

**ĐIỀU TRỊ NHIỄM TRÙNG
ĐA KHÁNG THUỐC**

**Tác giả: GS.TS. Lê Quang Nghĩa
Khoa Y – Đại học Tân Tạo**

I. MỞ ĐẦU

Ngày nay thầy thuốc phải đối mặt với loại nhiễm trùng gây ra bởi vi trùng đa kháng thuốc. Thí dụ cụ thể trong y văn thế giới là *Staphylococcus aureus* 90% các trường hợp đã kháng với Penicillin. 50% các trường hợp vi trùng *Escherichia coli* kháng với Amoxycillin.

Điều đáng ngại là số kháng sinh mới ngày càng ít dần: trong 20 năm qua số thuốc kháng sinh do FDA phê duyệt giảm 50%. Số vi trùng đa kháng thuốc gia tăng, nguy cơ khủng bố sinh học cũng đe dọa khiến cho việc dùng thuốc trị vi trùng đa kháng thuốc lúc này có tính thời sự nhất.

Về mặt thực hành có thể kể các vi trùng đáng ngại hiện nay gồm có:

- MRSA (Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*),
- VRE (Vancomycin Resistant Enterococcus),
- Penicillin resistant *Streptococcus pneumoniae*
- ESBL (Extended Spectrum Betalactamase) do Gram-negative Bacteria,
- Acinetobacter Baumannii*,
- Pseudomonas aeruginosa*.

II. CƠ CHẾ ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH.

Có nhiều cơ chế giúp vi trùng kháng lại kháng sinh.

2.1. Vi trùng tiết men phá hủy kháng sinh.

Thí dụ *Staphylococcus* tiết Bétalactamase hủy Penicillin G. Các trực trùng Gram âm khác tiết các men Betalactamase khác. Các vi trùng Gram âm kháng lại Aminoglycoside (qua trung gian Plasmid) tiết các men hủy thuốc.

2.2. Vi trùng thay đổi tính thấm kháng sinh.

Thí dụ Tetracycline không tụ tập trong vi trùng kháng thuốc được. Polymyxin cũng tương tự. Streptococci tự nhiên cản sự hấp thu Aminoglycoside. Cơ chế là màng ngoài của vi trùng cản sự chuyên chở thuốc vào tế bào vi trùng. Nếu cùng lúc đó có một thuốc tác dụng trên vỏ vi trùng như Penicillin thì tình trạng khá hơn.

2.3. Vi trùng thay đổi thụ thể tiếp xúc với kháng sinh.

Thí dụ vi trùng kháng Aminoglycoside bằng cách thay đổi protein đặc hiệu ở vị trí 30S trên Ribosome là vị trí kháng sinh sẽ tập kết vào. Kháng Erythromycin là thay đổi protein ở vị trí 50S trên Ribosome.

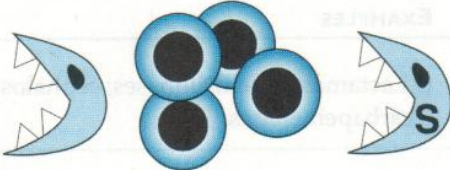
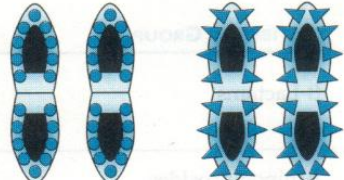
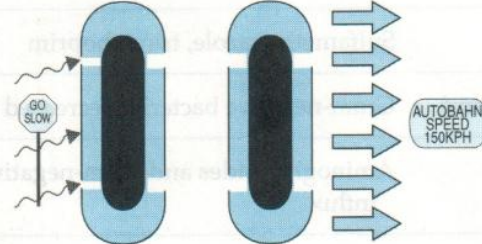
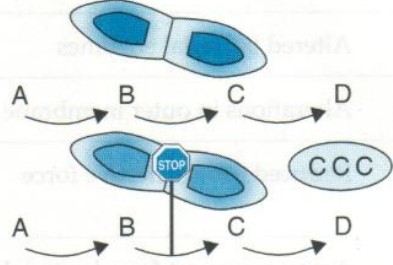
Hiện tượng kháng Penicillin và Cephalosporin như *Streptococcus pneumonia* kháng Penicillin là do PBP (Penicillin Binding Protein) bị thay đổi.

2.4. Vi trùng thay đổi đường biến dưỡng.

Thí dụ một số vi trùng kháng Sulfonamide do không dùng đường tổng hợp PABA ngoại bào thông thường mà dùng được folic acid dạng có sẵn.

2.5. Vi trùng thay đổi men biến dưỡng.

Vì thế kháng sinh ít ảnh hưởng trên men này và vi trùng vẫn hoạt động được.

 Enzyme phá hủy kháng sinh	 Biến đổi cấu trúc đích đối với kháng sinh
Hình 1. Vi trùng tiết men phá hủy kháng sinh.	Hình 2. Vi trùng biến đổi cấu trúc đích.
 Thay đổi tính thấm với kháng sinh	 Thay đổi con đường biến dưỡng

Hình 3. Vi trùng thay đổi tính thấm với kháng sinh.	Hình 4. Vi trùng thay đổi đường biến dưỡng.
---	---

III. VI TRÙNG MRSA (METHICILLIN RESISTANT *STAPHYLOCCUS AUREUS*).

Mặc dù ngày nay Methicillin không còn được dùng nữa nhưng từ này vẫn còn thông dụng để nhắc đến một loại vi trùng đa kháng thuốc rất quan trọng. Cần phân biệt hai loại nhiễm:

3.1. Nhiễm MRSA trong cộng đồng:

Nhiễm trùng trong cộng đồng như nhọt, viêm mô tế bào và nhiễm trùng vết thương. Loại này điều trị đơn giản như dẫn lưu mủ và dùng kháng sinh.

Đa số vi trùng còn nhạy với Macrolides (Erythromycin, Clarithromycin), Lincosamides (Clindamycin, Lincomycin), với Trimethoprim/Sulfamethoxazole (Bactrim) và họ Tetracyclines.

Nhạy với Erythromycin đồng nghĩa nhạy với Clindamycin. Đây là thuốc hàng đầu cho nhiễm trùng cộng đồng từ nhẹ đến trung bình. Doxycycline cũng có thể dùng cho nhiễm trùng nhẹ.

3.2. Nhiễm MRSA trong bệnh viện:

Loại nhiễm trùng bệnh viện rất nguy hiểm và rất khó trị vì số kháng sinh còn nhạy cảm rất hạn chế. Nhiễm trùng nặng cần cho bệnh nhân nhập viện và khởi trị ngay với Vancomycin.

Thuốc mới có nhiều hứa hẹn là Tigecycline.

IV. VI TRÙNG VRE (VANCOMYCIN RESISTANT ENTEROCOCCI).

Bệnh hiếm khi xảy ra trong cộng đồng.

Enterococcus faecium và *Enterococcus faecalis* hay được nhắc đến. Loại vi trùng này bình thường ít độc nhưng có thể trở nên cực độc ở người suy giảm miễn dịch nặng có dùng kháng sinh phổ rộng trước đó.

Năm 1990 ở Mỹ ghi nhận tình trạng kháng Vancomycin đầu tiên. Vi trùng nằm trong hệ tiêu hóa và lây lan qua bàn tay của nhân viên y tế.

Nhiễm vi trùng này thường xảy ra trong bệnh viện và kèm với các vi trùng đa kháng thuốc khác. Đa số là nhiễm trùng tiểu.

Nguyên nhân: bệnh nhân trước đó có dùng Vancomycin, Cephalosporin phổ rộng, nằm iện kéo dài, suy thận, có dùng ống nuôi ăn, vi trùng thường sống trong các trung tâm chăm sóc lâu dài (long-term care facilities).

Cơ chế kháng thuốc của vi trùng gồm:

- biến chủng protein gắn với Penicillin,
- vi trùng tiết ra men betalactamase,
- thay đổi men liên quan họ Aminoglycoside,
- vi trùng tạo bơm đẩy kháng sinh ra ngoài,
- vi trùng thay đổi cấu trúc của thành tế bào vi trùng.

Loại nhiễm trùng này rất khó điều trị vì:

- lan tràn nhanh,
- số kháng sinh còn dùng được rất hạn chế.

Vi trùng thường kháng với Macrolides, Lincosamides, Cephalosporins, và Trimethoprim/Sulfamethoxazole (Bactrim).

Vi trùng cũng có hai nhóm:

*Van A: kháng với vancomycin và teicoplanin,

*Van B: kháng với vancomycin nhưng còn nhạy với teicoplanin. Ở Úc thì Van B chiếm đa số.

Chọn thuốc điều trị VRE còn tùy vào mức độ nhiễm trùng và loại Van A hay Van B.

Enterococcus faecalis còn nhạy với Penicillin và Amoxycillin (cần phải dùng với liều cao) với điều kiện là bệnh nhân không dị ứng với Penicillin.

Enterococcus faecalis kháng với Penicillin và Amoxycillin thì chỉ còn linezolid và daptomycin dưới dạng tiêm truyền.

Điều may mắn là nhiễm trùng tiêu với Van A và Van B còn nhạy với nitrofurantoin và norfloxacin.

Thuốc mới có nhiều hứa hẹn là Tigecycline.

V.VI TRÙNG *ESCHERICHIA COLI* SINH MEN ESBL.

Năm 1983, cùng lúc ở Mỹ và Đức phát hiện ra hiện tượng kháng thuốc lạ với nhiều kháng sinh thường dùng do vi trùng *Escherichia coli* và họ Klebsiella gây ra. Các vi trùng này tiết men betalactamase nên men được gọi là men betalactamase phổ rộng (Extended Spectrum Betalactamase: ESBL).

Năm 2010, Turnidge báo cáo trên 5% vi trùng này ở Úc kháng kháng sinh Amoxycillin, Cefazolin/Cephalexin và Trimethoprim/sulfamethoxazole. Đa số vi trùng còn nhạy với Fluoroquinolones (Norfloxacin và Ciprofloxacin) và Nitrofurantoin.

Hiện nay vi trùng còn kháng thêm Cephalosporin thế hệ 3 (Cefotaxime, Ceftriaxone), Gentamicin và Fluoroquinolones.

Bảng 1. Chọn kháng sinh cho vi trùng đa kháng thuốc.

Loại vi trùng đa kháng	Đề kháng với thuốc	Gây nhiễm trùng	Thuốc tốt cho nhiễm trùng từ nhẹ đến trung bình
MRSA bệnh viện	Penicillin Methicillin Erythromycin Tetracyclines Bactrim Ciprofloxacin	Mọi loại	Rifampicin+Flusidic acid, Tigecycline

MRSA cộng đồng	Penicillin Methicillin Erythromycin Tetracyclines Bactrim Ciprofloxacin	Mọi loại	Clindamycin, Tigecycline
VRE	Penicilli, Amoxycyclin, Vancomycin	Nhiễm m trùng tiểu	Nitrofuranoïn, Norfloxacin, Tigecycline
<i>Escherichia coli</i> đa kháng (ESBL)	Amoxycyclin, Amoxycyclin/clavulanate, Cefazolin, Cefalexin, Trimethoprim/sulfamethoxazole, Cefotaxime, Ceftriaxone	Nhiễm m trùng tiểu	Amoxycyclin/clavulanate (nếu còn nhạy) Norfloxacin (nếu còn nhạy)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> đa kháng	Ticarcillin, Ceftazidime, Meropenem, Gentamicin, Tobramycin, Norfloxacin, Ciprofloxacin	Nhiễm m trùng tiểu	Norfloxacin hay Ciprofloxacin (nếu còn nhạy)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Kháng nhiều thuốc		Colistin, Tigecycline
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Macrolides, Lincosamides, Tetracyclines và Trimethoprim/Sulfamethoxazole		Amoxicillin uống 1g / mỗi 8 giờ

VI. CÁC VI TRÙNG ĐƯỜNG RUỘT ĐA KHÁNG THUỐC KHÁC.

Họ *Klebsiella* cũng gây bệnh cảnh lâm sàng tương tự. Thuốc trị tốt là

Trimethoprim/sulfamethoxazole hay Fluoroquinolones (nếu còn nhạy) và Carbapenem cho nhiễm trùng nặng.

VII.VI TRÙNG *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* ĐA KHÁNG.

Ngày nay nhờ có vaccin ngừa ở trẻ con nên tần suất bệnh trên thế giới có giảm nhưng bệnh vẫn còn. Vi trùng kháng với Macrolides, Lincosamides, Tetracyclines và Trimethoprim/Sulfamethoxazole.

Ở Úc tỷ lệ vi trùng kháng thuốc là 10%. Thuốc còn dùng được là Amoxycillin uống 1g / mỗi 8 giờ.

VIII.VI TRÙNG *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ĐA KHÁNG.

Trong cộng đồng vi trùng cũng đa kháng gây nhiễm trùng tiểu phức tạp. Vi trùng này trong thiên nhiên đã kháng nhiều thuốc qua các cơ chế:

- bơm đẩy kháng sinh ra ngoài vi trùng,
- mất các lỗ porin ở thành tế bào vi trùng,
- thay đổi các đích của enzyme,
- sinh men betalactamase,
- sinh men metallo-carbapenemase,
- thay đổi các enzyme với họ Aminoglycoside.

Số kháng sinh còn nhạy rất hạn chế gồm: Ticarcillin, Piperacillin, Ceftazidime, Cefepime và Meropenem, Aminoglycosides (Gentamicin, Tobramycin, Amikacin), Fluoroquinolones (Norfloxacin, Ciprofloxacin).

Nếu nhiễm trùng nặng có thể dùng: Ciprofloxacin, Gentamicin, Tobramycin, Ceftazidime, Piperacillin-Tazobactam (Tazocin), Ticarcillin-Potassium Clavulanate (Timentin), Imipenem, Meropenem, Amikacin, Colistin.

Do vi trùng rất khó trị nên các tác giả khuyến cáo nên dùng phối hợp hai thứ trong đó có Aminoglycoside.

IX.VI TRÙNG *ACINETOBACTER BAUMANNII* ĐA KHÁNG.

Đây là vi trùng Gram âm hiếu khí, bình thường ít độc, gây nhiễm trùng cơ hội sau khi bệnh nhân dùng Cephalosporin, Quinolones và Carbapenem liều cao. Cơ chế đề kháng qua tiết men betalactamase.

Điều trị rất khó và bệnh lan tràn nhanh. Có thể dùng:

- Colistimethate sodium (người lớn và trẻ con) 2,5 mg/kg lên đến 150 mg/kg, mỗi 12 giờ,
- Tigecycline 100 mg IV (liều đầu tiên) sau đó 50 mg IV mỗi 12 giờ (người lớn). Thời gian điều trị là 14 đến 21 ngày nhưng phải điều chỉnh tùy từng bệnh nhân.

Một nhóm kháng sinh quan trọng là Tetracycline.. Được phát hiện năm 1940, Tetracycline có phổ rất rộng hiệu quả trên nhiều loại vi sinh. Thuốc được dùng rộng trong việc phòng ngừa và điều trị trên người lẫn trên thú. Đến năm 1953 lần đầu tiên thuốc bị đề kháng.

Cho đến 2005, hậu duệ của Tetracyclines là Tigecycline ra đời. Thuốc có tác dụng mạnh trên vi trùng hiếu khí lẫn kỵ khí Gram âm và Gram dương. Dù trên *Pseudomonas aeruginosa* thuốc không có tác dụng nhưng nhiều hứa hẹn với các vi trùng đa kháng thuốc hiện nay.

X. KẾT LUẬN.

Mặc dù đối với vi trùng đa kháng số kháng sinh còn tác dụng có hạn chế nhưng trong nhiều tình huống chúng ta có thể điều trị được sau khi nghiên cứu cẩn thận tình trạng của bệnh nhân.

Một lần nữa cho thấy việc dùng kháng sinh rất phức tạp và thầy thuốc cần quan tâm đến việc dùng kháng sinh hợp lý để tránh đa kháng ngày nay đã là vấn nạn toàn cầu.

Một cách cần lưu ý để đối phó với tình hình nhiễm khuẩn đa kháng thuốc là dùng lại các thuốc cũ và xoay dần các thuốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Turnidge J. (2010). *Multiresistant organisms at the front line*. Australian Prescriber. 33: 68-71.
- Multi-Resistant Organisms (MROs) (n.d.). Retrieved from <http://lifeinthefastlane.com.education/ccs/multi-resistant-bacteria>.
- Nicasio A et al. (2008). *The Current State of Multidrug-Resistant Gram-negative Bacille in North America*. *Pharmacotherapy*. 28: 235-249.
- Pankey GA. (2005). Tigecycline. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 56: 470-480. 2005.
- Cunha BA. (2010). Antibiotic Therapy of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Acinetobacter baumannii* in *Critical Care in Cunha BA (ed): Infections diseases in Critical Care Medicine*. Informa Healthcare. 3rd ed. pp. 512-520.
- APIC Text of Infection Control and Epidemiology. (2005, Jan) 2nd ed.
- Welte T. (2009). *Antibiotics in Severe Sepsis: Which Combinations Work? In Rello J et al (eds): Management of Sepsis: the PIRO Approach*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- Hawkey PM. (2011). *The Control of ESBL-Producing Bacteria in Gould IM et al (eds): Antibiotic Policies*. Springer-Science-Business Media.
- Colodner R et al. (2004). *Risk Factors for the Development of Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing Bacteria in Nonhospitalized Patients*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 23: 163-167.
- Hooton ThM et al. (2001). *Antimicrobial Resistance: A Plan of Action for Community Practice*. *American Family Physician*. 63: 1087-1096.
- Barbosa TM et al. (2000). *The impact of antibiotic use on resistance development and persistence*. *Drug Resistance Updates* 3: 303-311.