus amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clin. Ther.* 14: 214-229.
5. Jae-Hoon Song and ANSORP members. (1999). Spread of Drug-Resistant Streptococcus pneumoniae in Asian Countries: Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP) Study. *Clinical Infectious Diseases.* 28:1206-11.
6. Jae-Hoon Song and ANSORP members. (2004). High Prevalence of Antimicrobial Resistance among Clinical Streptococcus pneumoniae Isolates in Asia (an ANSORP Study). *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 48(6): 2101-2107.
7. Jae-Hoon Song and ANSORP members. (2004). Macrolide resistance and genotypic characterization of Streptococcus pneumoniae in Asian countries: a study of the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 53: 457-463.
8. Jae-Hoon Song and ANSORP members. (2001). Carriage of Antibiotic-Resistant Pneumococci among Asian Children: A Multinational Surveillance by the Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens (ANSORP). *Clinical Infectious Diseases.* 32: 1463-9.
9. Van P.H. et al. (2007). The multicenter study in Vietnam on the antibiotic resistance S. pneumoniae – The results from 204 clinical isolates. *Hochiminh City Medicine.* 11(S3): 67-77.
10. Van P.H. và cộng sự. (2012). Tình hình đề kháng các kháng sinh của S. pneumoniae và H. influenzae phân lập từ nhiễm khuẩn hô hấp cấp - Kết quả nghiên cứu đa trung tâm thực hiện tại Việt Nam (SOAR) 2010 – 2011. *Tạp Chí Y Học Thực Hành.* 12(855).
11. Gunn BA.; Woodall JB.; Jones JF.; Thomsberry C. (1974). Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. *Lancet.* 11:845.
12. Khan W.; Ross S.; Rodriguez W.; Conroni G.; Saz AR. (1974). *Haemophilus influenzae* type b resistant to ampicillin. *JAMA.* 229:298.
13. Thomas WJ.; McReynolds JW.; Mock CR.; Bailey DW. (1974). Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae*. *Lancet.* 1:313.
14. Tomeh M.; Starr SE.; McGowan JE.; Terry PM.; Nahmias AJ. (1974). Ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* type b infection. *JAMA.* 229:295-297.
15. Critchley et al. (2002). Antimicrobial Resistance among Respiratory Pathogens Collected in Thailand during 1999-2000. *J. Chemother.* 14:147-154.
16. Rohani et al. (1999). Antimicrobial Resistance among Respiratory Pathogens Collected in Malaysia. *Int. Med. Res. J.* 3:57.
17. CLSI. (2009). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Nineteenth Informational Supplement.

18. CLSI. (2012). Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Twenty Second Information Supplement; M100-S22. Vol32 N3.
19. Hsueh Po-Ren; Peter Michael Hawkey. (2007). Consensus statement on antimicrobial therapy of intra-abdominal infections in Asia. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 30: 129-133.
20. Hsueh Po-Ren; Theresa A. Snyder; et al. (2006). In vitro susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections in the Asia-Pacific region: 2004 results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). *International Journal of Antimicrobial Agents.* 28: 238-243.
21. Pfaller MA.; Jones RN. (1997). A review of the in vitro activity of meropenem and comparative antimicrobial agents tested against 30,254 aerobic and anaerobic pathogens isolated world wide. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 28(4):157-63.
22. Binh PT., Văn PH. (2007). Nghiên cứu phát triển hệ thống phát hiện ESBL bằng cách kết hợp phương pháp đĩa đôi và phương pháp đĩa kết hợp. *Y Học TP. Hồ Chí Minh.* 11(S3): 146-150.
23. Bộ Y Tế - Vụ Điều Trị. (2005). Hội Nghị tổng kết hoạt động Hội Đồng Thuốc và Điều Trị năm 2005. Hà Nội 4-2004.
24. Nga C.T, Mịch H.D. (2007). Tỷ lệ sinh Beta Lactamase phổ rộng ESBL ở các chủng *Klebsiella*, *E. Coli* và *Enterobacter* phân lập tại Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng từ 1-7-2005 đến 31-6-2006. *Tạp Chí Y Học Việt Nam.* Số 11 kỳ 1.
25. Xuân N.T.Y.; Châu N.V.V.; Hùng N.T. (2005). Tình hình kháng kháng sinh của vi khuẩn gram âm sinh enzyme β -lactamases phổ mở rộng gây nhiễm khuẩn mắt phải bệnh viện tại bệnh viện bệnh nhiệt đới từ tháng 5/2002-2/2004. *Y Học TP. Hồ Chí Minh.* 9(S1): 172 – 177.
26. SMART-VN 2011.
27. Bộ Y Tế và GARP –VN (2009). Báo cáo sử dụng kháng sinh và kháng kháng sinh tại 15 bệnh viện Việt Nam năm 2008-2009.
28. Van PH. và CS. (2010). Nghiên cứu đa trung tâm về tình hình đề kháng imipenem và meropenem của trực khuẩn gram [-] dễ mọc – kết quả trên 16 bệnh viện tại Việt Nam. *Y Học TP. Hồ Chí Minh.* 14(S2): 280-6.
29. Corbella X.; Montero A.; Pujol M.; et al. (2000). Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J. Clin. Microbiol.* 38: 4086-95.
30. Defez C.; Fabbro-Peray P.; Bouziges N.; et al. (2004). Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infection. *J. Hosp. Infect.* 57: 209-16.
31. Lee SO.; Kim NJ.; Choi SH. et al. (2004). Risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a case-control study. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48: 224-8.
32. Mar Tomas M.; Cartelle M.; Pertega S.; et al. (2005). Hospital outbreak caused by a carbapenem-resistant strain of *Acinetobacter baumannii*: patient prognosis and risk-factors for colonisation and infection. *Clin. Microbiol. Infect.* 11: 540-6.
33. National Nosocomial Infections Surveillance (2004). System report, data summary from January 1992 through June. *Am. J. Infect. Control.* 32: 470-85.
34. Tuyến HK., Cương VK., Hương ĐM. (2005). Tình hình kháng kháng sinh của vi khuẩn gây bệnh phân lập tại bệnh viện Thống Nhất. *Hội Nghị Khoa Học BV. Thống Nhất.*
35. Van P H.; Binh PT.; Anh LTK.; Hai VTC. (2009). Nghiên Cứu Đa Trung Tâm Khảo Sát Tình Hình Đề Kháng Các Kháng Sinh Của Các Trực Khuẩn Gram (-) Dễ Mọc Gây Nhiễm khuẩn mắt phải bệnh viện Phân Lập Từ 1/2007 đến 5/2008. *Y Học TP. Hồ Chí Minh.* 13(S2).
36. Văn PH. Et al. (2005). Surveillance on the in-vitro antibiotic resistance of Staphylococcus aureus and the effectivity of Linezolid – Results from the multicenter study on 235 isolates. *Y Học Thực Hành.* 513: 244-248.
37. Nga Tran Thi Thanh và CS. (2009). Kết quả khảo sát nồng độ tối thiểu của vancomycin trên 100 chủng S. aureus phân lập tại BV. Chợ Rẫy. *Tạp Chí Y Học TP. HCM.* 13(S1): 295-299.
38. Hidron AI.; Edwards JR.; Patel J. et al. (2008). NHSN annual update: antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: annual summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2006-2007. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 29(11): 996-1011.
39. Leclercq R.; Derlot E.; Duval J.; Courvalin P. (1988). Plasmid-mediated resistance to vancomycin and teicoplanin in *Enterococcus faecium*. *N. Engl. J. Med.* 319(3): 157-61.