

Thực trạng sử dụng kháng sinh trong điều trị nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn Gram âm tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 năm 2020

The real situation of using antimicrobials in treatment for Gram-negative bacteremia at 108 Military Central Hospital in 2020

Phạm Văn Huy**, Nguyễn Thị Thu Thủy*,
Nguyễn Phương Mai*, Nguyễn Duy Tâm**,
Vũ Viết Sáng**, Nguyễn Thị Liên Hương*

*Trường Đại học Dược Hà Nội,
**Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả tính kháng kháng sinh và đặc điểm phác đồ kháng sinh trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn Gram âm tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 trong năm 2020. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu thuần tập hồi cứu sử dụng dữ liệu trên bệnh án điện tử của những bệnh nhân có mẫu cấy máu dương tính với vi khuẩn Gram âm điều trị tại bệnh viện trong năm 2020. **Kết quả:** 155 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu. Căn nguyên phổ biến là *E. coli* (47,1%), *K. pneumoniae* (28,7%). Tỷ lệ MDR, XDR và PDR lần lượt là 56,7%, 15,9% và 2,5%. Tỷ lệ dùng phác đồ kinh nghiệm dựa trên BL/BLI hoặc carbapenem cao; phù hợp đặc điểm tỷ lệ nhạy cảm của vi khuẩn với các kháng sinh này từ khoảng 70% trở lên. Fluoroquinolon là kháng sinh lựa chọn phổ biến trong phác đồ phối hợp kinh nghiệm và theo đích vi khuẩn, trong khi tỷ lệ vi khuẩn còn nhạy cảm với nhóm kháng sinh này khá thấp (dưới 50%). Tỷ lệ bệnh nhân dùng phác đồ kinh nghiệm phù hợp kết quả kháng sinh đồ là 51,0%; tỷ lệ này đối với phác đồ đích là 63,1%. **Kết luận:** Nghiên cứu đã chỉ ra đặc điểm kháng kháng sinh và một số đặc điểm về sử dụng kháng sinh trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn Gram âm. Đây là căn cứ quan trọng trong xây dựng hướng dẫn điều trị nhiễm khuẩn huyết tại bệnh viện cũng như triển khai các hoạt động dược lâm sàng liên quan.

Từ khóa: Gram âm, sepsis, nhiễm khuẩn huyết, sử dụng kháng sinh.

Summary

Objective: To describe antimicrobial susceptibility pattern and antibiotic regimens among patients with Gram-negative bacteremia at 108 Military Central Hospital in 2020. **Subject and method:** A retrospective cohort study used data from electronic medical records of patients with blood cultures positive for Gram-negative bacteria in 2020. **Result:** 155 patients were included in the study. The most common pathogens were *E. coli* (47.1%), *K. pneumoniae* (28.7%). The rate of MDR, XDR and PDR were

Ngày nhận bài: 10/9/2021, ngày chấp nhận đăng: 29/10/2021

Người phản hồi: Nguyễn Thị Liên Hương, Email: huongntl@hup.edu.vn - Trường Đại học Dược Hà Nội

56.7%, 15.9% and 2.5%; respectively. The high rate of using empiric therapy based on BL/BLI or carbapenem was accorded with the high percentage of multi-resistant bacteria (over 70%). Fluoroquinolone was the most common antibiotic chosen in the empiric and definite combination regimens, while the rate of sensitive bacteria with this antibiotic group was quite low (less than 50%). The proportion of patients with isolated pathogens susceptible to empirical and definitive therapy were 51.0% and 63.1%, respectively. *Conclusion:* The study has shown several outstanding clinical and microbiology characteristics as well as the pattern of antibiotic use in patients with Gram-negative bacteremia. This will be very important to develop several guidelines for the management of sepsis as well as carrying out relevant clinical pharmacy activities.

Keywords: Gram negative, sepsis, blood infection, antimicrobial use.

1. Đặt vấn đề

Nhiễm khuẩn huyết là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong tại viện, với tỉ lệ được báo cáo dao động từ 20 - 50% [7]. Trong những năm gần đây, nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn Gram âm (như *Enterobacteriaceae*, *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp.) chiếm đa số và ngày càng gia tăng [7]. Bên cạnh đó, tình trạng kháng kháng sinh của vi khuẩn Gram âm đang là một vấn đề nóng trên toàn thế giới nói chung và Việt Nam nói riêng, gây ra thách thức lớn trên lâm sàng hiện nay [2].

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 là bệnh viện tuyến trung ương, hạng đặc biệt của quốc gia với số lượng giường bệnh lớn và là nơi tập trung số lượng lớn bệnh nhân có bệnh cảnh phức tạp và nhiễm khuẩn nặng. Với mong muốn cung cấp các dữ liệu cho việc xây dựng hướng dẫn điều trị phù hợp với thực tế bệnh viện, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: “Thực trạng sử dụng kháng sinh trong điều trị nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn Gram âm tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 năm 2020” với mục tiêu: *Nghiên cứu tính kháng kháng sinh và đặc điểm phác đồ kháng sinh trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn Gram âm tại bệnh viện trong năm 2020.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Bệnh án của bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết, có kết quả cấy máu dương tính với vi khuẩn Gram âm trong thời gian từ tháng 1 năm 2020 tới tháng 12 năm 2020. Loại trừ bệnh án bệnh nhân dưới 18 tuổi hoặc phụ nữ có thai/cho con bú hoặc bệnh nhân không được điều trị kháng sinh sau chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu mô tả trên bệnh án điện tử và dữ liệu vi sinh.

Chỉ tiêu nghiên cứu:

Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu: tuổi, bệnh mắc kèm, vị trí nhiễm khuẩn khởi điểm, biến chứng của nhiễm khuẩn huyết.

Đặc điểm vi sinh: Các chủng vi khuẩn phân lập từ bệnh phẩm máu, độ nhạy cảm với kháng sinh của vi khuẩn phân lập được.

Đặc điểm phác đồ kháng sinh kinh nghiệm: Tỷ lệ bệnh nhân dùng kháng sinh, các loại phác đồ, tính phù hợp của phác đồ sử dụng so với kết quả vi sinh (KQVS).

Đặc điểm về sử dụng phác đồ đích: Tỷ lệ bệnh nhân dùng kháng sinh, đáp ứng

lâm sàng với phác đồ đã sử dụng, tỷ lệ thay đổi phác đồ sau KQVS, các loại phác đồ, tính phù hợp của phác đồ so với KQVS.

Đặc điểm số ngày nằm viện, số ngày sử dụng kháng sinh, kết quả ra viện.

Quy ước:

Phân loại mức độ đa kháng MDR, XDR, PDR theo Magiorakos [8].

Phác đồ dựa trên colistin: Phác đồ kháng sinh có sử dụng colistin đơn độc hoặc phối hợp với bất kỳ kháng sinh nào khác. Phác đồ dựa trên carbapenem: Phác đồ kháng sinh có sử dụng carbapenem đơn độc hoặc phối hợp với các kháng sinh khác không bao gồm colistin. Phác đồ dựa trên β -lactam/chất ức chế β -lactamase (BL/BLI): Phác đồ kháng sinh có sử dụng BL/BLI đơn độc hoặc phối hợp với các kháng sinh khác không bao gồm colistin hoặc carbapenem. Phác đồ dựa trên cephalosporin thế hệ 3 hoặc 4 (C3G/C4G): Phác đồ kháng sinh có sử dụng C3G/C4G đơn độc hoặc phối hợp với các kháng sinh khác không bao gồm

các kháng sinh kể trên. Phác đồ dựa trên cefoxitin: Phác đồ có sử dụng cefoxitin đơn độc hoặc phối hợp với các kháng sinh khác không bao gồm các kháng sinh kể trên.

Phác đồ kháng sinh kinh nghiệm phù hợp kháng sinh đồ: Khi vi khuẩn phân lập được nhạy cảm với ít nhất 1 kháng sinh trong phác đồ kinh nghiệm.

Phác đồ kháng sinh đích phù hợp kháng sinh đồ: Khi vi khuẩn phân lập được nhạy cảm với ít nhất 1 kháng sinh trong phác đồ đích.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Mẫu nghiên cứu bao gồm 155 bệnh nhân với tuổi trung bình là $63,8 \pm 13,5$ (năm), nam giới chiếm đa số (66,5%), 79,4% bệnh nhân mắc kèm ít nhất 1 bệnh lý mạn tính. Một số đặc điểm liên quan nhiễm khuẩn huyết mô tả ở Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh lý nhiễm khuẩn huyết

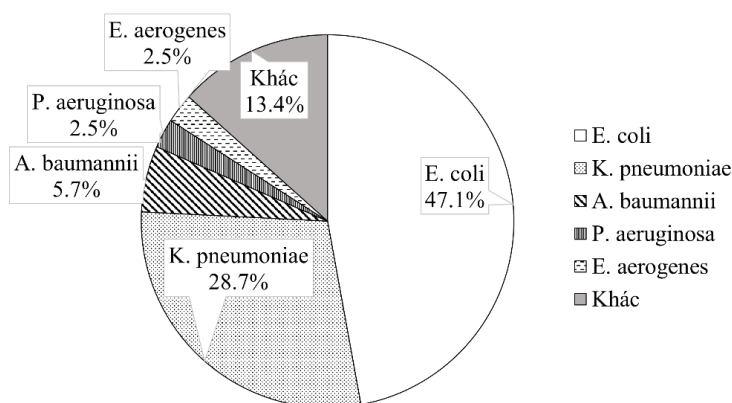
Đặc điểm	Kết quả
Phân loại, n (%)	
Chưa xác định ổ nhiễm khuẩn khởi điểm, n (%)	30 (19,4%)
Đã xác định ổ nhiễm khuẩn khởi điểm, n (%)	125 (80,6%)
Vị trí nhiễm khuẩn khởi điểm, n (%)	
Tiêu hoá	57 (36,8%)
Tiết niệu	42 (27,1%)
Hô hấp	15 (9,7%)
Ổ bụng	5 (3,2%)
Da và mô mềm	2 (1,3%)
Khác	4 (2,6%)
Tỷ lệ biến chứng sốc nhiễm khuẩn, n (%)	37 (23,9%)
Tỷ lệ biến chứng suy tạng, n (%)	47 (30,3%)
Các tạng suy, n (%)	
Suy thận	25 (16,1%)
Suy tim	14 (9,0%)

Suy hô hấp	14 (9,0%)
Suy gan	12 (7,7%)
Rối loạn đông máu	26 (16,8%)
Tỷ lệ suy tạng kèm lọc máu, n (%)	10 (6,5%)

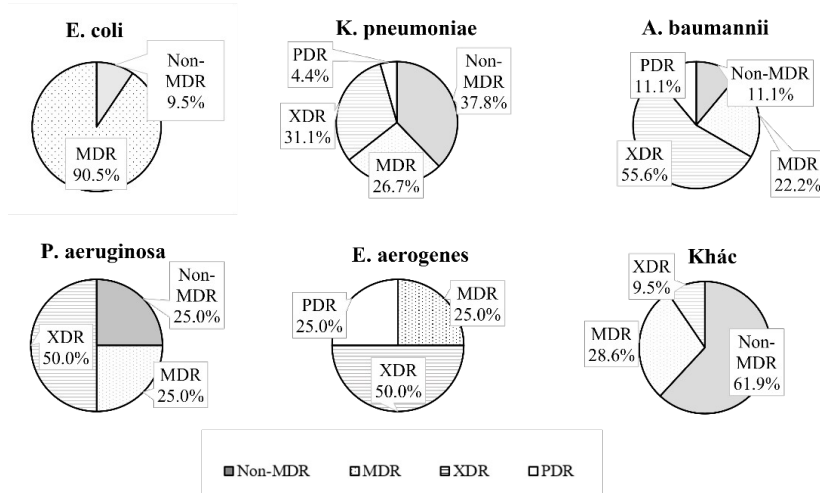
Trong mẫu nghiên cứu, 19,4% bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết chưa xác định được ở nhiễm khuẩn khởi điểm; 80,6% bệnh nhân đã xác định ổ nhiễm khuẩn khởi điểm, trong đó tiêu hóa là vị trí khởi điểm thường gặp nhất. Nhiễm khuẩn huyết biến chứng sốc được ghi nhận trên 37 bệnh nhân (23,9%). 47 bệnh nhân có biến chứng suy tạng, trong đó, 13 bệnh nhân (8,4%) suy 3 tạng trở lên. Thận là tạng bị ảnh hưởng với tỉ lệ cao nhất (16,1% bệnh nhân suy thận). 10 bệnh nhân có suy tạng có kèm theo cần lọc máu.

3.2. Đặc điểm vi sinh

Số lượt vi khuẩn Gram âm phân lập trong mẫu máu là 163, trong đó 157 lượt được thử kháng sinh đồ. Loại vi khuẩn phân lập được nhiều nhất bao gồm: *E. coli* (47,1%), *K. pneumoniae* (28,7%), *A. baumannii* (5,7%), *P. aeruginosa* (2,5%), *E. aerogenes* (2,5%) (Hình 1). Trong 119 vi khuẩn được thử men ESBL, 49 lượt dương tính (41,2%), đều là chủng *E. coli*. Đặc điểm đa kháng của từng vi khuẩn thể hiện ở Hình 1.

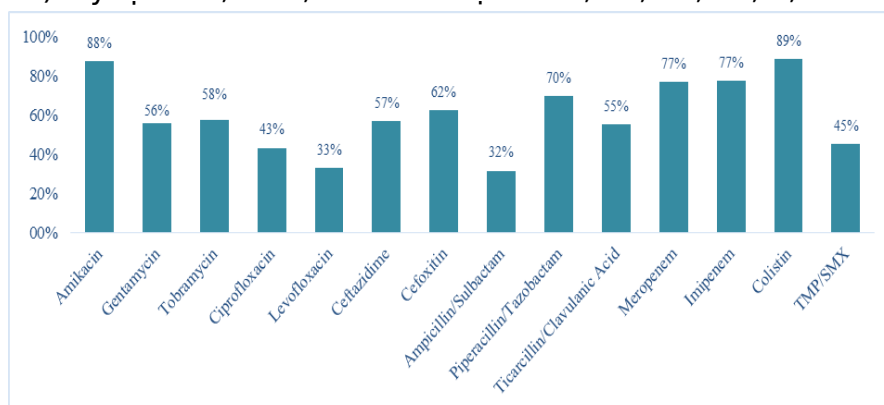


Hình 1. Đặc điểm phân bố vi khuẩn Gram âm trong bệnh phẩm máu



Hình 2. Tỷ lệ đề kháng của vi khuẩn Gram âm trong bệnh phẩm máu

Kết quả về độ nhạy cảm với kháng sinh/nhóm kháng sinh của vi khuẩn Gram âm phân lập từ mẫu máu được thể hiện trong Hình 2. Nhìn chung, với colistin, meropenem và imipenem, tỷ lệ các chủng vi khuẩn nhạy cảm đều trên 70%, lần lượt là 88,9%, 77,3% và 77,5%. Các vi khuẩn còn nhạy cảm khá tốt với piperacilin/tazobactam (69,8%), amikacin (87,7%). Tỷ lệ vi khuẩn nhạy cảm với ciprofloxacin và levofloxacin khá thấp (43,3% và 33,1%). Tỷ lệ MDR, XDR, PDR lần lượt là 56,7%, 15,9%, 2,5%.

**Hình 3.** Tỷ lệ nhạy cảm của vi khuẩn Gram âm với các kháng sinh

3.3. Đặc điểm sử dụng kháng sinh

Đặc điểm về phác đồ kháng sinh kinh nghiệm

Trước khi có kết quả vi sinh, 153/155 bệnh nhân được sử dụng phác đồ kháng sinh kinh nghiệm, tương ứng tổng cộng 196 phác đồ. 2/155 bệnh nhân chỉ dùng kháng sinh sau khi có kết quả vi sinh mà không dùng phác đồ kinh nghiệm.

Đa số là phác đồ phối hợp 2 kháng sinh (69,4%); 15,8% phác đồ phối hợp 3 kháng sinh trở lên. Đặc điểm phác đồ kháng sinh trước khi có kết quả vi sinh được thể hiện trong Bảng 2. Nhìn chung, tỷ lệ phác đồ kinh nghiệm dựa trên carbapenem (33,2%) và β -lactam/chất ức chế β -lactamase (BL/BLI) (26,5%) là phổ biến nhất, kháng sinh được phối hợp nhiều nhất là flouoroquinolon (57,7%).

Bảng 2. Đặc điểm phác đồ kháng sinh kinh nghiệm

Các phác đồ sử dụng		Kết quả, n (%) (n = 196)
Dựa trên colistin		1 (0,5%)
Phối hợp	Carbapenem	1 (0,5%)
Dựa trên carbapenem		65 (33,2%)
Đơn độc		10 (5,1%)
Phối hợp	Fluoroquinolon	30 (15,3%)
	Aminoglycosid	19 (9,7%)
	Khác	24 (12,2%)
Dựa trên BL/BLI		52 (26,5%)
Đơn độc		5 (2,6%)

Phối hợp	Fluoroquinolon	44 (22,4%)
	Khác	8 (4,1%)
Dựa trên cephalosporin thế hệ 3/4 (C3G/C4G)		18 (9,2%)
Đơn độc		2 (1,0%)
Phối hợp	Fluoroquinolon	12 (6,1%)
	Khác	6 (3,1%)
Dựa trên cefoxitin		36 (18,4%)
Đơn độc		2 (1,0%)
Phối hợp	Fluoroquinolon	17 (8,7%)
	Aminoglycosid	19 (9,7%)
	Khác	4 (2,1%)
Khác		24 (12,2%)

Đặc điểm về lựa chọn kháng sinh sau khi có kết quả vi sinh

Trong tổng số 153/155 bệnh nhân dùng phác đồ kinh nghiệm, 5/153 bệnh nhân ra viện trước khi có KQVS, 1/153 bệnh nhân tử vong trước KQVS. Trên 147 bệnh nhân còn lại, Bảng 3 mô tả đáp ứng lâm sàng trên các bệnh nhân này tại thời điểm có kết quả vi sinh. Nhìn chung, gần 50% bệnh nhân dùng phác đồ kinh nghiệm chưa có đáp ứng lâm sàng tại thời điểm này.

Bảng 3. Đáp ứng lâm sàng tại thời điểm có KQVS

Đặc điểm	Kết quả, n (%) (n = 147)
Có đáp ứng	76 (51,7%)
Chưa đáp ứng	71 (48,3%)
Sốt	54 (36,7%)
Bạch cầu hoặc bạch cầu trung tính hoặc CRP hoặc PCT có xu hướng tăng hoặc không đổi	33 (22,4%)
Sốc nhiễm khuẩn	1 (0,7%)

Sau khi có KQVS, 103/147 bệnh nhân được giữ nguyên phác đồ (70,1%) và 44/147 bệnh nhân được thay đổi phác đồ (29,9%). Tổng cộng, 149 bệnh nhân được dùng kháng sinh sau khi có KQVS (bao gồm 147 bệnh nhân sử dụng phác đồ kinh nghiệm trước đó và 2 bệnh nhân không dùng phác đồ kinh nghiệm), tổng cộng 243 lượt phác đồ. Đặc điểm các phác đồ đích được thể hiện trong Bảng 4.

Nhìn chung, phác đồ hai kháng sinh vẫn chiếm đa số (gần 70%). Phác đồ phối hợp trên 3 kháng sinh (2,9%) đa số đều chứa metronidazol hoặc kháng sinh phổ trên MRSA. So với phác đồ kinh nghiệm, tỷ lệ phác đồ dựa trên carbapenem, colistin tăng lên 38,3% và 10,3%; tỉ lệ phác đồ phối hợp với aminoglycosid tăng, tuy nhiên fluoroquinolon vẫn là kháng sinh phối hợp phổ biến nhất.

Bảng 4. Đặc điểm phác đồ kháng sinh theo đích vi khuẩn

Các phác đồ sử dụng		Kết quả, n (%) (n = 243)
Dựa trên colistin		25 (10,3%)
Phối hợp	Carbapenem	21 (0,5%)
	Aminoglycosid	8 (3,3%)
	Khác	2 (0,8%)
Dựa trên carbapenem		93 (38,3%)
Đơn độc		20 (8,2%)
Phối hợp	Fluoroquinolon	41 (16,9%)
	Aminoglycosid	27 (11,1%)
	Khác	22 (9,1%)
Dựa trên β-lactam/chất ức chế β-lactamase (BL/BLI)		64 (26,3%)
Đơn độc		14 (5,8%)
Phối hợp	Fluoroquinolon	33 (13,6%)
	Aminoglycosid	12 (4,9%)
	Khác	5 (2,1%)
Dựa trên cefoxitin		25 (10,2%)
Đơn độc		5 (2,1%)
Phối hợp	Fluoroquinolon	15 (6,2%)
	Aminoglycosid	15 (6,2%)
	Khác	1 (0,4%)
Khác		35 (14,4%)

So sánh tỷ lệ nhạy cảm của vi khuẩn phân lập được với phác đồ kháng sinh kinh nghiệm và phác đồ đích được trình bày trong Bảng 5. Tỷ lệ phác đồ kinh nghiệm phù hợp kết quả kháng sinh đồ là 51,0%. Sau khi có KQVS, tỷ lệ bệnh nhân được sử dụng phác đồ mà vi khuẩn còn nhạy đã tăng lên (63,1%); ngược lại các phác đồ mà vi khuẩn đã kháng với ít nhất 1 kháng sinh trong phác đồ hoặc chưa xác định được tính nhạy cảm với cả phác đồ đã giảm đáng kể.

Bảng 5. Tính nhạy cảm của các vi khuẩn phân lập với các phác đồ

Kiểu nhạy cảm	PĐ kinh nghiệm	PĐ theo đích vi khuẩn
	n (%) (n = 147)	n(%) (n = 149)
Nhạy ≥ 1 kháng sinh (KS) trong phác đồ	75 (51,0%)	94 (63,1%)
Kháng với cả phác đồ và có KS thay thế	9 (6,1%)	8 (5,4%)
Kháng với cả phác đồ và không có KS thay thế	4 (2,7%)	1 (0,7%)
Kháng ≥ 1 KS và chưa xác định được độ nhạy với KS còn lại trong phác đồ	26 (17,7%)	18 (12,1%)
Chưa xác định tính nhạy cảm của cả phác đồ	33 (22,4%)	24 (16,1%)

Đặc điểm về số ngày dùng kháng sinh và hiệu quả điều trị

Trung vị số ngày sử dụng kháng sinh là 15, dao động từ 2 đến 110 (ngày). Sau thời gian nằm viện trung vị (min - max) là 19 (4 - 161) (ngày), kết quả ra viện ghi nhận tỷ lệ khỏi/dỡ chiếm 85,2%, tỷ lệ ra viện trong tình trạng nặng là 10,3% và 4,5% bệnh nhân tử vong tại viện. 4/7 trường hợp tử vong liên quan đến nhiễm khuẩn đa kháng.

4. Bàn luận

4.1. Về đặc điểm lâm sàng

155 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn Gram âm điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội (TƯQĐ) 108 được đưa vào nghiên cứu. Nghiên cứu ghi nhận gần 20% bệnh nhân mắc nhiễm khuẩn huyết chưa xác định được ổ nhiễm khuẩn khởi điểm, hơn 80% trường hợp nhiễm khuẩn huyết xác định được ổ nhiễm khuẩn khởi điểm với 3 vị trí khởi điểm phổ biến nhất là tiêu hóa (36,8%), tiết niệu (27,1%) và hô hấp (9,7%); điều này phù hợp vì Gram âm là căn nguyên thường gặp trong các nhiễm khuẩn tiêu hóa, tiết niệu cũng như nhiễm khuẩn hô hấp. Nhiễm khuẩn huyết có thể gây ra các biến chứng, trong đó nổi bật là sốc nhiễm khuẩn và suy tạng. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 23,9% bệnh nhân tiến triển sốc nhiễm khuẩn trong điều trị, 30,3% tiến triển suy tạng trong đó suy thận phổ biến nhất (16,1%), tương tự như tổng kết của tác giả Guillermo Ortiz-Ruiz. Điều này gợi ý các phác đồ kháng sinh kinh nghiệm cần được tối ưu hóa để giảm tỷ lệ xuất hiện biến chứng trong điều trị. Đáng chú ý, có 10 bệnh nhân có suy tạng kèm lọc máu ngoài thận. Đây là những đối tượng cần đặc biệt chú ý để điều chỉnh liều kháng sinh phù hợp [4].

4.2. Về đặc điểm vi sinh

Theo dữ liệu vi sinh của khoa Vi sinh bệnh viện Trung ương Quân đội 108 năm 2020, vi khuẩn Gram âm là vi sinh vật phổ biến nhất phân lập từ mẫu máu (59,0%), có tỉ lệ đề kháng ngày càng cao dẫn tới khó khăn trong điều trị. Trong tổng số 163 lượt vi khuẩn Gram âm được phân lập từ mẫu máu, *E. coli* chiếm đa số (45,4%), tiếp sau đó là *K. pneumoniae* (27,6%), *A. baumannii* (5,5%), *E. aerogenes* (2,5%) và *P. aeruginosa* (2,5%). Nổi bật lên từ hình ảnh vi sinh trong nhiễm khuẩn huyết do Gram âm là các chủng trực khuẩn đường ruột *Enterobacteriaceae* (*E. coli* và *K. pneumoniae* chiếm tỉ lệ trên 70%), đặc điểm này khá tương đồng với nghiên cứu trước đây trong nước và trong khu vực [6]. Do vậy, các bác sĩ cần rất lưu tâm đến nhóm căn nguyên này, đặc biệt là độ nhạy cảm của *Enterobacteriaceae* với kháng sinh để lựa chọn phác đồ kinh nghiệm khởi đầu phù hợp. Theo hình ảnh vi sinh, carbapenem, colistin, amikacin và piperacilin/tazobactam là những kháng sinh có độ nhạy cảm khả quan (khoảng 70%), nên được cân nhắc trong quá trình điều trị. Trong khi đó, cần rất thận trọng khi dùng fluoroquinolon hoặc tobramycin hoặc gentamicin trong phác đồ kinh nghiệm vì tỉ lệ nhạy cảm thấp. Dựa trên định nghĩa về vi khuẩn đa kháng của tác giả Magiorakos [8], nhóm nghiên cứu đã chỉ ra tỉ lệ vi khuẩn đa kháng khá cao, tỉ lệ MDR, XDR và PDR lần lượt là 56,7%; 15,9% và 2,5%. Mặc dù tỉ lệ phân lập trong mẫu thấp, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* và *E. aerogenes* có tỉ lệ đa kháng tương đối cao (88,9%; 75% và 100%). Do vậy, việc lựa chọn kháng sinh kinh nghiệm để bao phủ các căn nguyên này khá khó khăn. Tỉ lệ sinh ESBL là 41,2%, tất cả của chủng *E. coli* (66,2% *E. coli* sinh ESBL), cao hơn so với ghi nhận của tác giả Vũ Quốc Đạt tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới Trung ương giai đoạn 2011 - 2013 (55,0%) [3]. Dựa theo

tình hình dịch tễ cũng như các hướng dẫn hiện hành, nên cần nhắc sử dụng carbapenem (kết hợp aminosid hoặc không) trong phác đồ kinh nghiệm khi nghi ngờ vi khuẩn Gram âm sinh ESBL [9].

4.3. Về phác đồ kháng sinh được sử dụng

Phác đồ phối hợp được sử dụng chủ yếu cả trước và sau khi có KQVS, điều này phù hợp với hiệu quả của các phác đồ phối hợp trong điều trị hầu hết các chủng Gram âm kháng thuốc đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu [7].

Tỷ lệ nhạy cảm của vi khuẩn với phác đồ kháng sinh kinh nghiệm sử dụng trước khi có KQVS là 51,0%. Bên cạnh đó, piperacilin/tazobactam mặc dù là kháng sinh có độ nhạy cảm khả quan với các vi khuẩn Gram âm phân lập từ mẫu nghiên cứu, tuy nhiên tỷ lệ sử dụng trong phác đồ kinh nghiệm rất thấp (5,6%). Chúng tôi đề xuất cần tăng tỷ lệ sử dụng piperacilin/tazobactam trong phác đồ kinh nghiệm. Sau khi có KQVS, khoảng 30% bệnh nhân được thay đổi phác đồ và mức độ phác đồ phù hợp với kháng sinh đồ đã tăng lên 63,1%. Tỷ lệ phác đồ phối hợp với fluoroquinolon - nhóm kháng sinh mà độ nhạy cảm của vi khuẩn tương đối thấp - đã giảm từ 57,7% xuống 48,1%; tuy nhiên nhóm này vẫn chiếm đa số (phổ biến nhất là levofloxacin). Do tỷ lệ vi khuẩn còn nhạy với fluoroquinolon thấp (33,1 - 43,3%), việc sử dụng phổ biến quinolon trong cả phác đồ kinh nghiệm và phác đồ theo đích vi khuẩn có thể tiềm ẩn nguy cơ phát sinh đề kháng và thất bại điều trị cao. Sau khi có KQVS, tỷ lệ phác đồ dựa trên carbapenem tăng, từ 33,2% lên tới 38,3%; colistin tăng mạnh từ 0,5% lên 10,3%, tỷ lệ phác đồ phối hợp với aminoglycosid cũng tăng (32,9% phác đồ có chứa aminoglycosid). Điều này gợi ý kháng sinh đồ đã trở thành

công cụ hỗ trợ cho bác sĩ trong thực hành kê đơn, mặc dù vậy kết quả này gợi ý vẫn còn một số điểm có thể tối ưu hơn nữa, đặc biệt với phác đồ điều trị theo kinh nghiệm.

Sau khi có KQVS, đáng chú ý, vẫn còn hơn 20% các trường hợp vi khuẩn đã kháng với cả phác đồ hoặc kháng ≥ 1 kháng sinh nhưng không xác định được tính nhạy cảm với kháng sinh còn lại trong phác đồ; trong đó 5 trường hợp không còn kháng sinh thay thế trên kháng sinh đồ. Thực tế, đây cũng là các thách thức lớn trên lâm sàng và thường gặp tại các Khoa điều trị tích cực hoặc các bệnh viện tuyến cuối nơi thường tiếp nhận điều trị các bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng, vi khuẩn đa kháng thuốc. Với những trường hợp này, cần có các giải pháp tối ưu hóa các phác đồ kháng sinh hiện tại để cải thiện hiệu quả. Một số giải pháp đề xuất từ y văn bao gồm: Sử dụng phác đồ colistin phối hợp carbapenem; phác đồ sulbactam liều cao cho *A. baumannii*; sử dụng liều cao truyền kéo dài hoặc truyền liên tục meropenem; sử dụng phác đồ carbapenem đôi (double carbapenem) trong điều trị *K. pneumoniae* đa kháng thuốc; phác đồ chứa fosfomycin điều trị các chủng *Enterobacteriaceae* [1], [5].

4.4. Về hiệu quả điều trị

Trong mẫu nghiên cứu, trung vị số ngày nằm viện và số ngày sử dụng kháng sinh là khá dài: 19 và 15 ngày. Tỷ lệ bệnh nhân khỏi/đỡ, nặng/xin về và tử vong lần lượt là 85,2%, 10,3% và 4,5%. Nghiên cứu ghi nhận 4/7 bệnh nhân tử vong được xác định là có liên quan đến nhiễm vi khuẩn đa kháng. Trong đó, một số trường hợp liên quan đến kháng sinh kinh nghiệm ban đầu chưa tối ưu, không được thay kháng sinh theo kháng sinh đồ kịp thời kết hợp với tình trạng nền phức tạp như tuổi cao (≥ 70 tuổi), có nhiều bệnh lý mạn tính mắc kèm hoặc có bệnh lý ác tính (ung thư dạ dày tiến triển). Kết quả này cho thấy tầm quan

trọng của phác đồ kinh nghiệm phù hợp; cũng như tầm quan trọng của việc đánh giá đáp ứng điều trị trên bệnh nhân và kịp thời thay đổi phác đồ theo kết quả vi sinh trong điều trị.

5. Kết luận

Nghiên cứu tiến hành trên 155 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn Gram âm. Căn nguyên phổ biến là *E. coli* (47,1%), *K. pneumoniae* (28,7%). Tỷ lệ MDR, XDR và PDR lần lượt là 56,7%; 15,9% và 2,5%. Tỷ lệ dùng phác đồ kinh nghiệm dựa trên BL/BLI hoặc carbapenem cao; phù hợp đặc điểm tỷ lệ nhạy cảm của vi khuẩn với các kháng sinh này từ khoảng 70% trở lên. Fluoroquinolon là kháng sinh lựa chọn phổ biến trong phác đồ phối hợp kinh nghiệm và theo đích vi khuẩn, trong khi tỷ lệ vi khuẩn còn nhạy cảm với nhóm kháng sinh này khá thấp (dưới 50%). Tỷ lệ bệnh nhân dùng phác đồ kinh nghiệm phù hợp kết quả kháng sinh đồ là 51,0%; tỷ lệ này đối với phác đồ đích là 63,1%. Nghiên cứu đã chỉ ra đặc điểm kháng kháng sinh và một số đặc điểm về sử dụng kháng sinh trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn Gram âm. Đây là căn cứ quan trọng trong xây dựng hướng dẫn điều trị nhiễm khuẩn huyết tại bệnh viện cũng như triển khai các hoạt động dược lâm sàng liên quan.

Tài liệu tham khảo

1. Alhashem F, Tiren-Verbeet NL et al (2017) *Treatment of sepsis: What is the antibiotic choice in bacteremia due to carbapenem resistant Enterobacteriaceae?*. World J Clin Cases 5(8): 324-332.
2. Arjen MD, Martin WD et al (2019) *Sepsis management in resource-limited settings*. Springer.
3. Dat VQ, Vu HN et al (2017) *Bacterial bloodstream infections in a tertiary infectious diseases hospital in Northern Vietnam: Aetiology, drug resistance, and treatment outcome*. BMC Infect Dis 17(1): 493.
4. Fujii M, Karumai T et al (2020) *Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in antimicrobial therapy for sepsis*. Expert Opin Drug Metab Toxicol 16(5): 415-430.
5. Guan X He L et al (2016) *Laboratory diagnosis, clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug-resistant Gram-negative bacilli: A Chinese consensus statement*. Clin Microbiol Infect, 22(1): 15-25.
6. Johansson M, Phuong DM et al (2011) *Need for improved antimicrobial and infection control stewardship in Vietnamese intensive care units*. Trop Med Int Health 16(6): 737-743.
7. Kaye KS, Pogue JM (2015) *Infections caused by resistant gram-negative bacteria: Epidemiology and management*. Pharmacotherapy 35(10): 949-962.
8. Magiorakos AP, Srinivasan A et al (2012) *Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance*. Clin Microbiol Infect 18(3): 268-281.
9. Pranita DT, Samuel LA et al (2020) *Infectious diseases society of america antimicrobial resistant treatment guidance: Gram-negative bacterial infections*. Infectious Diseases Society of America (IDSA).