

KHẢO SÁT ĐẶC ĐIỂM KHÁNG THUỐC CỦA *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* VÀ *ACINETOBACTER BAUMANNII* GÂY VIÊM PHỔI BỆNH VIỆN

Trần Văn Ngọc* Phạm Thị Ngọc Thảo** Trần Thị Thanh Nga***

TÓM TẮT:

Đại cương: Đề kháng kháng sinh trong viêm phổi, đặc biệt viêm phổi bệnh viện (VPBV) và viêm phổi thở máy (VPTM) đang gia tăng nhanh chóng làm tăng tỉ lệ tử vong và thời gian nằm viện cũng như tăng giá thành điều trị, đặc biệt trên các tác nhân gram âm không lên men *P. aeruginosa* và *A. baumannii*.

Mục tiêu: Xác định đặc điểm đề kháng của *A. baumannii* và *P. aeruginosa* gây VPBV và VPTM tại BV Chợ Rẫy.

Phương pháp: Nghiên cứu tiến cứu cắt ngang mô tả, được tiến hành từ 12/2013-12/2014, bệnh nhân (BN) được chẩn đoán VPBV-VPTM sẽ được lấy đàm cấy định lượng và xác định tỉ lệ đề kháng các kháng sinh sử dụng nhóm carbapenem (imipenem và meropenem), nhóm fluoroquinolone (levofloxacin và ciprofloxacin) và betalactam ± ức chế betalactamase (ceftazidim, piperacillin /tazobactam và cefoperazone/sulbactam) bằng phương pháp đo MIC90, sử dụng que E test trên 100 chủng vi khuẩn *P. aeruginosa* và *A. baumannii*. Kết quả được so sánh với điểm cắt MIC90 của các kháng sinh theo chuẩn CLSI 2013.

Kết quả: *Acinetobacter baumannii* đề kháng cao nhất với imipenem (100%) và meropenem (98%), nhóm fluoroquinolone (levofloxacin 98% và ciprofloxacin 100%) và betalactam ± ức chế betalactamase (ceftazidim 98%, piperacillin/ tazobactam 100% và cefoperazone/sulbactam 86%)

P. aeruginosa cũng có tỉ lệ đề kháng cao với nhóm carbapenem (imipenem 72 % và meropenem 74%), nhóm fluoroquinolone (levofloxacin 50 % và ciprofloxacin 50%) và betalactam ± ức chế betalactamase (ceftazidim 46 %, piperacillin/tazobactam 20% và cefoperazone/sulbactam 72%).

Kết luận: Tại bệnh viện Chợ Rẫy, những vi khuẩn gram âm không lên men *P. aeruginosa* và *A. baumannii* gây viêm phổi bệnh viện và viêm phổi thở máy có tỉ lệ kháng rất cao với imipenem và meropenem trong đa số trường hợp, đặc biệt *A. baumannii*, là một trong những tác nhân không lên men, kháng rất cao với tất cả kháng sinh được thử nghiệm.

ABSTRACT:

ANTIMICROBIAL RESISTANT CHARACTERISTIC OF *P. AERUGINOSA* AND *A. BAUMANNII* CAUSING HOSPITAL ACQUIRED PNEUMONIA.

Background: Antimicrobial resistance in hospital-acquired pneumonia (HAP) and ventilator-associated pneumonia (VAP) is rising rapidly, with increased morbidity and mortality and higher healthcare costs, especially non-fermenting Gram-negative bacteria such as *P. aeruginosa* and *A. baumannii*

Objectives: To determine antimicrobial resistant characteristics of *A. baumannii* and *P. aeruginosa* causing HAP or VAP in Cho Ray hospital.

Methods: the study was designed as a prospective, cross-sectional study, and it was conducted from 12/2013 to 12/2014 at Cho Rẫy hospital. Sputum samples collected from HAP-VAP patients were quantitative cultured and evaluated the resistant rates to antibiotics such as carbapenem, fluoroquinolones and betalactam ± betalactamase inhibitors (ceftazidim, piperacillin /tazobactam and cefoperazone /sulbactam) by measuring MIC90 (including 50 isolates each of *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa*) at Cho Ray hospital. MIC90 breakpoints of CLSI 2013 were used as the referential indices.

Results: *Acinetobacter baumannii* isolates had high resistant to all antibiotics used in treating HAP-VAP such as imipenem (100%) and meropenem (98%), fluoroquinolones (levofloxacin 98% và ciprofloxacin 100%) và betalactam ± betalactamase inhibitors (ceftazidim 98%, piperacillin/tazobactam 100% and cefoperazone/sulbactam 86%). It was the bacteria with the highest antimicrobial resistant rates.

Pseudomonas aeruginosa also had the increase resistant rates to imipenem (72%) and meropenem (74%), fluoroquinolones (levofloxacin 50 % và ciprofloxacin 50%) và betalactam ± betalactamase inhibitors (ceftazidim 46 %, piperacillin/tazobactam 20% and cefoperazone/sulbactam 72%).

Conclusion: At Cho Ray hospital, the gram negative bacteria such as *A. baumannii* and *P. aeruginosa* causing HAP/VAP had extremely high antimicrobial resistant rates to imipenem and meropenem in most of cases, especially *A. baumannii*, it is one of the non-fermenting Gram-negative that had resistant rate to all antibiotics tested.

*PGS. TS. Chủ tịch Hội Hồ hấp TPHCM, Phó chủ tịch Hội Lao và Bệnh phổi VN, Trưởng Khoa Hồ hấp BVCR. ĐT: 0903742939, email: tranvanngocdhyd@yahoo.com

**TS. BS. CN BM Hồi sức cấp cứu – ĐHYD TPHCM

***BS CKII. Nguyễn TK Vi sinh BV Chợ Rẫy

I. ĐẶT VẤN ĐỀ VÀ MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU:

Viêm phổi mắc phải trong bệnh viện (VPBV), Viêm phổi liên quan thở máy (VPTM) do vi khuẩn kháng thuốc ngày càng gia tăng nhanh chóng gây khó khăn trong điều trị kháng sinh ban đầu làm tăng tỉ lệ tử vong, kéo dài thời gian nằm viện và tăng chi phí điều trị.¹

Đề kháng kháng sinh, đặc biệt là vi khuẩn gây viêm phổi bệnh viện ngày càng gia tăng nhanh chóng tại các BV trong cả nước gây khó khăn trong chọn lựa kháng sinh ban đầu đặc biệt do những tác nhân gram âm không lên men như *A.baumannii* và *P. aeruginosa*. Nhận biết tỉ lệ đề kháng kháng sinh của các chủng vi khuẩn này thường xuyên hằng năm cũng như xu hướng đề kháng của chúng là rất quan trọng, giúp cho bác sỹ lâm sàng có cái nhìn toàn cảnh về bức tranh đề kháng tại bệnh viện. Qua đó sẽ có hướng điều trị ban đầu thích hợp và giám sát đề kháng kháng sinh hiệu quả hơn trong tương lai.

Mục tiêu nghiên cứu:

- Xác định đặc điểm đề kháng của *A. baumannii* và *P. aeruginosa* gây VPBV, VPTM với các kháng sinh sử dụng thuộc nhóm carbapenem (imipenem và meropenem), nhóm fluoroquinolone (levoflo-xacin và ciprofloxacin) và betalactam ± ức chế betalactamase (ceftazidim, piperacillin/tazobactam và cefoperazone/sulbactam)

2. TỔNG QUAN TÀI LIỆU TRONG VÀ NGOÀI NƯỚC:

2.1. Tình hình đề kháng kháng sinh của vi khuẩn gây VPBV hiện nay:

Tại bệnh viện Chợ Rẫy, nghiên cứu trên 10.158 chủng vi khuẩn được phân lập trong hai năm 2009 và 2010 cho thấy *E. coli* đề kháng cao với ceftazidim 64,2%, ceftriaxone 66,2%, cefepim 61,1%, ciprofloxacin 73,9%, levofloxacin 57,5%, cefoperazone/sulbactam 57,5%. Những kháng sinh còn nhạy cao với *E. coli* là carbapenem (ertapenem, imipenem, meropenem) và piperacillin / tazobactam. *Klebsiella* spp cũng gây đề kháng cao với ceftazidim, ceftriaxone (50,2 và 49,9%), cefepim 31,3%, levofloxacin 43,4%. Vi khuẩn này còn nhạy cao với carbapenem và betalactam/ ức chế betalactamase như cefoperazone / sulbactam và piperacillin / tazobactam.²² Tình hình đề kháng tương tự cũng được ghi nhận qua nghiên cứu đa trung tâm của Phạm Hùng Vân, Nguyễn Thanh Bảo và cs.^{24,31,32}

Trong một thập niên, tốc độ sinh ESBL của các vi khuẩn gram âm tăng rất nhanh chóng và các kháng sinh cephalosporin thế hệ 3, 4, các

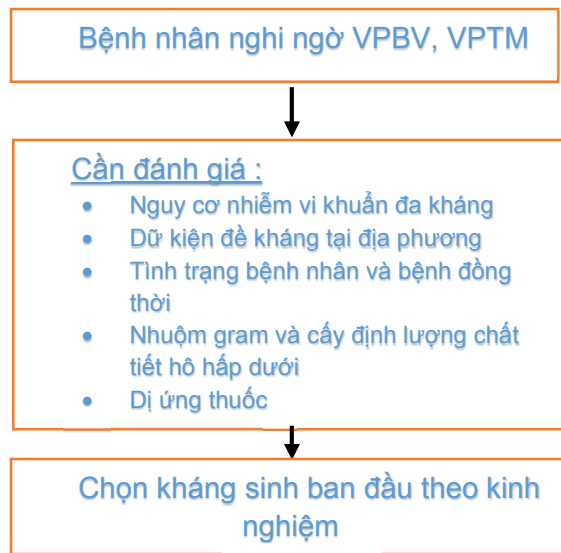
quinolones. Carbapenem là thuốc chọn lựa điều trị vi khuẩn sinh ESBL (Extended-Spectrum Beta-Lactamase) nên có hiện tượng các chủng đề kháng carbapenem do kết hợp nhiều cơ chế thay đổi tính thấm màng ngoài vi khuẩn và bơm ngược hay sản xuất carbapenemases (A, B, C, D) trong đó *K. pneumoniae* carbapenemases (KPC) là men có ý nghĩa lâm sàng và dịch tễ học nhất.^{27,31,32}

Đề kháng kháng sinh của *S. aureus* kháng methicillin (MRSA) hiện nay từ 70-80% gây kháng cao với betalactam bao gồm cephalosporin các thế hệ và carbapenem. Mặc dù nhạy cảm của MRSA với vancomycin còn rất cao trên khảo sát qua test nhạy cảm nhưng MIC của *S. aureus* đối với vancomycin gia tăng làm cho điều trị vancomycin trên lâm sàng đạt kết quả thấp và cần thay thế vancomycin bằng kháng sinh khác hiệu quả hơn.^{2,5,6,14,16,30} Tại Việt Nam, nghiên cứu trên 100 chủng *S. aureus* năm 2008, Trần Thị Thanh Nga nhận thấy 100% các chủng *S. aureus* có MIC $\geq 1,5$ mg/l và 51% có MIC ≥ 2 mg/l. Nghiên cứu này chưa đánh giá tương quan giữa MIC cao và kết quả điều trị vancomycin trên lâm sàng.²¹ Tuy nhiên tại VN chưa có nhiều nghiên cứu đo MIC của các vi khuẩn đối với các kháng sinh sử dụng trong lâm sàng mà chỉ dựa vào test nhạy cảm trên đĩa thạch không được chính xác nhất là những vi khuẩn sinh ESBL hay MRSA.

Tình hình đề kháng của các vi khuẩn không lên men như *A. baumannii* và *P. aeruginosa* được đánh giá là cực kỳ nghiêm trọng trên thế giới và Việt Nam, đặc biệt *A. baumannii*. Trong chương trình nghiên cứu đa trung tâm, đa quốc gia INICC trong đó có Việt Nam từ 2003-2008, *A. baumannii* kháng imipenem và meropenem là 55,1%, *P. aeruginosa* kháng với 2 kháng sinh này là 38,6%.³¹ Nhiều nghiên cứu trong nước cho thấy *P. aeruginosa* và đặc biệt *Acinetobacter baumannii* gây kháng cao với hầu hết kháng sinh kể cả kháng sinh nhóm carbapenem ngoại trừ colistin.^{10,18,20} *A. baumannii* là tác nhân thường gặp nhất trong viêm phổi thở máy (61%) và kháng cao với carbapenem (81-83%), cephalosporin thế hệ 3 và 4 (94%), cipro-floxacin (92%), piperacillin / tazobactam (89%); kháng mức độ trung bình với cefoperazone/ sulbactam (49%) và kháng thấp với colistin (2%).^{25,26}

2.2. Điều trị VPBV, VPTM và VPCSYT:

Vì tình hình đề kháng ngày càng gia tăng, nên đặt người thầy thuốc lâm sàng trước một thách thức rất lớn trong điều trị thành công VPBV, VPTM. Sự chọn lựa kháng sinh hiện nay rất khó khăn.



Lưu đồ 1: Định hướng tiếp cận điều trị ban đầu bệnh nhân VPBV, VPTM.

2.3. Điều trị VPBV- VPTM do A. baumannii và P. aeruginosa:

Acinetobacter baumannii:

Kháng với hầu hết kháng sinh ngoại trừ colistin. Nhiều nghiên cứu tiến hành trên bệnh nhân VPTM do A. baumannii, tỉ lệ kháng carbapenem là 60-80%, cefoperazone / sulbactam 35-45%, colistin 2%, cephalosporin thế hệ 3 và 4 90%, quinolones 60-80%.²¹⁻²⁶ Chế độ điều trị cần phối hợp colistin với sulbactam (ampicillin /sulperazone –sulbactam) hay carbapenem.

Một số thuốc có hiệu quả điều trị Acinetobacter: rifampicin, doxycyclin ...

Liều lượng: sulbactam từ 4-8 gram/ ngày; colistin 6-12 triệu UI/ ngày

Carbapenem như imipenem 2-3 g/ ngày, meropenem 3g/ngày, doripenem 1,5 g/ngày

Theo Peleg và cs, trong trường hợp vi khuẩn gram âm kháng carbapenem, sử dụng kháng sinh được khuyến cáo như sau:

- Colistin cho các chủng Enterobacteriaceae sinh carbapenemase.
- Ampicillin-sulbactam, tới 6 g sulbactam IV mỗi ngày.
- Tigecycline 100-mg IV liều tấn công, sau đó 50 mg IV q 12 h.
- Cần truyền carbapenem kéo dài để tối ưu hoá PK/PD và tăng hiệu quả điều trị
- Imipenem 1 g truyền tĩnh mạch kéo dài trong 3 giờ, mỗi 8 giờ
- Meropenem 1-2 g truyền tĩnh mạch kéo dài trong 3 giờ, mỗi 8 giờ
- Doripenem 500 mg- 1 g truyền kéo dài trong 4

giờ, mỗi 8 giờ

Plachouras và cs nghiên cứu động học colistin methanesulfonate 3 triệu đơn vị / 8 giờ (12,500 U = 1 mg of colistin methanesulfonate) trên nhóm bệnh nhân nặng. Kết quả cho thấy thời gian bán hủy là 14,4 giờ, Cmax 0.60 mg/l sau liều đầu và 2.3 mg/l trong giai đoạn ổn định.

Colistin Methane sulfonate và Colistin sau khi tiêm tĩnh mạch trên bệnh nhân nặng do nhiễm khuẩn Gram âm liều 3 triệu đơn vị truyền TM mỗi 8 giờ mới chỉ đạt nồng độ huyết thanh gần bằng đúng MIC của A. baumannii sau 48 giờ và truyền liều colistin 12 triệu đơn vị trong 2 giờ sẽ đạt nồng độ mong muốn trong 6 giờ. Tác giả cho rằng cần đánh giá lại liều lượng colistin để đạt hiệu quả điều trị tối ưu và hạn chế tác dụng phụ. Nhóm nghiên cứu gợi ý liều tấn công 9-12 triệu và duy trì 4.5 triệu mỗi 12 giờ.⁸

Pseudomonas aeruginosa:

Là vi khuẩn gây bệnh thường xuyên nhất trong môi trường bệnh viện và khả năng kháng thuốc cao với nhiều loại kháng sinh và có tỉ lệ tử vong cao. Trong công trình nghiên cứu về tỉ lệ tử vong của 314 bệnh nhân nhiễm trùng huyết do S. aureus hay P. aeruginosa, Osmon và cs nhận thấy tử vong do nhiễm trùng huyết do P. aeruginosa cao hơn S. aureus nhạy methicillin hay kháng methicillin mặc dù điều trị kháng sinh đầu đủ.⁷

Chưa có công trình nào so sánh hiệu quả của aminoglycoside với quinolones trong phối hợp với beta lactam trong điều trị nhiễm trùng do P. aeruginosa. Aminoglycoside phối hợp carbapenem không tốt hơn một mình carbapenem trong điều trị hay phát triển kháng thuốc trong khi điều trị.¹ Quinolone là thuốc thường hay dùng để thay thế aminoglycoside do thấm tốt vào đường hô hấp nhưng cũng chưa có nghiên cứu so sánh nào về hiệu quả phối hợp quinolone và betalactam với betalactam một mình.¹ Vậy việc sử dụng kết hợp quinolon nên dựa trên tình hình nhạy cảm của vi khuẩn tại chỗ với nhóm kháng sinh này.

3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU:

3.1. Đối tượng nghiên cứu:

Tất cả bệnh nhân VPBV, VPTM tuổi từ 16 trở lên và đồng ý tham gia nghiên cứu

Chúng tôi chọn mỗi nhóm 50 chủng A. baumannii, và 50 chủng P. aeruginosa.

3.2. Phương tiện nghiên cứu:

Dụng cụ: đĩa thạch và que Etest được sử dụng và bảo quản tại Khoa vi sinh bệnh viện Chợ Rẫy

Quy trình được tiến hành 3 bước:

- Cấy vi khuẩn lên đĩa thạch

- Đặt que E test vào đĩa thạch
- Đọc kết quả MIC của vi khuẩn *A. baumannii* và *P. aeruginosa*

- So sánh kết quả MIC đo được với chuẩn đề kháng CLSI 2013 để xác định đề kháng với các kháng sinh được khảo sát

3.3. Phương pháp nghiên cứu: tiến cứu, mô tả cắt ngang

Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được chọn vào nghiên cứu sẽ được:

- Làm bệnh án nghiên cứu theo mẫu thu thập bệnh án nghiên cứu thống nhất
- Cây định lượng đàm khạc, qua nội soi phế quản, hút dịch khí quản, cấy máu, dịch cơ thể.
- Mẫu bệnh cấy (+) test đề kháng và làm thử nghiệm E test và đo MIC90.
- Thu thập dữ liệu nghiên cứu và xử lý thống kê.

4. KẾT QUẢ:

Quá trình nghiên cứu được tiến hành từ 12/2013-12/2014, thu được kết quả như sau:

Tổng số bệnh nhân viêm phổi bệnh viện và viêm phổi thở máy được đưa vào nghiên cứu là 100 tương ứng với 100 chủng vi khuẩn được phân lập (50 chủng *A. baumannii* và 50 chủng *P. aeruginosa*, là những tác nhân đa kháng kháng sinh cao nhất hiện nay).

Những kháng sinh được khảo sát bao gồm những kháng sinh phổ rộng thường được chỉ định phổ biến tại bệnh viện như nhóm carbapenem nhóm hai (imipenem và meropenem), nhóm fluoroquinolone (levofloxacin và ciprofloxacin) và betalactam ± ức chế betalactamase (ceftazidim, piperacillin/tazobactam và cefoperasone /sulbactam).

4.1. Kết quả đề kháng của *Acinetobacter baumannii*

50 bệnh nhân được cấy bệnh phẩm dương tính với *A. baumannii*, tuổi trung bình $65,1 \pm 19,2$ (15-89) chủ yếu tại Khoa Hô Hấp là 24 ca (48%) và ICU 22 ca (44%). Khoa bệnh nhiệt đới 4 ca (8%).

Bảng 1. Đề kháng kháng sinh của *A. baumannii*

Kháng sinh	Nhạy	Trung gian	Kháng
Imipenem	1 (2%)		49 (98%)
Meropenem	1 (2%)		49 (98%)
Ciprofloxacin			50 (100%)
Levofloxacin	1 (2%)		49 (98%)
Ceftazidime	1 (2%)		49 (98%)
Pip/tazo			50 (100%)
Cefoperazon/sulbactam	1 (2%)	6 (12%)	43 86%)

Chú thích: pip/tazo: piperacillin/ tazobactam

Nhận xét:

A. baumannii đề kháng rất cao với các nhóm kháng sinh carbapenem nhóm 2 (imipenem và meropenem), quinolones, cephalosporin thế hệ 3 và betalactam /beta lactamase inhibitor từ 98-100%, ngoại trừ cefoperasone / sulbactam có mức độ kháng thấp hơn (86%)

4.2. Kết quả đề kháng kháng sinh của *P. aeruginosa*

50 bệnh nhân VPBV và VPTM dương tính với *P. aeruginosa* được thu nhận. Tuổi trung bình $55,5 \pm 21,1$ (12-86). Bệnh nhân tại Khoa Hô hấp có 18 ca (36%), ICU có 21 ca (42%), và Khoa bệnh Nhiệt Đới có 11 ca (22%).

Bảng 2. Kết quả đề kháng kháng sinh của *P. aeruginosa*

Kháng sinh	Nhạy	Trung gian	Kháng
Imipenem	12 (24%)	2 (4%)	36 (72%)
Meropenem	13 (26%)	0 (0%)	37 (74%)
Ciprofloxacin	24 (48%)	1 (2%)	25 (50%)
Levofloxacin	19 (38%)	6 (12%)	25 (50%)
Ceftazidime	27 (54%)	0 (0%)	23 (46%)
pip/tazo	17 (34%)	23 (46%)	10 (20%)
Cefoperazon/sulbactam	6 (12%)	8 (16%)	36 (72%)

- Chú thích: pip/tazo: piperacillin/ tazobactam

Nhận xét:

P. aeruginosa kháng cao với nhiều nhóm kháng sinh như carbapenem nhóm 2 > 70%, quinolone 50%. Đề kháng với piperacillin/ tazobactam (20%) và ceftazidime (46%) là thấp nhất.

5. BÀN LUẬN:

5.1. Kết quả chung:

Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân VPBV và VPTM do *Acinetobacter baumannii* ($65,1 \pm 19,2$) cao hơn *Pseudomonas aeruginosa* ($55,5 \pm 21,1$). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Trong các yếu tố nguy cơ của nhiễm khuẩn bệnh viện, tuổi được xem là một yếu tố nguy cơ của nhiễm *A. baumannii*.

5.2. Tình hình đề kháng kháng sinh của *Acinetobacter baumannii*:

Hiện nay, qua nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước cho thấy *A. baumannii* đề kháng với hầu hết các kháng sinh kể cả kháng sinh phổ rộng ngoại trừ colistin gây rất nhiều khó khăn cho các nhà lâm sàng trong chọn lựa kháng sinh điều trị.

Trong nghiên cứu này, 50 bệnh nhân được chẩn đoán VPBV, VPTM do *A. baumannii* được đưa vào nghiên cứu MIC90 của các kháng sinh được sử dụng phổ biến hiện nay, cho thấy tình hình đề kháng rất cao

kể cả nhóm carbapenem nhóm 2 như imipenem và meropenem, ciprofloxacin, levoflo-xacin, piperacillin / tazobactam, thậm chí cefoperazone/sulbactam cũng có sự gia tăng đề kháng nhanh chóng (86%). So với những nghiên cứu tiến hành trên bệnh nhân VPTM do *A. baumannii* trong và ngoài nước, tỉ lệ kháng carbapenem là 60-80%, cefoperazone / sulbactam 35-45%, colistin 2%, cephalosporin thế hệ 3 và 4 90%, quinolones 60-80%.²¹⁻²⁶

Chúng tôi nhận thấy, sự gia tăng đề kháng hiện nay của *A. baumannii* với nhiều kháng sinh phổ rộng như imipenem và meropenem là rất đáng lo ngại, hầu như không có kháng sinh đơn độc nào có thể sử dụng đạt hiệu quả cao khi nhiễm trùng do tác nhân này vì MIC90 thường > 32 mcg/ml, gấp 2 lần chuẩn CLSI.

Theo chuẩn CLSI 2013, MIC của các kháng sinh imipenem và meropenem trên chủng *A. baumannii* đã vượt qua ngưỡng đề kháng từ 2 lần, gây khó khăn thực sự khi sử dụng liều lượng được khuyến cáo.

Việc sử dụng liều cao, tăng thời gian truyền để tối ưu hoá điều trị và phối hợp kháng sinh có tính hiệp đồng thực sự rất cần thiết để đạt được hiệu quả điều trị theo PK/PD của kháng sinh hoặc đưa vào sử dụng những kháng sinh mới còn nhạy cảm với MIC thấp là rất cần thiết. Nhận định này cũng phù hợp với nhiều tác giả nghiên cứu trên chủng này trên thế giới và Việt Nam.^{3,4,8,9,28,32}

5.3. Tình hình đề kháng kháng sinh của *Pseudomonas aeruginosa*:

50 chủng *P. aeruginosa* gây VPBV và VPTM được thu nhận vào nghiên cứu cho thấy khả năng kháng thuốc của tác nhân này khá cao đặc biệt carbapenem nhóm 2 và cả cefoperazone/ sulbactam (> 70%) theo chuẩn CLSI 2013. Xu hướng đề kháng gia tăng ở nhóm carbapenem có lẽ do việc sử dụng gia tăng carbapenem nhóm 2 nhằm điều trị nhiễm trùng bệnh viện do vi khuẩn đa kháng nhất là *A. baumannii* trong thời gian vừa qua.

Những kháng sinh bị đề kháng có MIC cao hơn 2 lần chuẩn CLSI cho thấy cần phải phối hợp hay thay đổi cách dùng nhưng tăng thời gian truyền như khuyến cáo hoặc tăng liều để đạt hiệu quả điều trị trên lâm sàng.

P. aeruginosa là vi khuẩn gây bệnh thường xuyên trong môi trường bệnh viện chỉ sau *A. baumannii* và khả năng kháng thuốc cao với nhiều loại kháng sinh và có tỉ lệ tử vong cao.

Trong công trình nghiên cứu về tỉ lệ tử vong của 314 bệnh nhân nhiễm trùng huyết do *S. aureus* hay *P. aeruginosa*, Osmon và cs nhận thấy tử vong do nhiễm trùng huyết do *P. aeruginosa* cao hơn *S.*

aureus nhạy methicillin hay kháng methicillin mặc dù điều trị kháng sinh đầu đủ.⁷

Trong nghiên cứu này, chúng tôi không làm MIC của aminoglycosides đối với *P. aeruginosa*. Trên lâm sàng cũng chưa có công trình nào so sánh hiệu quả của aminoglycoside với quinolones trong phối hợp với beta lactam trong điều trị nhiễm trùng do *P. aeruginosa*. Aminoglycoside phối hợp carbapenem không tốt hơn một mình carbapenem trong điều trị hay phát triển kháng thuốc trong khi điều trị.¹ Quinolone là thuốc thường hay dùng để thay thế aminoglycoside do thấm tốt vào đường hô hấp nhưng cũng chưa có nghiên cứu so sánh nào về hiệu quả phối hợp quinolone và betalactam với betalactam một mình.¹

6. KẾT LUẬN:

1. Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân VPBV và VPTM do *Acinetobacter baumannii* 65,1 ±19,2 cao hơn *Pseudomonas aeruginosa* (55,5 ±21,1). (p< 0,05)

2. Đề kháng kháng sinh của các vi khuẩn gây VPBV – VPTM:

Acinetobacter baumannii đề kháng cao nhất với imipenem (100%) và meropenem (98%), nhóm fluoroquinolone (levofloxacin 98% và ciprofloxacin 100%) và betalactam ± ức chế betalactamase (ceftazidim 98%, piperacillin/ tazobactam 100% và cefoperazone/sulbactam 86%)

P. aeruginosa cũng có tỉ lệ đề kháng cao với nhóm carbapenem (imipenem 72 % và meropenem 74%), nhóm fluoroquinolone (levofloxacin 50 % và ciprofloxacin 50%) và betalactam ± ức chế betalactamase (ceftazidim 46 %, piperacillin/ tazobactam 20% và cefoperazone/ sulbactam 72%)
Đề kháng kháng sinh của *A. baumannii*: *A. baumannii* đề kháng rất cao với nhóm carbapenem nhóm 2 như imipenem và meropenem (98%).

Đề xuất: Trước tình hình kháng thuốc và tử vong còn cao của VPBV và VPTM tại Việt Nam, đề nghị nên phối hợp kháng sinh trong nhiễm trùng do vi khuẩn đa kháng thuốc.

- Ngày phản biện: 28/2/2017

- Ngày đăng báo: 10/03/2017

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT:

MIC: minimal inhibited concentration,

ESBL: Extended-Spectrum Beta-Lactamase (Beta-Lactamase hoạt phổ rộng)

MRSA: methicillin resistant *S. aureus*,

HCAP: healthcare associated pneumonia,

HAP: hospital acquired pneumonia

CLSI: The Clinical & Laboratory Standards Institute

VPBV: Viêm phổi bệnh viện, VPTM: Viêm phổi kết hợp thở máy; VPCSYT: Viêm phổi liên quan đến chăm sóc y tế

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. American Thoracic Society Documents. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. Statement of the American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America was approved by the ATS Board of Directors, December 2004 and the IDSA Guideline
2. Levita K. Hidayat, Donaldl. Hsu, yan Quist, Kimberly A. Shriner, Annie Wong-Beringer. High-Dose Vancomycin Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. Efficacy and Toxicity. ArchIntern Med. 2006;166:2138-2144
3. Wen-Chien Ko, in vitro and in vivo activity of meropenem and sulbactam against a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2004) 53, 393–395
4. Kuo LC, Lai CC, Liao CH, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia: clinical features, antimicrobial therapy and outcome. Clin Microbiol Infect. 2007;13(2):196–198.
5. T.P.Lodise, J. Graves A. Evans, E. Graffunder, M Helmecke, B.M. Lomaestro, and K. Stellrecht. Relationship between Vancomycin MIC and Failure among Patients with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia Treated with Vancomycin. Antimicrobial Agents And Chemotherapy, Sept.2008,p.3315–3320 Vol.52,No.9
6. Adina C.Musta, Kathleen Riederer, Stephen Shemes, et als. Vancomycin MIC plus Heteroresistance and Outcome of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Trends over 11 Years. JournalOf Clinical Microbiology, June 2009,p.1640–1644 Vol.47,No.6.
7. Stephen Osmon, Suzanne Ward, Victoria J. Fraser, and Marin H. Kollef., Hospital Mortality for Patients With Bacteremia Due to *Staphylococcus aureus* or *Pseudomonas aeruginosa*. CHEST 2004; 125:607–616.
8. D. Plachouras, M. Karvanen, et als. Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methane sulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2009;53:3430–6.
9. Pintip Pongpech, Suparak Amornnoppattanakul. Antibacterial Activity of Carbapenem-Based Combinations Againsts Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. J Med Assoc Thai 2010; 93 (2): 161-71
10. Rajesh Chawia. Epidemiology, etiology, and diagnosis of hospital – acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Asian countries. Vol.36, No.4 Suppl 2; 36: s93-100, Am j infect control, 2008.
11. J. Rello, M. Uldemolins, T. Lisboa, D. Koulenti, and the EU-VAP/CAP Study Group. Determinants of prescription and choice of empirical therapy for hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. Eur Respir J 2011; 37: 1332–1339
12. Roberts JA, Kwa A, Montakantikul P, Gomersall C, Kuti JL, Nicolau DP. Pharmacodynamic profiling of intravenous antibiotics against prevalent Gram-negative organisms across the globe: the PASSPORT Program-Asia-Pacific Region. Int J Antimicrob Agents 2011;37:225–9.
13. Coleman Rotstein, Gerald Evans, et als. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. Can J Infect Dis Med Microbiol 2008;19(1):19-53.
14. George Sakoulas, Pamela A.Moise-Broder, et als.. Relationship of MIC and Bactericidal Activity to Efficacy of Vancomycin for Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. Journal of Clinical Microbiology, June 2004,p.2398–2402.Vol.42,No.6
15. Jae-Hoon Song, and the Asian HAP Working Group. Treatment recommendations of hospital-acquired pneumonia in Asian countries: first consensus report by the Asian HAP Working Group. the Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology. Am J Infect

- Control 2008;36:S83-92.
16. AlexSoriano, Francesc Marco, Jose´ A.Martí´nez, Elena Pisos, et al.. Influence of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration on the Treatment of Methicillin- Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. Clinical Infectious Diseases 2008; 46:193–200
17. Antoni Torres. Implementation of Guidelines on Hospital-Acquired Pneumonia. Chest 2005;128;1900-1802
18. Nguyễn Thanh Bảo, Cao Minh Nga, Trần Thị Thanh Nga, và cs. Chọn lựa kháng sinh ban đầu trong điều trị nhiễm khuẩn bệnh viện tại một số bệnh viện TP HCM. Y học TP HCM – HNKHKT –ĐHYD TP HCM lần thứ 29.tr 206-214, 2012.
19. Đoàn Ngọc Duy, Trần Văn Ngọc. Đặc điểm viêm phổi bệnh viện do *Pseudomonas aeruginosa* tại BVCR từ 6/2009 – 6/2010. Y học TP HCM – HNKHKT –ĐHYD TP HCM lần thứ 29.tr 87-93, 2012.
20. Cao Xuân Minh. Đặc điểm lâm sàng và mối liên quan giữa kiểu gen và tính kháng thuốc của vi khuẩn *A. baumannii* trong VPBV tại BVCR từ 1/2008-6/2008 – luận văn Thạc sỹ y học –ĐHYD TP HCM -2008
21. Trần Thị Thanh Nga và cs. Kết quả khảo sát nồng độ ức chế tối thiểu của vancomycin trên 100 chủng *Staphylococcus aureus* được phân lập tại BV Chợ Rẫy từ tháng 5-8/2008. Y Học TP HCM, tập 13, phụ bản của số 1 tr 295-299 -2009
22. Trần Thị Thanh Nga. Đặc điểm nhiễm khuẩn và đề kháng kháng sinh tại BV Chợ Rẫy năm 2009-2010. Y học TP Hồ Chí Minh, tập 15, Phụ bản số 4 -2011
23. Trần Thị Thanh Nga. Tình hình đề kháng kháng sinh tại bệnh viện Chợ Rẫy năm 2007-2008. Y Học Thực Hành, Hội Nghị Khoa Học Công Nghệ Toàn Quốc, Trường Đại Học Y Dược Cần Thơ, 2009 tr 385-387.
24. Cao Minh Nga, Nguyễn Thanh Bảo, Vũ Thị Kim Cương. Nhiễm khuẩn do *Acinetobacter baumannii* và tính kháng thuốc. Y học TP HCM-HNKHKT lần 24 chuyên đề nội khoa, 12,tr 188-193, 2008
25. Vũ Quỳnh Nga. Đặc điểm lâm sàng của nhiễm *Acinetobacter baumannii* ở bệnh nhân viêm phổi thở máy. Luận văn thạc sỹ y học –ĐHYD TP HCM -2011
26. Võ Hữu Ngoan. Nghiên cứu tình hình viêm phổi liên quan đến thở máy tại khoa sản sóc đặc biệt BVCR. Luận văn thạc sỹ y học – ĐHYD TP HCM -2010
27. Trần Văn Ngọc. Sự gia tăng kháng thuốc kháng sinh của vi khuẩn gây viêm phổi bệnh viện và phương pháp điều trị thích hợp trong giai đoạn hiện nay. Y học TP HCM, tập 12(1), tr 6-12 – 2007
28. Trần Văn Ngọc. Điều trị viêm phổi bệnh viện và viêm phổi kết hợp thở máy do *Acinetobacter baumannii*. Y học TP HCM – HNKHKT –ĐHYD TP HCM lần thứ 29. tr1-5, 2012
29. Vương Thị Nguyễn Thảo. Khảo sát tình hình viêm phổi bệnh viện tại khoa sản sóc đặc biệt BVCR. Luận văn Thạc sỹ y học-2004
30. Phạm Hùng Vân, Phạm Thái Bình. Tình hình đề kháng kháng sinh của vi khuẩn *Staphylococcus aureus*. Kết quả nghiên cứu đa trung tâm thực hiện trên 235 chủng vi khuẩn và hiệu quả in vitro của linezolid. Tạp chí y học thực hành. Công trình nghiên cứu khoa học – Hội Nghị Bệnh Phổi Toàn quốc Cần Thơ 6-2005, số 513 tr 244-248-2005
31. Van P. H., Binh P. T., Anh L. T. K., Hai V. T. C.. (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 bệnh viện phân lập từ 1/2007 đến 5/2008. Y học tp.Hồ Chí Minh. tập 13: pb số 2.
32. Phạm Hùng Vân (1,2) và nhóm nghiên cứu MIDAS (2010). Nghiên cứu đa trung tâm về tình hình đề kháng imipenem và meropenem của trực khuẩn gram âm dễ mọc. Kết quả trên 16 bệnh viện tại Việt Nam. Y học TP Hồ Chí Minh. 14(S2): 280-6.