HỘI NGHỊ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO LIÊN TỤC

NỘI SAN THÁNG 10/2022

BAN TỔ CHỨC TRÂN TRỌNG CÁM ƠN CÁC NHÀ TÀI TRỢ

NHÀ TÀI TRỢ KIM CƯƠNG
GSK Pfizer
NHÀ TÀI TRỢ ĐỒNG
ZP THERAPEUTICS making healthcare more accessible

NỘI DUNG CHƯƠNG TRÌNH

NỘI DUNG CHƯƠNG TRÌNH

14:00 - 17:00
14/10/2022

04 tiết CME

PHIÊN BỆNH PHỔI MÔ KẼ HAY TỔN THƯƠNG MÔ KẼ DO VIRUS?

Chủ tọa: PGS.TS.BS. Trần Văn Ngọc

14:00 - 14:20	• **Đại cương về Bệnh phổi mô kẽ** **PGS.TS.BS. Trần Văn Ngọc** - Phó Chủ Tịch Hội Phổi Việt Nam
14:20 - 15:20	• **Hình ảnh cơ bản tổn thương phế nang-mô kẽ** **TS.BS. Đỗ Thị Tường Oanh** - Giảng Viên ĐHYK Phạm Ngọc Thạch
15:20 - 15:40	• **Giới thiệu sản phẩm OFEV trong điều trị Xơ Phổi Vô Căn (IPF)** **DS. Trần Văn Phúc** - Công Ty TNHH Boehringer Ingelheim Việt Nam
15:40 - 16:40	• **ILD hay tổn thương mô kẽ do virus? Tiếp cận chẩn đoán và điều trị** **TS.BS. Nguyễn Văn Thọ** - Chủ Nhiệm BM Lao & Bệnh Phổi - ĐHYD TP.HCM
16:40 - 17:00	• **Thảo luận và tổng kết** **Chủ tọa và Báo cáo viên**

04 tiết CME

PHIÊN NHIỄM KHUẨN HÔ HẤP NHI

Chủ tọa: PGS.TS.BS. Phan Hữu Nguyệt Diễm

14:00 - 15:00	• **Sử dụng kháng sinh hợp lý trong nhiễm trùng hô hấp trên ở trẻ em** **TS.BS. Trần Anh Tuấn** - Khoa Hô Hấp - BV Nhi Đồng 1
15:00 - 16:00	• **Kháng sinh điều trị viêm phổi cộng đồng ở trẻ em** **PGS.TS.BS. Phan Hữu Nguyệt Diễm** - GV Cao Cấp BM Nhi - ĐHYD TP.HCM
16:00 - 17:00	• **Cập nhật kháng sinh điều trị viêm phổi bệnh viện ở trẻ em** **PGS.TS.BS. Phùng Nguyễn Thế Nguyên** - Trưởng BM Nhi - ĐHYD TP.HCM

08:30 - 17:00
15/10/2022

08 tiết CME

PHIÊN TOÀN THỂ

Chủ tọa: GS.TS. Đinh Xuân Anh Tuấn - PGS.TS. Đinh Ngọc Sỹ - GS.TS. Ngô Quý Châu
PGS.TS. Nguyễn Thị Ngọc Dung - PGS.TS. Nguyễn Viết Nhung - PGS.TS. Trần Văn Ngọc

08:30 - 08:45	• **Phát biểu của Tổng Hội Y Học VN & Hội Phổi VN** **PGS.TS.BS. Nguyễn Viết Nhung**
08:45 - 09:00	• **Giới thiệu chương trình hội nghị và CME** **PGS.TS.BS. Trần Văn Ngọc** - Chủ Tịch LCH Hô Hấp TP.HCM
09:00 - 10:00	• **Hệ miễn dịch của cơ thể:** **Đáp ứng trước nhiễm vi sinh vật, áp dụng trong điều trị và dự phòng** **GS.TS.BS. Đinh Xuân Anh Tuấn** - Hiệu Trưởng Đại Học Y Khoa Corse - Pháp
10:30 - 11:00	• **Cập nhật tình hình kháng thuốc trong VPCĐ và VPBV trên thế giới và VN** **PGS.TS.BS. Trần Văn Ngọc** - Phó Chủ Tịch Hội Phổi VN
11:00 - 11:20	• **Vai trò của dữ liệu giám sát đề kháng kháng sinh tại Việt Nam và quốc tế trong ra quyết định trên thực hành lâm sàng** **TS.BS. Phạm Hùng Vân** - Chủ Tịch LCH Vi Sinh Lâm Sàng TP.HCM
11:20 - 11:40	• **Công ty**
11:40 - 12:00	• **Thảo luận và tổng kết** **Chủ tọa đoàn**

PHIÊN 1: VIÊM PHỔI BỆNH VIỆN - VIÊM PHỔI THỞ MÁY

Chủ tọa: PGS.TS.BS. Đinh Ngọc Sỹ - PGS.TS.BS. Nguyễn Viết Nhung - PGS.TS.BS.Lê Tiến Dũng

13:30 - 13:55	• **Tối ưu liều kháng sinh trong điều trị Viêm phổi nặng dựa trên PK/PD** **PGS.TS.DS. Nguyễn Hoàng An** - Giám Đốc Trung Tâm Quốc Gia về DI&ADR
13:55 - 14:20	• **Colistin và nhiễm khuẩn cấp do VK không phổ biến kháng thuốc** **TS.BS. Nguyễn Văn Thành** - Phó Chủ Tịch Hội Phổi VN
14:20 - 14:30	• **Dấu ấn sinh học trong quá trình điều trị BN nhiễm khuẩn: Chia sẻ ca lâm sàng VPTM** **PGS.TS.DS. Bùi Thị Hương Quỳnh** - Phó Khoa Dược - BV Thống Nhất
14:30 - 14:40	• **Tính kháng kháng sinh của 5 tác nhân gây VPTM và mối liên quan với nồng độ PCT tại BV Thống Nhất Đồng Nai** **TS.BS. Nguyễn Sĩ Tuấn** - Trưởng Khoa Vi Sinh - BV ĐK Thống Nhất Đồng Nai
14:40 - 15:05	• **Phòng ngừa viêm phổi bệnh viện viêm phổi liên quan thở máy trong đại dịch COVID-19: thách thức và giải pháp** **PGS.TS.BS. Lê Thị Anh Thư** - Chủ Tịch Hội Kiểm Soát Nhiễm Khuẩn VN
15:05 - 15:15	• **Giải lao**
15:15 - 15:40	• **Đặc tính kháng thuốc của K.Pneumoniae trên BN viêm phổi tại BV Thống Nhất TP.HCM** **ThS.BS. Lê Bảo Huy** - BV Thống Nhất TP.HCM
15:40 - 16:05	• **Lựa chọn kháng sinh Nhiễm khuẩn gram âm đa kháng: Cập nhật IDSA và ESCMID 2022** **PGS.TS.BS. Lê Tiến Dũng** - Trưởng Khoa Hô Hấp - BV ĐHYD TP.HCM
16:05 - 16:30	• **Đặc điểm lâm sàng và CLS của BN VPBV tại BV Thủ Đức 2018-2021** **BS. Nguyễn Bá Tùng** - Khoa Hô Hấp - BV Thành Phố Thủ Đức
16:30 - 17:00	• **Thảo luận và tổng kết** **Chủ tọa đoàn**

PHIÊN 2: VIÊM PHỔI CỘNG ĐỒNG VÀ ĐỢT CẤP COPD NHIỄM KHUẨN

Chủ tọa: GS.TS.BS. Ngô Quý Châu - TS.BS. Nguyễn Văn Thành - BS.CKII. Võ Đức Chiến

13:30 - 13:55	• **Diệt sạch Pseudomonas aeruginosa ở bệnh nhân COPD - Cập nhật các guidelines mới nhất** **TS.BS. Đỗ Thị Tường Oanh** - Giảng Viên ĐHYK Phạm Ngọc Thạch
13:55 - 14:20	• **Vai trò của coagulase - negative Staphylococci trong nhiễm trùng hô hấp** **ThS.BS. Dương Thị Thanh Vân** - Giảng Viên ĐHYD Cần Thơ
14:20 - 14:30	• **Công ty**
14:30 - 14:55	• **Xuống thang kháng sinh trong điều trị viêm phổi tại ICU - Từ khuyến cáo đến thực tế lâm sàng** **ThS.BS.CKI. Trần Thị Tố Quyên** - Giảng Viên ĐHYK Phạm Ngọc Thạch
14:55 - 15:20	• **Xác nhận một tác nhân vi sinh gây bệnh: hôm qua, hôm nay và ngày mai** **PGS.TS.BS. Lê Thượng Vũ** - Phó Khoa Hô Hấp - BV Chợ Rẫy
15:20 - 15:35	• **Giải lao**
15:35 - 16:00	• **Giá trị thang điểm PSI trong tiên lượng BN viêm phổi kèm SGMD do dùng Corticoid** **TS.BS. Võ Phạm Minh Thư** - Bộ Môn Nội - ĐHYD Cần Thơ
16:00 - 16:25	• **Nhiễm khuẩn hô hấp tại đơn vị ACOCU** **PGS.TS.BS. Lê Thị Tuyết Lan** - Chủ Tịch LCH Hen - Dị Ứng – MDLS TP.HCM
16:25 - 16:50	• **Nhiễm VK lao không điển hình NTM: khi nào cần điều trị** **BS.CKII. Nguyễn Đình Duy** - Phó Chủ Tịch Hội Phổi VN
16:50 - 17:10	• **Thảo luận và tổng kết** **Chủ tọa đoàn**

PHIÊN 3: VIÊM PHỔI DO NẤM

Chủ tọa: PGS.TS.BS.Trần Văn Ngọc - TS.BS. Phạm Hùng Vân - PGS.TS.BS. Vũ Văn Giáp

13:30 - 13:55	• **Nhiễm candida xâm lấn tại ICU - Ứng dụng guideline vào thực tiễn lâm sàng** **BS.CKII. Thái Minh Thiện** - Trưởng Khoa ICU - BV Tim Tâm Đức
13:55 - 14:20	• **Nấm cộng sinh hay nấm gây bệnh? Vai trò của các XN và XN sinh học phân tử** **TS.BS. Phạm Hùng Vân** - Chủ Tịch LCH Vi Sinh Lâm Sàng TP.HCM
14:20 - 14:30	• **Công ty**
14:30 - 14:55	• **Dinh dưỡng cho bệnh nhân viêm phổi tại ICU** **TS.BS. Lưu Ngân Tâm** - Trưởng Khoa Dinh Dưỡng - BV Chợ Rẫy
14:55 - 15:10	• **Giải lao**
15:10 - 15:35	• **Nhiễm nấm dịch tễ địa phương** **PGS.TS.BS. Trần Văn Ngọc** - Phó Chủ Tịch Hội Phổi VN
15:35 - 16:00	• **Viêm phổi trên bệnh nhân suy giảm miễn dịch** **TS.BS. Lê Thị Thu Hương** - Trưởng Khoa Hô Hấp - BV Nhân Dân Gia Định
16:00 - 16:25	• **Cập nhật chẩn đoán và điều trị viêm phổi do nấm** **PGS.TS.BS. Vũ Văn Giáp** - Phó Giám Đốc Trung Tâm Hô Hấp - BV Bạch Mai
16:25 - 16:50	• **Ca lâm sàng viêm phổi do nấm** **ThS.BS. Nguyễn Hồ Lam** - Giảng Viên Bộ Môn Nội - Đại Học Y Dược TP.HCM
16:50 - 17:10	• **Thảo luận và tổng kết** **Chủ tọa đoàn**

PHIÊN 4: VIÊM PHỔI Ở TRẺ EM

Chủ tọa: PGS.TS.BS. Phan Hữu Nguyệt Diễm - PGS.TS.BS. Phùng Nguyễn Thế Nguyên TS.BS.Trần Quang Khải

13:30 - 13:55	• **Đặc điểm viêm phổi hậu sởi ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Đồng 2** **ThS.BS. Lê Thị Ngọc** - Khoa Nhi - BV Tâm Anh TP.HCM
13:55 - 14:20	• **Phát hiện đồng nhiễm vi khuẩn ở trẻ viêm phổi nặng bằng Real-time PCR** **TS.BS. Trần Quang Khải** - Giảng Viên BM Nhi - ĐHYD Cần Thơ
14:20 - 14:45	• **Viêm phổi hoại tử và tình trạng đề kháng kháng sinh** **PGS.TS.BS. Phan Hữu Nguyệt Diễm** - GV Cao Cấp BM Nhi - ĐHYD TP.HCM
14:45 - 14:55	• **Công ty**
14:55 - 15:10	• **Giải lao**
15:10 - 15:35	• **Viêm phổi do Acinetobacter baumanii** **PGS.TS.BS. Phùng Nguyễn Thế Nguyên** - Trưởng BM Nhi - ĐHYD TP.HCM
16:00 - 16:10	• **Công ty**
16:10 - 16:35	• **Đề kháng kháng sinh nhóm macrolide của *S.pneumoniae*** **ThS.BS. Trịnh Hồng Nhiên** - Trưởng Khoa Hô Hấp - BV Nhi Đồng TP.HCM
16:35 - 17:00	• **Thảo luận và tổng kết** **Chủ tọa đoàn**

MỤC LỤC

1. BỆNH XƠ PHỔI: TỪ SINH LÝ BỆNH ĐẾN RỐI LOẠN CHỨC NĂNG HÔ HẤP 12
2. PULMONARY FIBROSIS: FROM PHYSIOPATHOLOGY TO LUNG FUNCTION ALTERATIONS 13
3. TỔN THƯƠNG MÔ KẼ TRÊN PHIM X QUANG & CT SCAN NGỰC 14
4. INTERSTITIAL LESIONS ON CHEST RADIOGRAPHS AND CT SCANS 14
5. BỆNH PHỔI MÔ KẼ HAY TỔN THƯƠNG MÔ KẼ DO VIRUS ? TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ 16
6. INTERSTITIAL LUNG DISEASE OR INTERSTITIAL ABNORMALITIES DUE TO VIRUS? AN APPROACH TO DIAGNOSIS AND MANAGEMENT 16
7. SỬ DỤNG KHÁNG SINH HỢP LÝ TRONG VIÊM HÔ HẤP TRÊN Ở TRẺ EM 17
8. ABSTRACT: APPROPRIATE USE OF ANTIBIOTICS FOR UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN17
9. KHÁNG SINH ĐIỀU TRỊ VIÊM PHỔI CỘNG ĐỒNG Ở TRẺ EM 19
10. ANTIBIOTICS FOR COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN 19
11. ĐIỀU TRỊ VIÊM PHỔI BỆNH VIỆN Ở TRẺ EM 20
12. HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA TREATMENT IN CHILDREN 20
13. HỆ MIỄN DỊCH CỦA CƠ THỂ: ĐÁP ỨNG TRƯỚC NHIỄM VI SINH VẬT , ÁP DỤNG TRONG ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG 21
14. IMMUNE RESPONSES TO MICROORGANISMS: BASIC CONSIDERATIONS AND CLINICAL IMPLICATIONS 21
15. CHIẾN LƯỢC QUỐC GIA NHẰM CẢI THIỆN ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH CỦA CÁC TÁC NHÂN GÂY VIÊM PHỔI 25
16. SUMMARY : NATIONAL STRATEGY TO IMPROVE THE ANTIBIOTIC RESISTANCE OF AGENTS CAUSING PNEUMONIA 26
17. TỐI ƯU CHẾ ĐỘ LIỀU KHÁNG SINH TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM PHỔI NẶNG DỰA TRÊN PK/PD 27
18. PHARMACODYNAMIC AND PHARMACOKINETIC CONSIDERATIONS IN THE TREATMENT OF SEVERE PNEUMONIA 27
19. COLISTIN VÀ NHIỄM TRÙNG PHỔI CẤP TÍNH DO VI KHUẨN KHÔNG PHỔ BIẾN - KHÁNG THUỐC 29
20. COLISTIN AND ACUTE PULMONARY INFECTIONS DUE TO UNCOMMON - MICROBIAL DRUG RESISTANT PATHOGENS 29
21. PHÒNG NGỪA VIÊM PHỔI BỆNH VIỆN/ VIÊM PHỔI LIÊN QUAN THỞ MÁY TRONG ĐẠI DỊCH COVID-19: THÁCH THỨC VÀ GIẢI PHÁP 63
22. HOSPITAL ASSOCIATED PNEUMONIA (HAP) AND VENTILATOR ASSOCIATED PNEMONIA (VAP) DURING COVID 19 PANDEMIC - CHALLENGES AND SOLUTIONS 63
23. ĐẶC TÍNH KHÁNG THUỐC CỦA KLEBSIELLA PNEUMONIAE TRÊN BỆNH NHÂN VIÊM PHỔI TẠI BỆNH VIỆN THỐNG NHẤT 65
24. CHARACTERISTIC OF ANTIBIOTIC RESITANCE OF KLEBSIELLA PNEUMONIAE ON PNEUMONIA PATIENTS AT THONG NHAT HOSPITAL 65
25. LỰA CHỌN KHÁNG SINH NHIỄM KHUẨN GRAM ÂM ĐA KHÁNG : CẬP NHẬT IDSA VÀ ESCMID 2022 67
26. CHOICE OF ANTIBIOTICS MULTIDRUG-RESISTANT GRAM-NEGATIVE INFECTIONS: UPDATE IDSA AND ESCMID 2022 67

27. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN VIÊM PHỔI BỆNH VIỆN VÀ VIÊM PHỔI THỞ MÁY TẠI BỆNH VIỆN THÀNH PHỐ THỦ ĐỨC TRONG GIAI ĐOẠN 2018 - 2021 69
28. ABSTRACT : CLINICAL AND PARACLINICAL CHARACTERISTIC OF HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA AND VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA IN THU DUC CITY HOSPITAL FROM 2018 TO 2021 70
29. ĐIỀU TRỊ NHIỄM P.AERUGINOSA HÔ HẤP CẤP VÀ MẠN TÍNH Ở BỆNH NHÂN COPD 72
30. MANAGEMENT OF ACUTE AND CHRONIC BRONCHIAL INFECTION OF P.AERUGINOSA IN COPD PATIENTS?.. 72
31. VAI TRÒ CỦA COAGULASE – NEGATIVE STAPHYLOCOCCI TRONG BỆNH LÝ NHIỄM TRÙNG 74
32. ROLE OF COAGULASE – NEGATIVE STAPHYLOCOCCI IN INFECTIOUS DISEASE 74
33. XUỐNG THANG KHÁNG SINH TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM PHỔI TẠI CÁC KHOA SĂN SÓC TÍCH CỰC – TỪ KHUYẾN CÁO ĐẾN CHỨNG CỨ LÂM SÀNG 75
34. ABSTRACT : ANTIMICROBIAL DE – ESCALATION OF PNEUMONIAE IN THE ICU – FROM RECOMMENDATIONS TO LEVEL OF EVIDENCE 76
35. NHẬN BIẾT TÁC NHÂN GÂY BỆNH TRONG NHIỄM TRÙNG HÔ HẤP: HÔM QUA, HÔM NAY VÀ NGÀY MAI. ... 78
36. IDENTIFYING PATHOGENS IN RESPIRATORY INFECTIONS: YESTERDAY, TODAY AND TOMORROW. 78
37. GIÁ TRỊ CỦA THANG ĐIỂM PSI TRONG TIÊN LƯỢNG NGƯỜI BỆNH VIÊM PHỔI CỘNG ĐỒNG KÈM SUY GIẢM MIỄN DỊCH DO DÙNG THUỐC CORTICOSTEROID 79
38. PROGNOSIS VALUE OF PSI IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA WITH CORTICOSTEROID-RELATED IMMUNODEFICIENCY AT CAN THO UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY IN 2020 - 2021 79
39. VIÊM PHỔI CỘNG ĐỒNG TRONG CÁC ĐƠN VỊ QUẢN Ý BỆNH NHÂN HEN, COPD NGOẠI TRÚ 81
40. COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA IN ASTHMA-COPD OUTPATIENT CARE UNIT – ACOCU 82
41. NHIỄM VI KHUẨN LAO KHÔNG ĐIỂN HÌNH : KHI NÀO CẦN ĐIỀU TRỊ 84
42. NTM : WHEN NEED TREATMENT 85
43. NHIỂM NẤM CANDIDA XÂM LẤN TẠI ICU – LIỆU PHÁP KHÁNG NẤM TỐI ƯU 86
44. INVASIVE CANDIADA INFECTIONS IN THE ICU – OPTIMAL ANTIFINGAL THERAPY 87
45. DINH DƯỠNG TRONG BỆNH VIÊM PHỔI 88
46. NUTRITION THERAPY IN PNEUMONIA 88
47. NHIỄM NẤM ĐỊA PHƯƠNG HAY VÙNG DỊCH TỄ (ENDEMIC FUNGAL INFECTION) 89
48. ABSTRACT : REGIONAL FUNGAL INFECTIONS (ENDEMIC FUNGAL INFECTION) 90
49. VIÊM PHỔI Ở BỆNH NHÂN SUY GIẢM MIỄN DỊCH 92
50. PNEUMONIA IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS 93
51. CẬP NHẬT CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ VIÊM PHỔI DO NẤM 95
52. UPDATE ON DIAGNOSIS AND MANAGEMENT FUNGAL PNEUMONIA 95
53. ĐẶC ĐIỂM VIÊM PHỔI HẬU SỞI Ở TRẺ EM TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 2 97
54. CHARACTERISTICS OF POST-MEASLES PNEUMONIA IN CHILDREN AT CHILDREN'S HOSPITAL NO2 97
55. TÓM TẮT: PHÁT HIỆN ĐỒNG NHIỄM VI KHUẨN Ở TRẺ VIÊM PHỔI NẶNG BẰNG REAL-TIME PCR 99
56. ABSTRACT: DETECTING BACTERIOLOGICAL CO-INFECTION IN CHILDREN WITH SEVERE PNEUMONIA BY REAL-TIME PCR 99
57. VIÊM PHỔI HOẠI TỬ VÀ TÌNH TRẠNG ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH 102

58. **NECROTIZING PNEUMONIA AND ANTIBIOTIC RESISTANCE** **102**
59. **NHIỄM KHUẨN DO ACINETOBACTER VÀ SỰ ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH** **104**
60. **ACINETOBACTER INFECTION AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE** **105**
61. **TÓM TẮT : ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH CỦA PHẾ CẦU** **109**
62. **ABSTRACT : ANTIBIOTICS RESISTANCE OF PNEUMOCOCCUS** **109**

Zitromax®
(AZITHROMYCIN)

Pfizer Breakthroughs that change patients' lives

PP-ZIT-VNM-0204

sử dụng AUGMENTIN nếu nghi ngờ tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn do sự xuất hiện của ban dạng sởi liên quan đến tình trạng này sau khi dùng amoxicillin. Sử dụng kéo dài đôi khi có thể gây tăng sinh các vi khuẩn không nhạy cảm. Viêm đại tràng giả mạc đã được báo cáo khi dùng kháng sinh và với mức độ nghiêm trọng từ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Do đó, cần nhắc đến đoán này rất quan trọng ở những bệnh nhân xuất hiện tiêu chảy trong hoặc sau khi dùng kháng sinh. Tiêu tiêu chảy nhầu hoặc kéo dài hoặc bệnh nhân bị đau bụng có thể, tiến ngưng điều trị ngay lập tức và kiểm tra bệnh nhân thêm. Hiếm có báo cáo về sự kéo dài bất thường thời gian prothrombin ở những bệnh nhân dùng AUGMENTIN và các thuốc chống đông máu dùng đường uống. Tiến theo đổi thích hợp khi các thuốc chống đông máu được kê toa đồng thời. Có thể cần điều chỉnh liều các thuốc chống đông máu dùng đường uống để duy trì mức độ chống đông mong muốn. Tiến dùng AUGMENTIN thận trọng ở những bệnh nhân có dấu hiệu rối loạn chức năng gan. Hiếm có báo cáo vàng da ứ mật, có thể nặng nhưng thường hồi phục. Các dấu hiệu và triệu chứng có thể không trở nên rõ ràng cho đến tận 6 tuần sau khi ngưng điều trị. Tiến điều chỉnh liều AUGMENTIN ở bệnh nhân suy thận theo khuyến cáo trong phần liều lượng và cách dùng. Chứng co giật có thể xảy ra ở những bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận hoặc đang sử dụng liều cao. Đã quan sát thấy tính hiệu ở những bệnh nhân giảm tiểu tiết nước, tiểu nhưng dễ tiến, chủ yếu gặp ở bệnh nhân dùng đường tiêm truyền. Tiến khuyến bệnh nhân duy trì đủ lượng nước đưa vào và lượng nước tiểu đảm bảo để giảm khả năng xuất hiện tinh thể amoxicilin niệu. **ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC**: Chưa quan sát thấy tác dụng không mong muốn liên quan đến khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. **THỜI KỲ VÀ CHO CON BÚ**: Những nghiên cứu về khả năng sinh sản trên động vật (chuột nhắt và chuột cống) khi dùng AUGMENTIN đường uống và tiêm truyền không cho thấy tác dụng sinh quái thai. Trong một nghiên cứu đơn ở những phụ nữ sinh non do vỡ màng ối sớm (pPROM), đã có báo cáo về việc điều trị dự phòng với AUGMENTIN có thể liên quan đến tăng nguy cơ viêm ruột hoại tử ở trẻ sơ sinh. Cũng như tất cả các thuốc khác, nên tránh dùng thuốc trong thai kỳ, nhất là trong ba tháng đầu. Trừ khi bác sĩ cho là cần thiết. Có thể dùng AUGMENTIN trong thời gian cho con bú. Ngoại trừ ngay cơ bị mẫn cảm, liên quan đến việc thuốc bài tiết một lượng rất ít vào sữa mẹ, chưa có tác dụng bất lợi nào chỉ trẻ đang bú mẹ. **TƯƠNG TÁC**: Không khuyến cáo sử dụng đồng thời probenecid. Probenecid làm giảm bài tiết amoxicilin qua ống thận. Sử dụng đồng thời với AUGMENTIN có thể gây tăng và kéo dài nồng độ amoxicilin trong máu nhưng không ảnh hưởng đến clavulanat. Sử dụng đồng thời allopurinol trong khi điều trị với amoxicilin có thể gây tăng khả năng xảy ra các phản ứng dị ứng trên da. Không có dữ liệu về việc sử dụng kết hợp AUGMENTIN với allopurinol. Cũng giống như các kháng sinh khác, AUGMENTIN có thể ảnh hưởng đến hệ vi khuẩn đường ruột dẫn đến làm giảm tái hấp thu oestrogen và làm giảm hiệu quả của các thuốc tránh thai đường uống dùng kết hợp. Trong các ý kiến, hiếm có các trường hợp tăng INR ở những bệnh nhân dùng acenocoumarol hoặc warfarin và được kê toa 1 đợt amoxicilin. Nên cần thiết kê toa đồng thời, nên theo dõi nên thận thời gian prothrombin hoặc INR khi bắt đầu hoặc ngưng dùng AUGMENTIN. Ở những bệnh nhân đang dùng methotrexate methotrexate, đã có báo cáo về sự giảm nồng độ methotrexate liều cao (methotrexate) của chất chuyển hóa có hoạt tính mercaptopurine acid (MPA) khoảng 50% sau khi bắt đầu dùng amoxicilin đường uống kết hợp acid clavulanic. Sự thay đổi nồng độ methotrexate liều có thể không thể hiện chính xác, không thay đổi về mức phơi nhiễm MPA đáng kể. **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN**: Rất phổ biến (≥1/10): Tiêu chảy (ở người lớn). Phổ biến (≥1/100 và <1/10): Buồn nôn, nôn, nhiễm nấm candida trên da và niêm mạc, tiêu chảy (ở trẻ em). Không phổ biến (≥1/1000 và <1/100): Chóng mặt, đau đầu, khó tiêu, có báo cáo ban đỏ tăng men gan ALT và AST, ban mề đa, ngứa, mày đay. Hiếm (≥1/10.000 và <1/1000): giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu có hồi phục, ban đỏ đa hình. Rất hiếm (<1/10.000): viêm đại tràng do kháng sinh, phù mạch thần kinh, phản vệ và thiếu máu tan máu, viêm gan và vàng da ở mắt, hội chứng Stevens–Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc, viêm thận kẽ, tinh thể niệu, tăng đông có thể hồi phục và co giật, loét lưỡi đen, viêm da bong nước bọng nước và ngoại ban mụn mủ cấp tính toàn thân (AGEP). Các biến cố này thường hồi phục. **GIÁ LIỀU**: Các triệu chứng trên đường tiêu hóa và rối loạn cân bằng nước điện giải có thể xảy ra sau quá liều. Có thể điều trị triệu chứng biểu hiện trên đường tiêu hóa với lưu ý cân bằng nước và điện giải. Đã gặp tinh thể niệu amoxicilin, trong một số trường hợp dẫn đến suy thận (xem Cảnh báo và Thận trọng). AUGMENTIN có thể được loại bỏ khỏi vòng tuần hoàn bằng thẩm phân máu.

VISA: VN-20517-17. NHÀ SẢN XUẤT: SmithKlineBeecham plc - Clarendon road, Worthing, West Sussex, BN14 8QH, United Kingdom. **NHÀ PHÂN PHỐI:** Công ty cổ phần Dược liệu TW2 (PHYTOPHARMA), 24 Nguyễn Thị Nghĩa, Q1, TP. HCM.

Thông tin đầy đủ xin xem tờ hướng dẫn sử dụng thuốc. Xin liên hệ VFRD GlaxoSmithKline Pte. Ltd. Tòa nhà Metropolitan – 701, 235 Đồng Khởi, Q1, TP. HCM. SĐT 028.38246744 – Fax: 028.38246722. Tòa nhà Corner Stone – Phòng 603, 16 Phan Chu Trinh, Q. Hoàn Kiếm, Hà Nội. SĐT 024.39362607 – Fax: 024.39362608. Đưa trên GDS21/R/R0 Ban hành ngày 18 tháng 01 năm 2013. AUGMENTIN là nhãn hiệu thương mại đã đăng ký của GlaxoSmithKline group of companies. AUGTAB 1215-09/18/113. Xin xem **thông báo các tác dụng ngoại ý** của thuốc về VFRD GlaxoSmithKline Pte. Ltd tại TP. HCM và Hà Nội hoặc số điện thoại di động 0903405225 hoặc email: antoanthuoc@gsk.com.

PM-VN-ACA-LBHD-190002. ADD: 11/2021

AUGMENTIN
Amoxicillin + clavulanic acid

AUGMENTIN

gsk

Kháng sinh với phổ kháng khuẩn rộng đặc biệt chống lại các vi khuẩn thường gây bệnh trong cộng đồng và bệnh viện.

AUGMENTIN dạng uống dùng 2 lần/ngày được chỉ định để điều trị ngắn hạn nhiễm khuẩn ở các vị trí dưới đây:

- **Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên**
- **Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới**
- **Nhiễm khuẩn đường niệu-sinh dục**
- **Nhiễm khuẩn da và mô mềm**
- **Nhiễm khuẩn xương và khớp**
- **Nhiễm khuẩn răng**

PM-VN-ACA-LBHD-190002. ADD: 11/2021

AUGMENTIN
Amoxicillin + clavulanic acid

Tính nhạy cảm của vi khuẩn với AUGMENTIN sẽ thay đổi theo địa lý và thời gian. Nên tham khảo dữ liệu về tính nhạy cảm của các vi khuẩn tại địa phương nếu có, và tiến hành lấy mẫu vi sinh và xét nghiệm về tính nhạy cảm nếu cần.

AUGMENTIN là thuốc kháng sinh với phổ kháng khuẩn rộng đặc biệt chống lại các vi khuẩn thường gây bệnh trong cộng đồng và bệnh viện. Tác dụng ức chế men beta-lactamase của clavulanate mở rộng phổ kháng khuẩn của amoxicillin hơn nữa, bao gồm nhiều chủng đã kháng các kháng sinh nhóm beta-lactam khác.

AUGMENTIN dạng uống dùng 2 lần/ngày được chỉ định để điều trị ngắn hạn nhiễm khuẩn ở các vị trí dưới đây:

- **Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (gồm cả tai-mũi-họng)** như viêm amidan, viêm xoang, viêm tai giữa.
- **Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới** như đợt cấp của viêm phế quản mạn, viêm phổi thùy và viêm phế quản phổi.
- **Nhiễm khuẩn đường niệu-sinh dục** như viêm bàng quang, viêm niệu đạo, viêm thận-bể thận.
- **Nhiễm khuẩn da và mô mềm** như nhọt, áp-xe, viêm mô tế bào, nhiễm khuẩn vết thương.
- **Nhiễm khuẩn xương và khớp** như viêm tủy xương.
- **Nhiễm khuẩn răng** như áp-xe ổ răng.

Tính nhạy cảm in vitro của các vi khuẩn với Augmentin

Những vi khuẩn thường nhạy cảm

Vi khuẩn Gram dương	Vi khuẩn Gram âm
***Streptococcus pyogenes*†**	***Haemophilus influenzae****
***Streptococcus agalactiae*†**	***Moraxella catarrhalis****
***Streptococcus spp. (vi khuẩn β tan máu khác)*†**	*Bordetella pertussis*
Bacillus anthracis	*Haemophilus parainfluenzae*
Enterococcus faecalis	*Helicobacter pylori*
Listeria monocytogenes	*Neisseria gonorrhoeae*
Nocardia asteroides	*Pasteurella multocida*
*Staphylococcus aureus (nhạy cảm với methicillin)**	*Vibrio cholerae*
Staphylococcus saprophyticus (nhạy cảm với methicillin)	*Bacteroides fragilis*
Tụ cầu khuẩn không có men coagulase (nhạy cảm với methicillin)	*Bacteroides spp.*
Clostridium spp.	*Capnocytophaga spp.*
Peptococcus niger	*Eikenella corrodens*
Peptostreptococcus magnus	*Fusobacterium nucleatum*
Peptostreptococcus micros	*Fusobacterium spp.*
Peptostreptococcus spp.	*Porphyromonas spp.*
	Prevotella spp.

PM-VN-ACA-LBHD-190002. ADD: 11/2021

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

NGƯỜI LỚN VÀ TRẺ TRÊN 12 TUỔI

Augmentin 1 g

Nhiễm khuẩn nặng
1 viên 1 g x 2 lần/ngày

TRÌNH BÀY: AUGMENTIN 1 g mỗi viên chứa 875 mg amoxicilin và 125 mg acid clavulanic. Dạng bào chế: Viên nén bao phim. Hộp 2 vỉ x 7 viên nén bao phim. **CHỈ ĐỊNH**: AUGMENTIN là thuốc kháng sinh với phổ kháng khuẩn rộng đặc biệt chống lại các vi khuẩn thường gây bệnh trong cộng đồng và bệnh viện. Tác dụng ức chế men beta-lactamase của clavulanate mở rộng phổ kháng khuẩn của amoxicilin hơn nữa, bao gồm nhiều chủng đã kháng các kháng sinh nhóm beta-lactam khác. Nên sử dụng AUGMENTIN theo hướng dẫn kê toa thuốc kháng sinh chống trước và dữ liệu về tính nhạy cảm của các vi khuẩn tại địa phương. AUGMENTIN dạng uống dùng 2 lần/ngày được chỉ định để điều trị ngắn hạn nhiễm khuẩn ở các vị trí dưới đây: Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (gồm cả tai-mũi-họng) như viêm amidan, viêm xoang, viêm tai giữa. Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới như đợt cấp của viêm phế quản mạn, viêm phổi thùy và viêm phế quản phổi. Nhiễm khuẩn đường niệu-sinh dục như viêm bàng quang, viêm niệu đạo, viêm thận-bể thận. Nhiễm khuẩn da và mô mềm như nhọt, áp-xe, viêm mô tế bào, nhiễm khuẩn vết thương. Nhiễm khuẩn xương và khớp như viêm tủy xương. Nhiễm khuẩn răng như áp-xe ổ răng. Các nhiễm khuẩn khác như rau thai nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn sau khoa, nhiễm khuẩn trong ổ bụng. Tính nhạy cảm của vi khuẩn với AUGMENTIN sẽ thay đổi theo địa lý và thời gian (xem Các Đặc tính được học). Được lực học đã biết thêm thông tin). Nên tham khảo dữ liệu về tính nhạy cảm của các vi khuẩn tại địa phương nếu có, và tiến hành lấy mẫu vi sinh và xét nghiệm về tính nhạy cảm nếu cần. **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG**: **Liều thông thường để điều trị nhiễm khuẩn**: Người lớn và trẻ trên 12 tuổi: Nhiễm khuẩn nhẹ đến vừa: 1 viên 625 mg x 2 lần/ngày. Nhiễm khuẩn nặng: 1 viên 1 g x 2 lần/ngày. Có thể bắt đầu điều trị bằng đường tiêm truyền và tiếp nối bằng đường uống. **Liều dùng cho nhiễm khuẩn răng (như áp-xe ổ răng)**: Người lớn và trẻ trên 12 tuổi*: 1 viên 625 mg x 2 lần/ngày, dùng trong 5 ngày*. Không khuyến cáo dùng viên 625 mg và 1 g cho trẻ 12 tuổi và nhỏ hơn. **Liều dùng cho bệnh nhân suy thận**: Người lớn: Chỉ nên dùng viên 1 g cho những bệnh nhân có mức lọc cầu thận >30 ml/phút.

Suy thận nhẹ (độ thanh thải creatinine >30 ml/phút)	Suy thận trung bình (độ thanh thải creatinine 10 - 30 ml/phút)	Suy thận nặng (độ thanh thải creatinine < 10 ml/phút)
Không thay đổi liều dùng (1 viên 625 mg x 2 lần/ngày hoặc 1 viên 1 g x 2 lần/ngày)	1 viên 625 mg x 2 lần/ngày Không nên dùng viên 1 g	Không quá 1 viên 625 mg mỗi 24 giờ

Liều dùng cho bệnh nhân suy gan: Thận trọng khi dùng, nên kiểm tra chức năng gan định kỳ. **CÁCH DÙNG**: Nên nuốt cả viên và không được nhai. Nếu cần, có thể bẻ đôi viên thuốc rồi nuốt và không được nhai. Uống thuốc vào đầu bữa ăn để hạn chế tối đa khả năng không dung nạp đường tiêu hóa. Không nên điều trị quá 14 ngày mà không kiểm tra. **CHỐNG CHỈ ĐỊNH**: Quá mẫn với beta-lactam. Tiền sử vàng da/rối loạn chức năng gan liên quan đến amoxicilin-clavulanat. **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG**: Hỏi kỹ tiền sử phản ứng quá mẫn với penicilin, cephalosporin và các dị nguyên khác trước khi khởi đầu điều trị bằng AUGMENTIN. Đã có báo cáo về các phản ứng quá mẫn nặng và đôi khi gây tử vong (đang phản vệ) ở những bệnh nhân điều trị bằng penicilin. Các phản ứng này thường xảy ra hơn ở những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với penicilin. Nên tránh

PM-VN-ACA-LBHD-190002. ADD: 11/2021

AUGMENTIN
Amoxicillin + clavulanic acid

BỆNH XƠ PHỔI: TỪ SINH LÝ BỆNH ĐẾN RỐI LOẠN CHỨC NĂNG HÔ HẤP

GS.TS.BS. ĐINH XUÂN ANH TUẤN, BV COCHIN & ĐẠI HỌC Y PARIS CITÉ

Tóm tắt

Bệnh xơ phổi được đặc trưng bởi sự tích tụ quá mức chất gian bào và tiêu hủy các cấu trúc phổi, dẫn đến suy hô hấp. Sinh bệnh học của xơ phổi khá phức tạp, phụ thuộc nhiều vào nguyên nhân của bệnh, liên quan đến nhiều đường dẫn sinh học tế bào và phân tử. Trong bệnh xơ phổi do xơ cứng bì, bằng chứng mô học cho thấy sự hiện diện đồng thời của các tổn thương vi mạch máu, hiện tượng viêm và kích hoạt tự miễn, xen bởi các ổ xơ hóa. Số lượng ngày càng nhiều các yếu tố tăng trưởng, các chất trung gian tế bào và các vi chất tế bào được phát hiện có tham gia vào quá trình phát triển và duy trì viêm và xơ hóa trong căn bệnh mô liên kết này. Xơ phổi vô căn không chỉ ảnh hưởng các vùng phế nang mà còn ảnh hưởng đến đường hô hấp và hệ thống mạch máu phổi, dẫn đến những biến đổi trong cơ học phổi, quá trình trao đổi khí, sinh lý học phế quản cũng như huyết động học phổi. Các cơ chế gây khó thở và hạn chế gắng sức cũng được thảo luận trong bài tổng quan này.

PULMONARY FIBROSIS: FROM PHYSIOPATHOLOGY TO LUNG FUNCTION ALTERATIONS

PROF. ĐINH XUÂN ANH TUẤN, MD, PHD. COCHIN PARIS UNIVERSITY HOSPITAL

Abstract

Pulmonary fibrosis (PF) is characterized by excessive matrix accumulation and destruction of lung structures, leading to respiratory failure. The physiopathology of this disorder is complex, depending largely on its etiology, implicating several cellular and molecular pathways. In systemic sclerosis-related PF, histological findings demonstrated the co-existence of microvascular damages, inflammation, and autoimmune activation, intercalated by fibrotic foci. Increasing quantity of growth factors, cytokines, and chemokines have been found to participate in developing and maintaining inflammation and fibrotic disorders in this connective tissue disease. Idiopathic PF affects not only alveolar regions but also extends to airways and pulmonary vascular system, leading to alterations in lung mechanics, gas exchange, airway physiology as well as pulmonary hemodynamics. The mechanisms implicating to dyspnea and exertional limitation are also discussed in this general review.

TỔN THƯƠNG MÔ KẼ TRÊN PHIM X QUANG & CT SCAN NGỰC

ĐỖ THỊ TƯỜNG OANH

Trên phim X quang ngực, các bất thường của mô kẽ thường được nghĩ đến khi có hình ảnh tổn thương kiểu lưới, kiểu nốt và lưới – nốt. Cần phải phân biệt với các tổn thương kiểu phế nang với các đặc điểm như không phân bố theo thùy hay phân thùy, có giới hạn rõ, không chứa air-bronchogram và diễn tiến thay đổi chậm theo thời gian.

Tất cả các bất thường dạng mô kẽ phát hiện trên phim X quang ngực nên được chỉ định chụp phim CT scan ngực độ phân giải cao. Các hình ảnh tổn thương mô kẻ có thể gặp được trên phim CT scan ngực bao gồm: Tổn thương dạng lưới do dày vách gian tiểu thùy; tổn thương đa nốt bao gồm nốt trung tâm tiểu thùy, nốt nằm quanh tiểu thùy (perilymphatic) hay nốt bất kỳ và tổn thương lưới và nốt kết hợp. Các tổn thương khác như dày vách trong tiểu thùy, dày lõi mạch máu – phế quản.

Để phân tích phim CT scan ngực khi gặp tổn thương dạng mô kẽ, cần phân tích theo lưu đồ từng bước để chẩn đoán. Bước 1 cần phân tích tổn thương có các điểm đặc trưng của xơ phổi hay không và loại trừ các nguyên nhân dày mô kẻ không do xơ phổi như phù phổi, thâm nhiễm tế bào eosinophil, lắng đọng protein phế nang…Ở bước 2, dựa trên các tiêu chuẩn hình ảnh học để chẩn đoán viêm phổi kẻ thông thường (UIP) xác định, nghi ngờ, không xác định hoặc các chẩn đoán thay thế. Ở bước 3 cần kết hợp với vị trí phân bố và các tổn thương đi kèm khác để chẩn đoán nguyên nhân. Chẩn đoán xác định xơ phổi cần kết hợp giữa lâm sàng, hình ảnh học và mô bệnh học.

INTERSTITIAL LESIONS ON CHEST RADIOGRAPHS AND CT SCANS

DO THI TUONG OANH

On chest radiographs, interstitial abnormalities are often suspected in the presence of reticular, nodular, and reticulo-nodular lesions. It must be distinguished from alveolar lesions with features such as non-lobular or segmental distribution, well-defined boundaries, absence of air-bronchogram, and slow progression over time.

All interstitial abnormalities detected on chest radiographs should warrant a high-resolution chest CT scan. The images of interlobular tissue lesions that can be seen on the CT scan of the chest include: Reticular lesions due to thickening of the interlobular septum; Multinodular lesions include centrilobular, perilymphatic, or random nodules and reticulo-nodular lesions. Other lesions such as thickening of the wall in the lobules, thickening of the vascular-bronchial core.

To analyze the CT scan of the chest when having an interstitial lesion, it is necessary to analyze it according to a flow chart for diagnosis. Step 1 needs to analyze the lesion with features of pulmonary fibrosis or not and exclude non-fibrotic causes of interstitial tissue thickening such as pulmonary edema, eosinophil infiltration, pulmonary alveolar proteinosis, etc. In step 2, diagnoses based on imaging criteria of confirmed, suspected, unspecified, or alternative unusual interstitial pneumonia (UIP). In step 3, combines the distribution location and other accompanying lesions to etiological diagnose. The definitive diagnosis of pulmonary fibrosis requires a combination of clinical, imaging, and histopathology.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. American Thoracic Society, European Respiratory SocietyAmerican Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American

Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). Am J Respir Crit Care Med 2000;161:646–664.

2. American Thoracic Society, European Respiratory SocietyAmerican Thoracic Society. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). **Am J Respir Crit Care Med Vol 198, Iss 5, pp e44–e68, Sep 1, 2018.**
3. Chae KJ, Jin GY, Goo J M, Chung M J. Interstitial Lung Abnormalities: What Radiologists Should Know Korean J Radiol 2021;22(3):454-463. https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0191
4. Bridget A. G, Joyce S. L, Talmadge E. K. Nonspecific interstitial pneumonitis and other idiopathic interstitial pneumonias. Murray and Nadel's- Textbook of respiratory medicine 7th Ed. Copyright © 2022 by Elsevier, Inc.

BỆNH PHỔI MÔ KẼ HAY TỔN THƯƠNG MÔ KẼ DO VIRUS ? TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ

NGUYỄN VĂN THỌ[1]

Bệnh phổi mô kẽ (BPMK) là một nhóm bệnh gồm hơn 200 thể bệnh khác nhau được đặc trưng bởi bất thường nhu mô phổi lan tỏa. BPMK có thể được chia thành các phân nhóm: có nguyên nhân, viêm phổi mô kẽ vô căn, viêm dạng hạt và nguyên nhân khác. BPMK là một dạng bệnh mạn tính, loại trừ nguyên nhân nhiễm trùng và ung thư. Biểu hiện trên hình ảnh học của BPMK thỉnh thoảng giống biểu hiện của các bệnh nhiễm trùng, đặc biệt là tổn thương mô kẽ do virus. Các biểu hiện tương tự của BPMK và virus bao gồm tổn thương dạng lưới hoặc lưới nốt trên X-quang ngực; dạng kính mờ hoặc dầy vách gian tiểu thùy hoặc dạng lưới mảnh trên CT ngực. Bài trình bày này sẽ gợi ý cách tiếp cận để phân biệt bất thường trên hình ảnh học giữa BPMK và virus. Chúng tôi cũng nhấn mạnh cách xử trí một số bất thường trên hình ảnh học do BPMK và virus.

INTERSTITIAL LUNG DISEASE OR INTERSTITIAL ABNORMALITIES DUE TO VIRUS? AN APPROACH TO DIAGNOSIS AND MANAGEMENT

NGUYEN VAN THO

Interstitial lung disease (ILD) is a group consisting of 200 different diseases characterized by diffuse lung parenchymal abnormalities. Interstitial lung disease can be divided into 4 subgroups: with known causes, idiopathic interstitial pneumonia, granuloma and other causes. ILD is a chronic disease, excluding infectious and malignant causes. Abnormalities on thoracic imaging of ILD sometimes mimic those of infetious diseases, especially interstitial abnormalities due to virus. The similar abnormalities of both ILD and virus include reticular or reticulonodular opacities on chest x-ray; ground-glass opacities or interlobular septal thicknening or fine reticular pattern on chest CT. This presentation will suggest an approach to differentiate abnormalities on thoracic imaging between ILD and virus. We also highlight the management of abnormalities on thoracic imaging due to ILD or virus.

[1] *Tiến sĩ, bác sĩ; Trưởng Bộ môn Lao và Bệnh Phổi, Đại Học Y Dược TP.HCM; thonguyen0225@ump.edu.vn; 090 8215262*

SỬ DỤNG KHÁNG SINH HỢP LÝ TRONG VIÊM HÔ HẤP TRÊN Ở TRẺ EM

TS BS TRẦN ANH TUẤN

Viêm hô hấp trên (VHHT) là bệnh lý rất thường gặp ở trẻ em. Vấn đề sử dụng kháng sinh (KS) trong VHHT ở trẻ em vẫn luôn là vấn đề bàn cãi hiện nay vì tuy hơn 90% là do virus nhưng chỉ định KS trong VHHT trẻ em vẫn rất phổ biến. Chỉ định KS không cần thiết này chính là nguyên nhân chính yếu của đề kháng KS.

Các lý do thường được nêu ra để biện hộ cho chỉ định KS không phù hợp này là chẩn đoán không chắc chắn, áp lực văn hóa – xã hội – kinh tế, thực hành lâm sàng không đúng và kỳ vọng của cha mẹ bệnh nhi. Vấn đề này xảy ra nặng nề nhất tại các nước có thu nhập trung bình và thấp, nơi mà nguồn lực chẩn đoán còn hạn chế.

Việc thường xuyên xem xét lại các khuyến cáo và hướng dẫn điều trị VHHT ở trẻ em là rất cần thiết nhằm định hướng và sử dụng KS hợp lý. Việc đào tạo y khoa liên tục cũng như những cố gắng trong thay đổi hành vi của thầy thuốc và thân nhân bệnh nhi là rất cần thiết để cải thiện tình hình.

Do vậy, bài tổng quan này chủ yếu trình bày cách sử dụng KS hợp lý nhất trong các trường hợp VHHT thường gặp ở trẻ em (cảm lạnh, viêm mũi họng, viêm họng, viêm tai giữa cấp, viêm xoang cấp) dựa trên y học chứng cớ và các khuyến cáo hiện hành.

Abstract: APPROPRIATE USE OF ANTIBIOTICS FOR UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN CHILDREN

TRAN ANH TUAN

Upper respiratory tract infections (URTIs) are very common in children.

Antibiotic use in childhood URTIs remains contentious since more than 90% of the infections are of viral aetiology. Prescription of antibiotics for URTIs is very common practice in paediatrics. Unnecessary prescription of antibiotics for URTIs is the main driver for the development of antibiotic resistance.

The reasons cited for prescribing antibiotics include diagnostic uncertainty, socio-cultural and economic pressures, concern over malpractice litigation and parental expectations of an antibiotic. This problem is most severe in low-income and middle-income countries, where physicians have few resources for investigations and diagnosis of bacterial infections.

Periodic revisions on guidelines and recommendations for treatment of the upper acute infections are necessary to orient rationale and appropriate use of antibiotics. Continuous medical education and changes in physicians' and patients' behavior are required to improve this difficult situations.

This review will mainly focus on the best use of antibiotics for for the treatment of upper respiratory tract infections in children (common cold, rhinopharyngitis, pharyngitis, acute otitis media, acute sinusitis) rely on evidence-based medicine and current recommendations.

Key words: antibiotics, upper respiratory tract infections, children

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bellussi LM, Passali FM, Ralli M et al. An overview on upper respiratory tract infections and bacteriotherapy as innovative therapeutic strategy. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2019; 23(1 Suppl.): 27-38
2. Chiappini E, Martina Ciarcià M, Bortone B et al. Updated Guidelines for the Management of Acute Otitis Media in Children by the Italian Society of Pediatrics. Pediatr Infect Dis J 2019;38:S3–S9
3. Leung AKC, Hon KL, Chu WCW. Acute bacterial sinusitis in children: an updated review. Drugs in Context 2020; 9: 2020-9-3.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Sore throat (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline [NG84]. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2018.
5. Pelton S. Acute otitis media in children: Treatment. UpToDate 2022
6. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G, et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2012;55(10):e86-102.
7. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for sore throat. Cochrane Database Syst Rev 2013;(11):CD000023.
8. Suzuki HG, Dewez JE, Nijman RG, Yeung S. Clinical practice guidelines for acute otitis media in children: a systematic review and appraisal of European national guidelines BMJ Open 2020;10:e035343.
9. Sykes EA, Wu V, Beyea MM et al. Pharyngitis: Approach to diagnosis and treatment. Canadian Family Physician (2020) 66: 251-257
10. Van Driel ML, De Sutter AIM, Habraken H, Thorning S, Christiaens T. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. Cochrane Database Syst Rev 2016;(9):CD004406.
11. Van Houten CB, Cohen A, Engelhard D et al. Antibiotic misuse in respiratory tract infections in children and adults—a prospective, multicentre study (TAILORED Treatment). European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (2019) 38:505–514
12. Venekamp RP, Sanders SL, Glasziou PP, et al. Antibiotics for acute otitis media in children. Cochrane Database Syst Rev 2015;6:CD000219

(*) TS BS- TK Hô hấp – BV Nhi Đồng 1 , PCT LCH Hô hấp TPHCM

KHÁNG SINH ĐIỀU TRỊ VIÊM PHỔI CỘNG ĐỒNG Ở TRẺ EM

PHAN HỮU NGUYỆT DIỄM(*)

Viêm phổi cộng đồng được định nghĩa như là chứng viêm phổi ở trẻ em bị nhiễm bệnh từ bên ngoài cộng đồng (ngoài bệnh viện), hoặc 48 giờ đầu tiên nằm viện . Viêm phổi là nguyên nhân gây tử vong trẻ em nhiều nhất trên thế giới , bệnh này giết chết trẻ em nhiều hơn AIDS, sốt rét và lao cộng lại. WHO ước tính hàng năm có khoảng 15 triệu trẻ dưới 5 tuổi tử vong trên toàn thế giới, trong đó viêm phổi là nguyên nhân chính (với 5 triệu trẻ mỗi năm), chiếm 19% trong tất cả các nguyên nhân.

Chẩn đoán viêm phổi ở trẻ em và mức độ nặng của bệnh chủ yếu dựa vào biểu hiện của các triệu chứng và các hội chứng lâm sàng ban đầu.

Chụp X quang phổi và thực hiện các xét nghiệm để hỗ trợ cho việc chẩn đoán và cho phép xác định các tác nhân gây bệnh

Điều trị viêm phổi cộng đồng trẻ em chủ yếu dựa theo kinh nghiệm; tác nhân gây bệnh theo lứa tuổi. Khi bắt đầu lựa chọn kháng sinh cần cân nhắc : viêm phổi điển hình hay viêm phổi không điển hình; viêm phổi có biến chứng, viêm phổi nặng, viêm phổi cần nằm săn sóc đặc biệt, viêm phổi trên trẻ có cơ địa suy giảm miễn dịch, viêm phổi có bệnh lý đi kèm đặc biệt là trào ngược dạ dày thực quản để từ đó quyết định dùng kháng sinh thích hợp giảm biến chứng, giảm thời gian nằm viện và giảm tỷ lệ tử vong.

ANTIBIOTICS FOR COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN

PHAN HUU NGUYET DIEM

Community-acquired pneumonia is defined as pneumonia in children infected from outside the community (outside the hospital), or the first 48 hours of hospital stay. Pneumonia is the world's leading cause of child death, killing more children than AIDS, malaria and tuberculosis combined. WHO estimates that around 15 million children under the age of 5 die every year worldwide, of which pneumonia is the main cause (with 5 million children each year), accounting for 19% of all causes.

The diagnosis of pneumonia in children and the severity of the disease is mainly based on the presentation of symptoms and the initial clinical syndrome.

Chest X-ray and laboratory tests to aid in the diagnosis and to allow identification of the causative agent

Treatment of community-acquired pneumonia in children is mainly based on experience; pathogens by age. When starting to choose antibiotics we should consider: typical pneumonia or atypical pneumonia; complicated pneumonia, severe pneumonia, pneumonia requiring intensive care, pneumonia in children with immunodeficiency, pneumonia with accompanying diseases, especially gastroesophageal reflux, from which deciding on appropriate antibiotic use reduces complications, reduces length of hospital stay and reduces mortality.

(*), PGS TS BS . Bộ môn Nhi - ĐHYD TPHCM

ĐIỀU TRỊ VIÊM PHỔI BỆNH VIỆN Ở TRẺ EM

PGS. TS. BS PHÙNG NGUYỄN THẾ NGUYÊN

Tóm tắt

Viêm phổi bệnh viện (VPBV) là loại nhiễm trùng bệnh viện thường gặp nhất ở trẻ em hiện nay. VPBV là viêm phổi bệnh viện khởi phát sau 48 giờ nhập viện.

Tác nhân gây VPBV ở Việt Nam đa phần là vi khuẩn và cũng đa số là vi khuẩn gram âm, chủ yếu là *E Coli, K Pneumonia, Acinetobacter spp và Pseudomonas spp* . Các vi khuẩn có tỷ lệ kháng với các kháng sinh hiện dùng rất cao. Các yếu tố nguy cơ cho viêm phổi bệnh viện bao gồm thở máy, thở máy kéo dài, rối loạn tri giác, liệt, hít dịch vị, bất thường cấu trúc phổi, bệnh tim bẩm sinh có tăng shunt, dùng thuốc kháng tiết acid dạ dày, suy giảm miễn dịch do thuốc hay bệnh, suy dinh dưỡng, bệnh mạn tính, catheter trung tâm hay dùng kháng sinh phổi rộng.

Tỷ lệ tử vong cao, nhất là khi thở máy. Do vậy dùng kháng sinh thích hợp là cần thiết. Có một số thay đổi hiện nay do tình hình kháng thuốc gia tăng. Sử dụng kháng sinh ban đầu thích hợp giúp cải thiện tiên lượng. Kháng sinh dùng tùy theo nguy cơ nhiễm MRSA, tình hình kháng kháng sinh tại đơn vị điều trị. Việc xác định được gen kháng thuốc giúp cho lựa chọn kháng sinh thêm chính xác và cũng cần triển khai ở các bệnh viện nhi, nhằm tăng hiệu quả của điều trị và giảm nguy cơ kháng thuốc.

HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA TREATMENT IN CHILDREN

PHUNG NGUYEN THE NGUYEN

Abstract

Hospital-acquired pneumonia (HAP) or nosocomial pneumonia is the most common nosocomial infection in children nowadays. HAP is defined as pneumonia occur 48 hours or more after admission.

Etiologies causing HAP in Vietnam are mostly bacteria and also mostly gram-negative bacteria, mainly *E.coli*, *K.pneumonia*, *Acinetobacter spp* and *Pseudomonas spp*. The bacteria are high resistant to the antibiotics currently used. Risk factors for HAP include prolonged mechanical ventilation, paralysis, aspiration, pulmonary structure abnormalities, congenital heart diseases with increased shunt, antacids use, drugs or disease-induced immunodeficiency, malnutrition, chronic diseases, central venous catheter or broad-spectrum antibiotics use.

Mortality is high, especially in mechanical ventilation patients. Therefore, the appropriate antibiotics administration is necessary. There are some changes due to the rise of resistance. Using the initial antibiotic appropriately improves prognosis. Use of antibiotics depends on the risk of MRSA infection and the situation of antibiotic resistance in the treatment unit. The identification of drug resistance genes helps to select antibiotics more accurately and needs to be deployed in pediatric hospital in order to increase the effectiveness of treatment and reduce the risk of antibiotic resistance.

(*) PGS TS BS . *BM Nhi - Đại Học Y Dược Tp. HCM*

HỆ MIỄN DỊCH CỦA CƠ THỂ: ĐÁP ỨNG TRƯỚC NHIỄM VI SINH VẬT , ÁP DỤNG TRONG ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG

ĐINH XUÂN ANH TUẤN (*)

Hệ thống miễn dịch của chúng ta được xây dựng từ một mạng lưới phức tạp gồm các tế bào, mô, cơ quan và nhiều các phân tử chất trung gian giúp cơ thể chống lại nhiễm trùng và các bệnh khác, bao gồm cả ung thư. Mạng lưới này phát hiện và phản ứng với nhiều loại vi sinh vật sống, từ vi rút đến giun ký sinh, cũng như các khối u ác tính, phân biệt chúng với mô khỏe mạnh của chính cơ thể sinh vật. Có hai phân nhánh chính của hệ thống miễn dịch. Hệ thống miễn dịch bẩm sinh cung cấp phản ứng được thiết lập sẵn đối với các nhóm kích thích chung. Hệ thống miễn dịch thích ứng cung cấp phản ứng phù hợp với loại kích thích chuyên biệt bằng cách học cách nhận ra các phân tử đã gặp phải trước đó. Đáp ứng miễn dịch kháng vi rút nói chung có thể được chia thành giai đoạn sớm, không đặc hiệu (thường là 5 đến 7 ngày đầu tiên của nhiễm trùng) liên quan đến các cơ chế miễn dịch bẩm sinh, tiếp theo là giai đoạn sau đó, đặc hiệu với kháng nguyên liên quan đến miễn dịch thích ứng bởi tế bào lympho T và B. Giai đoạn đầu rất quan trọng, vì tác nhân lây nhiễm có thể được ngăn chặn thành công hoặc lan truyền khắp vật chủ. Sau khi nhận biết mầm bệnh (chủ yếu bởi tế bào tua gai), các hóa chất trung gian như IFN, cytokine, chemokine và protein hoạt động bề mặt là cần thiết cho việc báo hiệu trạng thái kháng virus trong tế bào, đồng thời kích hoạt và thu hút các tế bào miễn dịch khác như bạch cầu trung tính, đại thực bào và tế bào NK tổ chức một phản ứng kháng vi-rút hiệu quả tại vị trí nhiễm trùng. Sự cảm ứng của các cơ chế miễn dịch bẩm sinh không đặc hiệu với mầm bệnh mà phụ thuộc vào sự tương tác giữa các yếu tố gây bệnh và các yếu tố sẵn có của tế bào chủ. Mục đích của phản ứng bẩm sinh sớm này là loại bỏ mầm bệnh hoặc tránh lan tràn mầm bệnh cho đến khi đạt được sự loại bỏ thông qua phản ứng miễn dịch thích ứng. Hệ thống miễn dịch bẩm sinh giúp hình thành và điều chỉnh phản ứng miễn dịch bằng cách thúc đẩy hoặc ức chế các cơ chế tác động dòng thác phản ứng cụ thể. Các rối loạn miễn dịch bao gồm các bệnh suy giảm miễn dịch, ví dụ như AIDS, phát sinh do sự suy giảm một số thành phần của phản ứng miễn dịch. Các loại rối loạn miễn dịch khác, chẳng hạn như dị ứng và bệnh lý tự miễn dịch, được gây ra khi cơ thể phát sinh phản ứng không thích hợp với một số chất — ngay cả chất bình thường vô hại được tìm thấy trong môi trường, trong trường hợp dị ứng hoặc với một thành phần của cơ thể, trong trường hợp mắc các bệnh tự miễn.

IMMUNE RESPONSES TO MICROORGANISMS: BASIC CONSIDERATIONS AND CLINICAL IMPLICATIONS

DINH XUAN ANH TUAN

Our immune system is built from a complex network of cells, tissues, organs, and numerous molecular mediators that helps the body fight infections and other diseases, including cancer. It detects and responds to a wide variety of living microorganisms, from viruses to parasitic worms, as well as malignant tumor cells, distinguishing them from the organism's own healthy tissue. There are two major subsystems of the immune system. The innate immune system provides a preconfigured response to broad groups of generic stimuli. The adaptive immune system provides a tailored response to each stimulus by learning to recognize molecules it has previously encountered. The antiviral immune response generally can be

divided into an early, nonspecific phase (typically the first 5 to 7 days of infection) involving innate immune mechanisms, followed by a later, antigen-specific phase involving adaptive immunity by T and B lymphocytes. The early phase is critical, because infection may be either successfully contained or disseminated throughout the host. After recognition of pathogens (principally by dendritic cells), mediators such as IFNs, cytokines, chemokines, and surfactant proteins are necessary in signaling the antiviral state within the cell and activating and attracting other immune cells such as neutrophils, macrophages, and NK cells to orchestrate an effective antiviral response at the site of infection. The induction of the innate immune mechanisms is not pathogen-specific but depends on interactions between pathogenic factors and host cell determinants. The aim of this early innate response is to either eliminate the pathogen or to avoid spread of the infection until elimination is achieved through the adaptive immune response. The innate immune system serves to shape and regulate the developing immune response by promoting or inhibiting development of specific downstream effector mechanisms. Disorders of immunity include immune deficiency diseases, such as AIDS, that arise because of a diminution of some aspect of the immune response. Other types of immune disorders, such as allergies and autoimmune disorders, are caused when the body develops an inappropriate response to a substance—either to a normally harmless foreign substance found in the environment, in the case of allergies, or to a component of the body, in the case of autoimmune diseases.

(*) GS.TS.BS, Bệnh Viện Trung Ương Cochin, Paris, anh-tuan.dinh-xuan@aphp.fr

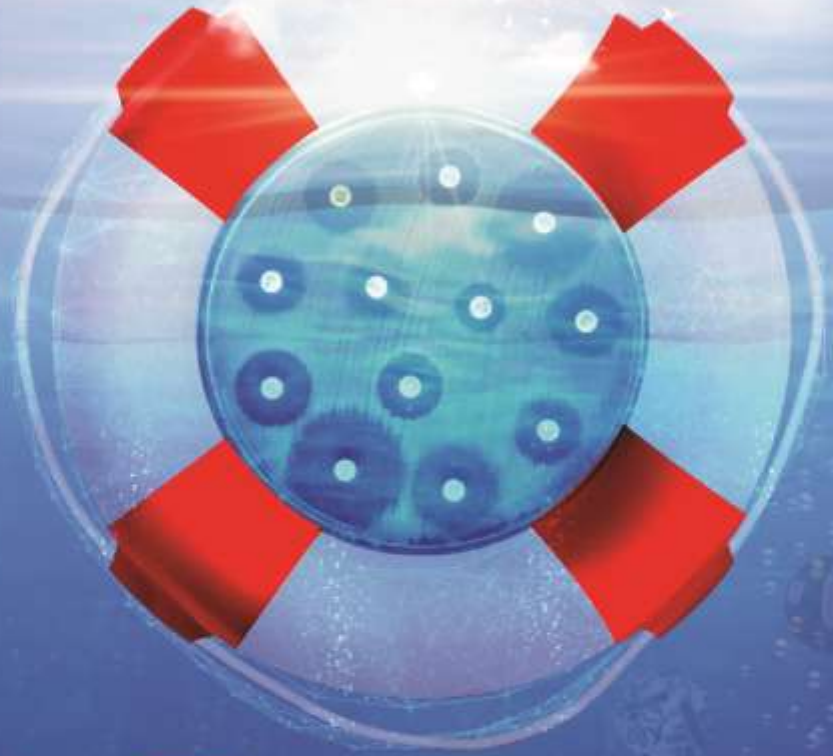
Tài liệu tham khảo :

1. Chaplin DD. Overview of the immune response. J Allergy Clin Immunol. 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S3-23. doi: 10.1016/j.jaci.2009.12.980.

2. Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. An introduction to immunology and immunopathology. Allergy Asthma Clin Immunol. 2018 Sep 12;14(Suppl 2):49. doi: 10.1186/s13223-018-0278-1.

MERONEM

meropenem



Tài liệu tham khảo: Tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

Thông tin chi tiết về sản phẩm xin xem ở trang 2.

Số Giấy xác nhận nội dung thông tin thuốc của Bộ Y tế:
108/2021/XNTT/QLD, ngày 05 tháng 04 năm 2021
Ngày in tài liệu: ngày 14 tháng 05 năm 2021

Sumitomo Dainippon Pharma

ZUELLIG PHARMA

THÔNG TIN SẢN PHẨM

MERONEM 500mg, 1g Meropenem.

THÀNH PHẦN: Chứa 500 mg hoặc 1 g meropenem dưới dạng trihydrate trộn với carbonate natri khan. **DẠNG BÀO CHẾ:** Bột pha dung dịch tiêm/truyền tĩnh mạch. **CHỈ ĐỊNH ĐIỀU TRỊ:** MERONEM IV dùng đường tĩnh mạch (IV) được chỉ định ở người lớn và trẻ em từ 3 tháng tuổi trở lên trong điều trị nhiễm khuẩn gây ra bởi một hay nhiều vi khuẩn nhạy cảm với meropenem trong trường hợp như sau: Viêm phổi và viêm phổi bệnh viện; nhiễm khuẩn đường niệu có biến chứng; nhiễm khuẩn trong ổ bụng có biến chứng; nhiễm khuẩn phụ khoa, như viêm nội mạc tử cung và các bệnh lý viêm vùng chậu; nhiễm khuẩn da và cấu trúc da có biến chứng; viêm màng não cấp do vi khuẩn; nhiễm khuẩn huyết. Điều trị theo kinh nghiệm các trường hợp nghi ngờ nhiễm khuẩn ở người lớn bị sốt giảm bạch cầu theo đơn trị liệu hay phối hợp với các thuốc kháng virus hoặc thuốc kháng nấm. MERONEM IV đơn trị liệu hay phối hợp với các thuốc kháng khuẩn khác đã được chứng minh là hiệu quả trong điều trị nhiễm khuẩn hỗn hợp. Meropenem dùng đường tĩnh mạch đã cho thấy hiệu quả trên bệnh nhân xơ hóa nang và nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới mạn tính khi sử dụng như đơn trị liệu hoặc phối hợp với các thuốc kháng khuẩn khác. Vi khuẩn không phải luôn luôn được tiệt trừ hoàn toàn. Chưa có kinh nghiệm sử dụng thuốc ở trẻ em giảm bạch cầu hay suy giảm miễn dịch nguyên phát hoặc thứ phát. **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH SỬ DỤNG:** Người lớn: Liều lượng và thời gian điều trị tùy thuộc mức độ và loại nhiễm khuẩn cũng như tình trạng bệnh nhân. Liều khuyến cáo mỗi ngày như sau: 500 mg Meronem dùng đường tĩnh mạch (IV) mỗi 8 giờ trong điều trị viêm phổi, nhiễm khuẩn đường niệu, các nhiễm khuẩn phụ khoa như viêm nội mạc tử cung, nhiễm khuẩn da và cấu trúc da. 1g Meronem dùng đường tĩnh mạch (IV) mỗi 8 giờ trong điều trị viêm phổi bệnh viện, viêm phúc mạc, các nghi ngờ nhiễm khuẩn ở bệnh nhân giảm bạch cầu, nhiễm khuẩn huyết. Trong bệnh xơ hóa nang, liều lên đến 2g mỗi 8 giờ đã được sử dụng; đa số bệnh nhân được điều trị với liều 2g mỗi 8 giờ. Trong viêm màng não cấp do vi khuẩn, liều khuyến cáo là 2g mỗi 8 giờ. Khi điều trị nhiễm khuẩn hay nghi ngờ nhiễm khuẩn *Pseudomonas aeruginosa*, liều khuyến cáo ở người trưởng thành là ít nhất 1g mỗi 8 giờ (liều tối đa cho phép là 6g mỗi ngày chia làm 3 lần) và liều khuyến cáo ở trẻ em là ít nhất 20 mg/kg mỗi 8 giờ (liều tối đa cho phép là 120 mg/kg mỗi ngày chia làm 3 lần). Khuyến cáo nên thường xuyên thử nghiệm độ nhạy cảm của thuốc khi điều trị nhiễm khuẩn do *Pseudomonas aeruginosa*. Dữ liệu an toàn sử dụng khi dùng liều tiêm tĩnh mạch 2g còn hạn chế. **Liều dùng cho bệnh nhân người lớn suy chức năng thận.** Nên giảm liều cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinine <51 ml/phút theo hướng dẫn dưới đây.

Độ thanh thải creatinine (ml/phút)	Liều dùng (tính theo đơn vị liều 500 mg, 1 g, 2 g)	Tần suất sử dụng thuốc
26 - 50	một đơn vị liều	mỗi 12 giờ
10 - 25	nửa đơn vị liều	mỗi 12 giờ
<10	nửa đơn vị liều	mỗi 24 giờ

Meropenem thải trừ qua thẩm phân máu và lọc máu; nếu cần tiếp tục điều trị với MERONEM IV, sau khi hoàn tất thẩm phân máu, khuyến cáo sử dụng một đơn vị liều (500mg, 1g, 2g) (tùy theo loại và mức độ nhiễm khuẩn) để đảm bảo nồng độ điều trị hiệu quả trong huyết tương. Chưa có kinh nghiệm sử dụng MERONEM IV cho bệnh nhân đang thẩm phân phúc mạc. **Liều dùng cho bệnh nhân người lớn suy gan.** Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy gan (Xem Lưu Ý và Thận Trọng Đặc Biệt Khi Dùng). **Bệnh nhân cao tuổi.** Không cần điều chỉnh liều cho bệnh nhân cao tuổi có chức năng thận bình thường hay độ thanh thải creatinine > 50 ml/phút. **Trẻ em.** Trẻ em từ 3 tháng đến 11 tuổi và trọng lượng cơ thể từ 50kg trở xuống: liều khuyến cáo là 10-20 mg/kg mỗi 8 giờ tùy thuộc mức độ và loại nhiễm khuẩn, độ nhạy cảm của tác nhân gây bệnh và tình trạng bệnh nhân. Trẻ em cân nặng trên 50 kg: khuyến cáo sử dụng liều như ở người lớn. Liều khuyến cáo cho viêm màng não cấp do vi khuẩn là 40 mg/kg mỗi 8 giờ. Chưa có kinh nghiệm sử dụng thuốc cho trẻ em suy thận. **Cách sử dụng.** Nên tiêm tĩnh mạch MERONEM IV trong khoảng 5 phút hay tiêm truyền tĩnh mạch từ 15 đến 30 phút. Dữ liệu an toàn sử dụng khi dùng liều tiêm tĩnh mạch 40 mg/kg và liều tiêm tĩnh mạch 2 g còn hạn chế. MERONEM IV với các dạng trình bày có sẵn có thể dùng tiêm tĩnh mạch trong khoảng 5 phút hay truyền tĩnh mạch trong khoảng 15-30 phút. MERONEM IV dùng tiêm tĩnh mạch nên được pha với nước vô khuẩn để tiêm (5ml cho mỗi 250 mg Meropenem) cho dung dịch có nồng độ khoảng 50 mg/ml. Dung dịch sau khi pha trong suốt, không màu hoặc màu vàng nhạt. MERONEM IV dùng truyền tĩnh mạch có thể pha với các dịch truyền tương thích (50 đến 200 ml) (xem Tương Kỵ và Thận Trọng Đặc Biệt Trong Bảo Quản). **CHỐNG CHỈ ĐỊNH:** Mẫn cảm với hoạt chất hay bất kỳ thành phần tá dược. Mẫn cảm với bất kỳ thuốc kháng khuẩn nhóm carbapenem khác. Mẫn cảm trầm trọng (như là phản ứng phản vệ, phản ứng da nghiêm trọng) với bất kỳ thuốc kháng khuẩn nhóm beta-lactam khác (như là nhóm penicillin hay cephalosporin). **THẬN TRỌNG:** Có một số bằng chứng lâm sàng và cận lâm sàng về dị ứng chéo một phần giữa các kháng sinh carbapenem khác với các kháng sinh họ beta-lactam, penicillin và cephalosporin. Cũng như tất cả các kháng sinh họ beta-lactam, các phản ứng quá mẫn (nghiêm trọng và đôi khi tử vong) hiếm xảy ra. Trước khi bắt đầu điều trị với meropenem, nên hỏi kỹ bệnh nhân về tiền sử các phản ứng quá mẫn với các kháng sinh họ beta-lactam. Nên sử dụng thận trọng MERONEM IV cho bệnh nhân có tiền sử quá mẫn này. Nếu phản ứng dị ứng với meropenem xảy ra, nên ngưng thuốc và có biện pháp xử lý thích hợp. Các phản ứng có hại trên da nghiêm trọng (SCAR), như là hội chứng Stenwens-Johnson (SJS), hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), hội chứng phát ban do thuốc với tăng bạch cầu ái toan và nhiều triệu chứng toàn thân (DRESS), hồng ban đa dạng (EM) và hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP) đã được báo cáo trên những bệnh nhân sử dụng MERONEM IV (xem mục Tác dụng không mong muốn). Trong trường hợp phát hiện ra những dấu hiệu và triệu chứng gợi ý các phản ứng bất lợi trên, dừng sử dụng meronem ngay lập tức và xem xét đến các liệu pháp điều trị thay thế khác. Khi sử dụng MERONEM IV cho bệnh nhân bị bệnh gan cần theo dõi kỹ nồng độ transaminase và bilirubin. Cũng như các kháng sinh khác, tăng sinh các vi khuẩn không nhạy cảm với thuốc có thể xảy ra và do đó, cần phải theo dõi bệnh nhân liên tục. Không khuyến cáo sử dụng thuốc trong trường hợp nhiễm trùng do các Staphylococcus đề kháng với methicillin. Trên thực hành lâm sàng, cũng như tất cả các kháng sinh khác, viêm đại tràng giả mạc hiếm khi xảy ra khi sử dụng MERONEM IV và có thể ở mức độ từ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Vì vậy, cần thận trọng khi kê toa các thuốc kháng sinh cho bệnh nhân có tiền sử bệnh lý đường tiêu hóa, đặc biệt viêm đại tràng. Điều quan trọng là cần xem xét chẩn đoán viêm đại tràng giả mạc khi bệnh nhân bị tiêu chảy liên quan đến sử dụng thuốc MERONEM IV. Mặc dù các nghiên cứu cho thấy độc tố do Clostridium difficile sinh ra là một trong những nguyên nhân chính gây viêm đại tràng liên quan đến sử dụng các kháng sinh, cũng cần xem xét đến các nguyên nhân khác. Hiếm gặp báo cáo co giật trong quá trình điều trị với carbapenem, bao gồm meropenem. Nên thận trọng khi sử dụng đồng thời MERONEM IV với các thuốc có khả năng gây độc trên thần (Xem Liều Lượng và Cách Sử Dụng để biết liều dùng). Không khuyến cáo sử dụng đồng thời acid valproic/natri valproate với MERONEM IV. MERONEM IV có thể làm giảm nồng độ acid valproic huyết thanh. Ở một số bệnh nhân, nồng độ acid valproic huyết thanh có thể thấp hơn nồng độ điều trị (xem phần Tương tác thuốc). *Sử dụng cho trẻ em:* Hiệu quả và sự dung nạp đối với trẻ em dưới 3 tháng tuổi chưa được xác lập; do đó, không khuyến cáo sử dụng MERONEM IV cho trẻ em dưới 3 tháng tuổi. Chưa có kinh nghiệm sử dụng thuốc cho trẻ em bị rối loạn chức năng gan hay thận. Để thuốc ngoài tầm tay trẻ em. **PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:** : Phụ nữ mang thai: Tính an toàn của MERONEM IV đối với phụ nữ mang thai chưa được đánh giá. Các nghiên cứu trên động vật không ghi nhận tác động ngoại ý nào trên sự phát triển của bào thai. Không nên sử dụng MERONEM IV cho phụ nữ mang thai trừ phi lợi ích vượt trội các rủi ro có thể xảy ra cho bào thai. Nên có bác sĩ giám sát trực tiếp cho mọi trường hợp sử dụng thuốc cho phụ nữ mang thai. Phụ nữ cho con bú: Meropenem được bài tiết qua sữa mẹ. Không nên sử dụng MERONEM IV ở phụ nữ cho con bú trừ phi lợi ích vượt trội các rủi ro có thể xảy ra cho trẻ. **ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY:** Chưa có nghiên cứu. Lưu ý các triệu chứng nhức đầu, dị cảm, co giật đã được ghi nhận khi dùng thuốc. **TƯƠNG TÁC THUỐC:** Probenecid ức chế sự bài tiết meropenem qua thận, gây tăng thời gian bán thải và nồng độ meropenem trong huyết tương. Không khuyến cáo sử dụng đồng thời probenecid và MERONEM IV. Thuốc gắn kết với protein thấp (khoảng 2%), do đó tương tác với những hợp chất khác do sự phân tách khỏi protein trong huyết tương không dự kiến xảy ra. MERONEM IV có thể làm giảm nồng độ acid valproic huyết thanh, có thể thấp hơn nồng độ điều trị và vì thế nên tránh phối hợp. MERONEM IV đã được sử dụng đồng thời với các thuốc khác mà không có các tương tác bất lợi về dược lý. Sử dụng đồng thời kháng sinh với warfarin có thể làm tăng tác động chống đông của thuốc. Nên theo dõi thường xuyên chỉ số INR trong suốt quá trình sử dụng đồng thời kháng sinh với thuốc chống đông dạng uống và một khoảng thời gian ngắn sau khi sử dụng. **TÁC DỤNG NGOẠI Ý:** Hiếm có các phản ứng ngoại ý trầm trọng. Phân nhóm theo tần suất: *Thường gặp (≥1/100 đến <1/10):* tăng tiểu cầu, nhức đầu, tiêu chảy, ói mửa, buồn nôn, đau bụng, tăng men ALT, AST, GGT, alkalin phosphatase, lactat dehydrogenase trong máu, phát ban, ngứa, viêm, đau; *Ít gặp (≥1/1.000 đến <1/100):* nhiễm nấm Candida miệng và âm đạo, tăng bạch cầu ái toan, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, bạch cầu đa nhân trung tính, dị cảm, tăng bilirubin trong máu, mê đay, viêm tĩnh mạch huyết khối; *Hiếm gặp (≥1/10.0000 đến 1<1.000):* co giật, mất bạch cầu hạt, mê sảng; *Rất hiếm gặp (<1/10.000):* thiếu máu tán huyết, phù mạch, biểu hiện của sốc phản vệ, viêm đại tràng giả mạc, hoại tử biểu bì gây nhiễm độc, hội chứng Stevens-Johnson, hồng ban đa dạng. Không rõ tần suất: Phản ứng của thuốc với bạch cầu ái toan và triệu chứng toàn thân (Hội chứng DRESS), Hội chứng ngoại ban mụn mủ toàn thân cấp tính (AGEP). **Sản xuất tại ACS Dobfar S.P.A** Via Addetta 2a/12- 3/5- 20067 Tribiano (MI), Ý. **Đóng gói và xuất xưởng bởi:** Zambon Switzerland Ltd. Via Industria N.13, Cadempino, 6814, Thụy Sỹ. **Cơ sở giữ giấy phép lưu hành sản phẩm:** Zuellig Pharma Pte. Ltd., được ủy quyền bởi Sumitomo Dainippon Pharma Co., Ltd **Thông tin liên hệ:** Văn phòng đại diện Zuellig Pharma Pte. Ltd tại 180-192 Nguyễn Công Trứ, Quận 1, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam.

Tài liệu tham khảo: Thông tin kê toa thuốc Meronem đã được Cục Quản lý Dược phê duyệt ngày 12/6/2014, phê duyệt cập nhật ngày 31/8/2018 và phê duyệt cập nhật ngày 22/6/2020

CHIẾN LƯỢC QUỐC GIA NHẰM CẢI THIỆN ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH CỦA CÁC TÁC NHÂN GÂY VIÊM PHỔI

TRẦN VĂN NGỌC (*)

Trong viêm phổi cộng đồng , *Streptococcus pneumoniae, Hemophilius influenzae và M. catarrhalis* hiện vẫn là vi khuẩn hàng đầu gây VPCĐ tại Việt Nam và thế giới . Phế cầu kháng macrolide , bactrime , ciprofloxacine, tetracycline ở mức rất cao . *S. pneumoniae* kháng PCN G (MIC ≥ 8 mg/l) tại Việt nam là 1,6% . Xu hướng phế cầu kháng levofloxacin đang gia tăng nhanh từ 0% năm 2010 đến khoảng 27% năm 2018 (nghiên cứu đa trung tâm EACRI của Hội Phổi VN)

H.influenzae sản xuất beta-lactamase được phát hiện trong 56% và gần tất cả *M. catarrhalis* . Khoảng 30% *H. influenzae* kháng với azithromycin .

Đề kháng kháng sinh của vi khuẩn gây viêm phổi bệnh viện và viêm phổi liên quan thở máy (VPBV-VPTM) hiện nay là cực kỳ nghiêm trọng và ngày càng gia tăng .VPBV và VPTM vẫn còn là nguyên nhân tử vong quan trọng mặc dù có những tiến bộ trong điều trị kháng sinh và những biện pháp điều trị nâng đỡ tốt hơn .Tỉ lệ tử vong do VPBV khỏang 33-50% , đặc biệt do *K. pneumoniae* , *Pseudomonas aeruginosa* hay *Acinetobacter baumannii kháng carbapenem* .

Tác nhân gây bệnh thay đổi tùy bệnh viện , tác nhân thường gặp là trực trùng gram âm hiếu khí như , *Klebsiella pneumoniae* , *Enterobacter* sinh ESBL (45-62%) ; *P. aeruginosa, Acinetobacter baumannii* đa kháng kháng sinh ngày càng nghiêm trọng , kể cả những kháng sinh mạnh nhất hiện nay ; *Staphylococcus aureus,* đặc biệt MRSA với MIC gia tăng (MIC > 1,5 mg/l) đối với vancomycine ngày càng gia tăng tại Châu Á gây rất nhiều khó khăn trong điều trị một mình với vancomycin.

Do đó, cần có một chiến lược cấp quốc gia và thống nhất trong việc quản lý sử dụng kháng sinh hợp lý , đặc biết trong viêm phổi cộng đồng và bệnh viện như chương trình AMS cần được nhân rộng , cung cấp thuốc kháng sinh đủ chất lượng , nâng cao chất lượng các phòng vi sinh các bệnh viện , dược lâm sàng , tăng cường hợp tác quốc tế , đào tạo y khoa liên tục tại các địa phương …

SUMMARY : NATIONAL STRATEGY TO IMPROVE THE ANTIBIOTIC RESISTANCE OF AGENTS CAUSING PNEUMONIA

TRẦN VĂN NGỌC(*)

Streptococcus pneumoniae, Hemophilius influenzae and M. catarrhalis are still the leading causes of CAP in Việt Nam and worldwide. Pnemococcus resistances to macrolide , cotrimoxazon , ciprofloxacine, tetracycline in very high level and *S.pneumoniae* resistances to PNG (MIC ≥ 8 mg/l) in Viet nam about 1,6%. Levofloxacin resistant S.pneumoniae is increasing from 0% in 2010 to about 20% in 2018.(multicenter study of VILA – EACRI 2018)

Betalactamase producing *H.influenzae* and *M.catarrhalis* were nearly 56% and 100% , respectively . 30% of *H.influenzae was* resistant to azithromycine .

Antibiotic resistance of pathogens causing hospital - acquired pneumonia and ventilator asscociated pneumonia was extremely high and rapidly increasing . HAP and VAP remain the important causes of morbidity and mortality despite advances in antimicrobial therapy and better supportive care modalities . Mortality of HAP is from 33 to 50% , especially pneumonia due to *P.aeruginosa and A.baumannii* .HAP and VAP caused organisms changed from this hospital to others which usually are aerobic gram negativ bacteria such as ESBL producing *K.pneumoniae* , *Enterobacter* (45-62%). MDR *P. aeruginosa, Acinetobacter baumannii* are increasing , even for broadest spectrum antibiotics.

MIC of vancomycine for MRSA higher than 1.5 mg/l is now very often in Asian countries and Vietnam that causes treatment failure by vancomycine alone.

The national strategy , therefore , in managing the rational use of antibiotics is very necessary , especially in community and hospital-acquired pneumonia as the AMS program needs to be replicated, providing adequate quality antibiotics, improve the quality of microbiology departments of hospitals, clinical pharmacy in hospitals , strengthen international cooperation, CME in many areas of the country.

(*): PGS, TS . Giảng viên cao cấp , Phó chủ tịch Hội Phổi VN , chủ tịch Hội Hô hấp TP HCM. ĐTDĐ : 0903742939 , chủ tịch HĐYĐ BVCR . Email : tranvanngocdhyd5@gmail.com

TỐI ƯU CHẾ ĐỘ LIỀU KHÁNG SINH TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM PHỔI NẶNG DỰA TRÊN PK/PD

NGUYỄN HOÀNG ANH(*)

Nhiễm khuẩn bệnh viện trong đó có viêm phổi do các vi khuẩn đa kháng thuốc (*Acinetobacter baumanii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* kháng carbapenem hay MRSA) hiện đang trở thành thách thức lớn trong thực hành lâm sàng, làm gia tăng bệnh suất và tử suất đặc biệt trên các bệnh nhân nặng. Do đặc tính kháng thuốc nên phác đồ kháng sinh hiện có điều trị các loại nhiễm khuẩn này rất hạn chế, chủ yếu sử dụng phối hợp carbapenem, colistin, fosfomycin, aminoglycoside, kháng sinh chống tụ cầu (vancomycin, linezolid) tuy nhiên tỷ lệ thành công lâm sàng và vi sinh chưa cao. Trong bối cảnh đó, việc áp dụng các nguyên tắc PK/PD trong lựa chọn và tối ưu chế độ liều của kháng sinh (bao gồm cả các kháng sinh mới) bao gồm cân nhắc liều nạp, ưu tiên sử dụng liều cao, chế độ liều truyền liên tục/kéo dài hoặc rút ngắn khoảng cách giữa các lần đưa thuốc và theo dõi điều trị thông qua nồng độ thuốc trong máu (TDM) là một trong những giải pháp cần được cân nhắc giúp tăng hiệu quả điều trị, giảm thiểu độc tính và cải thiện tiên lượng của bệnh nhân. Bài trình bày sẽ tập hợp và cập nhật thông tin về đặc tính PK/PD của các nhóm kháng sinh quan trọng và đề xuất các khuyến cáo về liều có thể áp dụng trong thực hành điều trị viêm phổi.

PHARMACODYNAMIC AND PHARMACOKINETIC CONSIDERATIONS IN THE TREATMENT OF SEVERE PNEUMONIA

NGUYEN HOANG ANH (*)

The rapid spread of severe pneumonia caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and MSRA comprises one of the greatest challenges to clinicians, associated with high morbidity and mortality, especially in critically ill patients. Due to the multi-drug resistant nature of these infections only limited treatment options are available. Antimicrobials that have been described for the treatment include carbapenems, polymyxins, fosfomycin, aminoglycosides and anti-staphylococcal antibiotics (vancomycin, linezolid) are widely used in combination therapies with suboptimal results. In this context, considering PK/PD principles (both for available and new antimicrobials), susceptibility testing, local epidemiological data in antimicrobial selection and dosage tailoring in empirical and directed therapy, considering of the loading dose, high dosage at initial treatment, continuous/extended infusion, TDM) could help optimize clinical outcomes. This presentation summarizes the relevance of PK/PD characteristics of different antibiotic classes on the development of antibiotic resistance. Based on the available data, we propose dosing recommendations that can be adopted in the clinical setting, to maximize therapeutic success and limit the emergence of resistance in severe pneumonia.

References

1. Bassetti M et al, New antibiotics for hospital-acquired pneumonia and ventilated-acquired pneumonia, Semin Respir Crit Care Med 2022;43: 280–294**.**
2. Martin-Loeches I et al, Choosing antibiotic therapy for severe community-acquired pneumonia, Curr Opin Infect Dis 2022, 35:133–139.
3. Zaragoza R et al, Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU, Crit Care 2020; 24: 383.

(*)PGS.TS. DS.Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và theo dõi phản ứng có hại của thuốc, trường Đại học Dược Hà nội; Đơn vị Dược lâm sàng - Thông tin thuốc, Khoa Dược, bệnh viện Bạch mai.

(*)PharmD, PhD.The National Center for Drug Information and Adverse Drug Reactions Monitoring, Hanoi University of Pharmacy and Clinical Pharmacy/Drug Information Unit, Department of Pharmacy, Bach Mai Hospital

COLISTIN VÀ NHIỄM TRÙNG PHỔI CẤP TÍNH DO VI KHUẨN KHÔNG PHỔ BIẾN - KHÁNG THUỐC

NGUYỄN VĂN THÀNH
CBG ĐHYD CẦN THƠ

Các chữ viết tắt có trong bài:

CBA: *Colistin hoạt tính*; **CLSI**: *Viện chuẩn lâm sàng và xét nghiệm (Mỹ)*; **CMS:** *Colistimethate sodium*; **CR-**: *Kháng carbapenem*; **CRE**: *Enterobacteriacea kháng carbapenem*; **ESBL**: *Betalactamase phổ rộng*; **HAP**: *Viêm phổi bệnh viện*; **VAP**: *Viêm phổi thở máy*; **KPB-KT**: *Không phổ biến-kháng thuốc*; **KPC**: *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*; **MDR**: *Đa kháng thuốc*; **XDR**: *Kháng thuốc phổ rộng*; **MRSA**: *Tụ cầu kháng methicillin* (**CA:** ***MRSA*** *cộng đồng*, **HA:** ***MRSA*** *bệnh viện*); **PDR**: *Kháng thuốc toàn bộ*; **VAT**: *Viêm khí quản thở máy*.

Tóm tắt

Thực hành lâm sàng nhiễm trùng phổi bệnh viện hay thở máy thường xuyên phải đối diện với vi khuẩn không phổ biến và kháng thuốc. Việc chẩn đoán chính xác tác nhân gây bệnh bằng xét nghiệm vi trùng học không chỉ giúp cho điều trị kháng sinh hợp lý mà còn là cơ sở đánh giá mức độ kháng thuốc của vi sinh môi trường bệnh viện. Trong thực hành lâm sàng, tiếp cận điều trị nhiễm trùng phổi cấp tính do vi khuẩn KPB-KT cần theo lộ trình xác định. Tình hình kháng thuốc gia tăng là hậu quả tất yếu của thực hành kháng sinh không hợp lý. Chúng ta còn ít lựa chọn kháng sinh cho điều trị vi khuẩn KPB-KT và do vậy tiếp cận sử dụng hợp lý kháng sinh là yêu cầu rất bức thiết. Colistin là một giải pháp lựa chọn trong tình huống xử trí vi khuẩn KPB-KT đa kháng và trị liệu này rất cần được chỉ định, sử dụng hợp lý. Trên cơ sở tổng quan tài liệu bài viết này sẽ đề cập tới vi khuẩn gây bệnh KPB-KT, chiến lược tiếp cận điều trị nói chung và sử dụng Colistin trong nhiễm trùng phổi cấp tính.

COLISTIN AND ACUTE PULMONARY INFECTIONS DUE TO UNCOMMON - MICROBIAL DRUG RESISTANT PATHOGENS

NGUYEN VAN THANH

Clinical practice of pulmonary hospital-acquired infection or ventilator acquired-infection frequently are confronted with uncommon and drug-resistant (UC-DR) bacteria. The accurate diagnosis of pathogens by microbiological tests not only helps in rational antibiotic treatment but also serves as the basis for assessing the level of drug resistance of hospital environment microorganisms. In clinical practice, the approach to treatment of acute lung infections caused by UC-DR bacteria needs to follow a defined route. The increase

in antibiotic resistance is an inevitable consequence of inappropriate antibiotic practice. We still have few antibiotic options for the treatment of UC-DR bacteria and therefore, approaching the rational use of antibiotics is a very urgent requirement. Colistin is a solution of choice in the management of multi-resistant UC-DR bacteria and this therapy needs to be indicated and used appropriately. On the basis of literature review, this article will discuss the pathogenic UC-DR bacteria, the general treatment approach strategy and the use of Colistin in acute lung infection.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Vi khuẩn gây nhiễm trùng phổi không phổ biến-kháng thuốc (KPB-KT) là nhóm các vi khuẩn gây bệnh ít gặp, thường gây bệnh trong nhiễm trùng bệnh viện, nhất là trên bệnh nhân thở máy (VAP). Vi khuẩn KPB-KT đề kháng tự nhiên hoặc thu được với các kháng sinh thông thường được chỉ định trong điều trị nhiễm trùng phổi do vậy còn được gọi là vi khuẩn khó điều trị (difficult-to-treat bacteria).

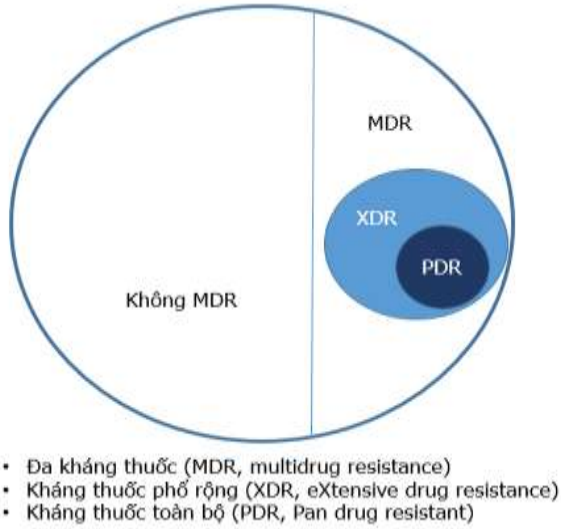
Sự gia tăng của các vi khuẩn gây bệnh đa kháng thuốc như *Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* và *Klebsiella pneumoniae* đặt ra một thách thức lớn cho các bác sĩ điều trị. Cũng từ thực tế này, đang có sự quan tâm nhiều hơn tới các kháng sinh mới phát triển hoặc các kháng sinh cũ ít sử dụng còn nhậy cảm tốt với các tác nhân gây bệnh kể trên. Trong bối cảnh này có sự hồi sinh của polymyxin, một loại kháng sinh polypeptid mạch vòng, cation cũ. Polymyxin B và polymyxin E (Colistin) là 2 polymyxin đã được sử dụng trong thực hành lâm sàng. Hầu hết việc tái sử dụng polymyxin trong vài năm qua đều liên quan đến Colistin. Các polymyxin có hoạt tính chống lại các vi khuẩn Gram (-) chọn lọc, bao gồm các vi khuẩn thuộc chi (genus) *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella* và *Enterobacter*. Trong quá khứ polymyxin đã được sử dụng rộng rãi trên toàn thế giới trong nhiều thập kỷ. Tuy nhiên, việc sử dụng các loại thuốc này bằng đường tiêm đã gần như bị bỏ qua trong khoảng hai thập niên do các báo cáo về độc thận, thần kinh phổ biến và nghiêm trọng. Các nghiên cứu gần đây trên những bệnh nhân được điều trị bằng polymyxin tiêm tĩnh mạch đối với nhiễm trùng *P. aeruginosa* và *A. baumannii* nghiêm trọng thuộc nhiều dạng nhiễm trùng khác nhau, bao gồm cả viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết và nhiễm trùng đường tiết niệu, đã đưa đến kết luận kháng sinh polymyxin có hiệu quả chấp nhận được và ít độc tính hơn đáng kể so với đã được báo cáo trong các nghiên cứu trước đó [1]. Trong nhiều năm gần đây, các hội nghị khoa học trong nước và nhiều tài liệu hướng dẫn đã từng bước đề cập tới các kháng sinh sử dụng trong nhiễm trùng hô hấp bệnh viện và thở máy. Trên nền tảng này, các kháng sinh cũ và polymyxin cũng được nhắc tới như là chỉ định thường quy đối với các trường hợp nhiễm trùng hô hấp cấp tính do vi khuẩn KPB-KT trong thực hành bệnh viện. Tuy nhiên, các bác sỹ thực hành còn thiếu nhiều thông tin tham khảo, nhất là các thông tin dược lý cơ bản, các hướng dẫn thực hành cụ thể. Thông tin về đặc tính dược lý của Colistin còn thiếu, dẫn đến khó khăn trong việc lựa chọn đúng liều lượng, khoảng cách dùng thuốc và đường dùng để điều trị, đặc biệt là ở những bệnh nhân nguy kịch. Việc sử dụng Colistin ngày càng tăng trong vài năm qua đòi hỏi phải có các hướng dẫn và phương pháp đánh giá nhạy cảm chính xác, đáng tin cậy. Sự xuất hiện của các chủng vi khuẩn không nhậy cảm hoàn toàn (heteroresistant) do kết quả của đơn trị liệu Colistin cũng đang là một mối quan tâm ngày càng tăng. Các bác sĩ lâm sàng ở các đơn vị chăm sóc bệnh nặng và ICU có nhu cầu bắt buộc phải lựa chọn liệu pháp phối hợp Colistin để điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn đa kháng thuốc. Đã có nhiều báo cáo nghiên cứu xác định hiệu quả hiệp đồng (synergy) khi kết hợp thuốc. Tuy nhiên còn chưa có khuyến cáo chuẩn hóa nào trên cơ sở tham chiếu các kết quả nghiên cứu tính nhạy cảm kháng sinh để giải thích các kết hợp thuốc này [2].

Bài viết tổng quan tài liệu này sẽ đề cập tới vi khuẩn gây bệnh KPB-KT, chiến lược tiếp cận điều trị nói chung và sử dụng Colistin trong nhiễm trùng phổi cấp tính.

NHIỄM TRÙNG PHỔI DO VI KHUẨN KHÔNG PHỔ BIẾN - KHÁNG THUỐC VÀ COLISTIN

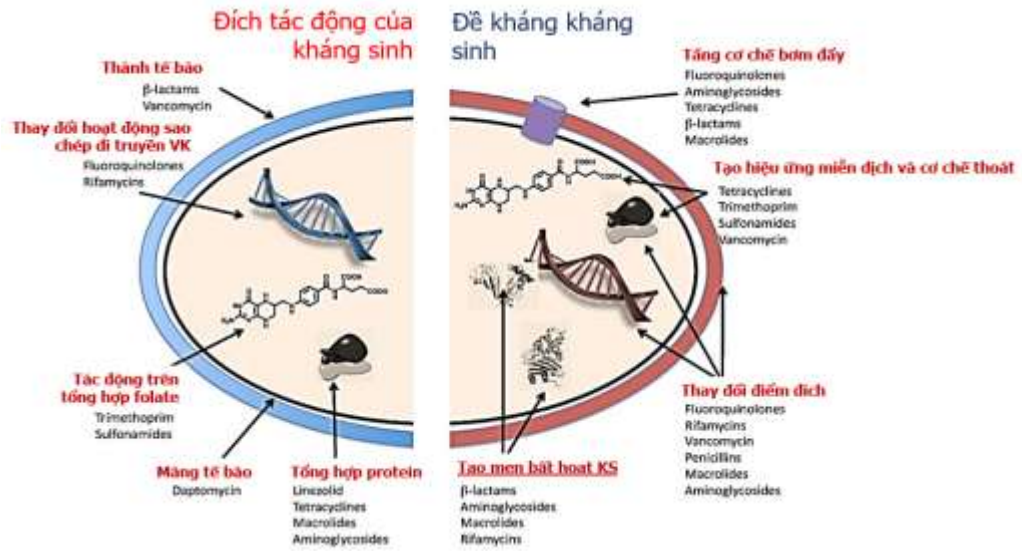
Kháng thuốc và nhiễm trùng phổi cấp tính do vi khuẩn KPB-KT

Nhiều định nghĩa khác nhau về vi khuẩn đa kháng (MDR, multidrug resistance), kháng thuốc phổ rộng (XDR, eXtensive drug resistance) và kháng thuốc toàn bộ (PDR, pan drug resistance) đang được sử dụng trong các tài liệu y tế để mô tả các mức độ đề kháng khác nhau của vi khuẩn gây bệnh liên quan đến chăm sóc y tế, nhất là trong viêm phổi bệnh viện, viêm phổi thở máy. Một nhóm các chuyên gia quốc tế đã cùng nhau thông qua một sáng kiến chung của Trung tâm Phòng và Kiểm soát dịch bệnh Châu Âu (ECDC) và Trung tâm Phòng và Kiểm soát dịch bệnh Mỹ (CDC), để tạo ra một thuật ngữ quốc tế tiêu chuẩn, mô tả các dạng đề kháng mắc phải ở *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* spp., *Enterobacteriaceae* (trừ *Salmonella* và *Shigella*), *Pseudomonas aeruginosa* và *Acinetobacter* spp., là các vi khuẩn thường gây ra các bệnh nhiễm trùng liên quan đến chăm sóc y tế và dễ bị kháng đa thuốc. MDR được định nghĩa là không nhạy cảm với ít nhất một loại kháng sinh của từ ba nhóm (category) kháng sinh trở lên. XDR được định nghĩa là kháng với ít nhất một loại kháng sinh của tất cả nhưng vẫn còn 1-2 nhóm kháng sinh nhậy cảm. PDR được định nghĩa là không nhạy cảm với tất cả các loại kháng sinh của tất cả các nhóm kháng sinh. Như vậy, các định nghĩa trên chỉ có được khi chúng ta thực hiện thử nghiệm nhậy cảm với tất cả các loại và nhóm kháng sinh [3]. **Hình 1** và **bảng 1** mô tả mối tương quan giữa các thuật ngữ kháng thuốc và minh họa kháng thuốc của ba mẫu thử nghiệm nhậy cảm kháng sinh của *P. aeruginosa* được định nghĩa là MDR, XDR và PDR [3].



Hình 1. Sơ đồ liên quan giữa các khái niệm kháng thuốc [3]

Bảng 1. Minh họa phân loại kháng thuốc của *P. aeruginosa* [3]



Nhóm kháng sinh	Loại kháng sinh	MDR	XDR	PDR
Aminoglycosides	Gentamicin Tobramycin Amikacin Netilmicin		+ 	+ + + +
Antipseudomonal carbapenems	Imipenem Meropenem Doripenem	+	+ + +	+ + +
Antipseudomonal cephalosporins	Ceftazidime Cefepime	+	 +	+ +
Antipseudomonal fluoroquinolones	Ciprofloxacin Levofloxacin	+	+	+ +
Antipseudomonal penicillins + b-lactamase inhibitors	Piperacillin-tazobactam Ticarcillin-clavulanic acid		 +	+ +
Monobactams	Aztreonam		+	+
Phosphonic acids	Fosfomycin			+
Polymyxins	Colistin Polymyxin B			+ +
+: Kháng Để trống: Hoặc nhậy hoặc không test				

Hình 2. Cơ chế tác động của kháng sinh và cơ chế đề kháng của vi khuẩn

Các loại kháng sinh mới cần được chỉ định trong những trường hợp có phối hợp nhiều cơ chế kháng thuốc đồng thời. Kháng kháng sinh nhóm carbapenem là một sự kiện mấu chốt trong quá trình hình thành vi khuẩn gây bệnh XDR vì một nhóm kháng sinh mạnh bị bất hoạt sẽ tạo ra đề kháng với tất cả các kháng sinh betalactam bằng cơ chế tạo ra carbapenemase, hoạt động như một betalactamase phổ rộng rộng [4]. Trong trường hợp này việc điều trị trở nên rất khó khăn vì sẽ còn rất ít sự lựa chọn kháng sinh. Các vi khuẩn nhóm *Enterobacteriaceae*, với *Klebsiella pneumoniae* là đại diện, *P. aeruginosa* và *A. baumannii* là những vi khuẩn gây bệnh phổ biến nhất trong thực hành lâm sàng tạo ra được carbapenemases. Các beta-lactamase phổ rộng (extended spectrum betalactamase, ESBL), mặc dù không tạo ra khả năng đề kháng với carbapenems nhưng lại là những yếu tố góp phần quan trọng tạo nên đặc điểm đề kháng vì plasmid mã hóa ESBL và carbapenemase thường xuyên là vật trung gian quyết định sự đề kháng đối với các nhóm kháng sinh khác như aminoglycoside và fluoroquinolon. Các biến đổi màng ngoài vi khuẩn và đặc biệt là đột biến ở các porin màng (protein trên màng tế bào có cấu trúc như kênh cho phép trao đổi chất qua màng tế bào) có thể tạo ra khả năng kháng carbapenems mà không đề kháng với các beta-lactam khác. Cơ chế bơm đẩy (efflux pump) tạo ra khả năng chống lại carbapenems mà không cần sản xuất carbapenemase và cơ chế này có thể ảnh hưởng đến nhiều loại kháng sinh. Các enzym biến đổi aminoglycoside tạo ra khả năng chống lại nhóm aminoglycoside. Thông thường các enzyme này nằm trong các yếu tố di truyền di động cùng với các cơ chế kháng thuốc khác. Cuối cùng sự đề kháng với Colistin bằng đột biến trên nhiễm sắc thể lan truyền qua cơ chế trung gian plasmid là một mối đe dọa mới, lần đầu tiên được xác định từ họ *Enterobacteriaceae* ở Trung Quốc [5]. Tất cả các nghiên cứu đều nhận định điều trị kháng sinh trước đó là nguy cơ chính dẫn tới xuất hiện nhiễm khuẩn kháng thuốc về sau.

Tụ cầu kháng methicillin (methicillin-resistant *staphylococcus aureus*, MRSA) là vi khuẩn gây bệnh kháng thuốc có thể gặp ngay cả trên các trường hợp nhiễm khuẩn cộng đồng. Theo Hiệp hội các bệnh truyền nhiễm (IDSA) và Hiệp hội Lồng ngực Mỹ (ATS) năm 2016, sử dụng kháng sinh tĩnh mạch trong 90 ngày trước là yếu tố nguy cơ cao cho nhiễm MRSA [6].

P. aeruginosa là tác nhân gây bệnh phổ biến trong viêm phổi bệnh viện, viêm phổi thở máy (HAP, VAP) trên quy mô toàn cầu và đang có xu hướng gia tăng kiểu hình MDR [7]. Có bệnh cấu trúc phổi, điều trị kháng sinh trong 90 ngày trước đó là các yếu tố nguy cơ nhiễm chủng vi khuẩn này. Cũng cần nhấn mạnh việc sử dụng fluoroquinolon trước đó có liên quan độc lập với sự xuất hiện của *P. aeruginosa* kháng carbapenem với tỷ suất chênh đã hiệu chỉnh (OR) là 4,64; khoảng tin cậy (CI) 95%, 1,64–13,14; p = 0,004 [8].

Vào những năm 1980, các vi khuẩn gây bệnh Gram (-) dường như đều còn nhậy cảm với cephalosporin, carbapenems và fluoroquinolones. *Enterobacteriaceae* kháng carbapenem (CRE) hầu như không tồn tại cho đến những năm 1990 [9]. Tuy nhiên, thời gian gần đây nhóm vi khuẩn này đã trở nên gia tăng đề kháng bởi nhiều cơ chế và chỉ nhạy cảm với Colistin, Fosfomycin và Tigecycline. Một số vi khuẩn tạo ESBL và carbapenemases không chỉ là ở những ca đơn lẻ mà đã trở thành dịch, lây lan qua các quốc gia và lục địa. Các nghiên cứu đã cho thấy việc sử dụng từ trước các kháng sinh cephalosporin thế hệ thứ ba rõ ràng làm gia tăng bệnh nhân nhập viện do nhiễm trùng liên quan đến *Enterobacteriaceae* tạo ra ESBL hoặc *Enterobacteriaceae* kháng carbapenem (CRE) [10,11]. Sự xuất hiện của CRE làm nổi bật tầm quan trọng của tình trạng kháng thuốc kháng sinh, tác động rất xấu tính an toàn của hệ thống chăm sóc y tế. CRE là nguyên nhân gây nhiễm trùng khó điều trị, thường gây tử vong ở bệnh nhân nhập viện và đây thực

sự là một thách thức lớn do carbapenems cho đến nay là loại kháng sinh đáng tin cậy nhất để điều trị nhiễm trùng do *Klebsiella, Escherichia coli* và các *Enterobacteriaceae* khác. Hơn nữa, CRE thường cho thấy khả năng kháng với nhiều loại kháng sinh khác do đó làm hạn chế các lựa chọn điều trị.

Acinetobacter baumannii là vi khuẩn gây bệnh cơ hội được biết đến với tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cao trong các bệnh nhiễm trùng bệnh viện, trong đó có viêm phổi bệnh viện hoặc thở máy. Các *A. baumanniii* được ghi nhận là tác nhân gây bệnh đầu tiên trong nhiễm trùng bệnh viện kháng carbapenem vào năm 1998 ở Tây Ban Nha [12]. Xu hướng gia tăng tỷ lệ kháng kháng sinh từ các chủng *A. baumannii* phân lập được đã trở thành mối quan tâm lớn trong các cơ sở lâm sàng (đặc biệt là ICU) ở một số nước châu Á trong thập kỷ qua [13-17]. Đến năm 2017, Tổ chức Y tế Thế giới đã liệt *A. baumannii* là vi khuẩn gây bệnh ưu tiên số 1 trong nhiễm trùng bệnh viện. Sự phổ biến của các ca nhiễm và bùng phát *A. baumannii* nhấn mạnh nhu cầu trực tiếp của việc sử dụng các kháng sinh hiệu quả để điều trị [18].

Các báo cáo sử dụng dữ liệu từ các nghiên cứu giám sát tại bệnh viện cũng như từ Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Mỹ (IDSA) đã gọi nhóm các vi khuẩn gây nhiễm trùng bệnh viện là "ESKAPE", bao gồm: *Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* và *Enterobacter species* [19,20]. Trong số này, *K. pneumoniae* là vi khuẩn, theo Báo cáo toàn cầu năm 2014 của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) về Giám sát tình trạng kháng thuốc, được coi là một trong ba loài gây nhiễm trùng hàng đầu ở người, bao gồm nhiễm trùng đường tiết niệu, viêm phổi, viêm màng não, nhiễm trùng đường ruột và nhiễm trùng huyết. Trong viêm phổi bệnh viện do *K. pneumoniae*, tỷ lệ tử vong có thể vượt quá 50% ở những bệnh nhân dễ bị tổn thương, ngay cả khi được điều trị bằng kháng sinh đầy đủ [21,22]. Ở châu Âu, giám sát kháng thuốc kháng sinh đối với fluoroquinolone, aminoglycoside, cephalosporin thế hệ thứ ba và kháng carbapenem cho thấy hơn một phần ba số chủng *K. pneumoniae* (37,2%) đã kháng với ít nhất một trong các loại kháng sinh, với khả năng kháng tỷ lệ dao động từ 31,7% đối với cephalosporin thế hệ thứ ba đến 7,5% đối với carbapenems [21]. Vi khuẩn này có các enzym kháng với nhiều loại kháng sinh nhóm betalactams [23]. Việc sử dụng carbapenems quá mức, đặc biệt là để chống lại các bệnh nhiễm trùng do *Enterobacteriaceae*, đã tạo ra áp lực chọn lọc thúc đẩy sự xuất hiện và gia tăng sự phổ biến của các enzym khác nhau có hoạt tính carbapenemase [23,24]. Để đối phó với tỷ lệ ngày càng tăng của các bệnh nhiễm khuẩn *Enterobacteriaceae* sinh carbapenemase, có hai khuynh hướng sử dụng kháng sinh: i) Khuynh hướng kết hợp betalactam phổ rộng với các kháng betalactamase (như Ceftazidime-avibatactam, Meropenem-vaborbactam) và ii) Sử dụng các kháng sinh cũ như Tigecycline, Fosfomycin, polymyxin. Các lựa chọn điều trị cuối cùng thường áp dụng cho các loại thuốc độc hơn và không được phổ biến rộng rãi như Colistin (polymyxin E), polymyxin B, Fosfomycin, Tigecycline và aminoglycoside (ví dụ: Gentamycin) [25,26]. Trong số này, Colistin ngày càng được sử dụng phổ biến như một loại thuốc cuối cùng để điều trị các bệnh nhiễm trùng phức tạp do Enterobacteriaceae MDR tạo carbapenemase [27].

Colistin: kháng sinh cũ và chỉ định mới

Polymyxin là nhóm kháng sinh polypeptit cation, gồm có năm hợp chất khác nhau (polymyxin A-E). Năm 1949, Colistin (polymyxin E) lần đầu tiên được Koyama Y. và cs. (Nhật Bản) phân lập từ Bacillus polymyxa var. colistinus [28]. Chỉ có polymyxin E (Colistin) và polymyxin B đã được sử dụng trong thực hành lâm sàng kể từ khi phát hiện [29,30]. Kinh nghiệm từ thực tế về Colistin có được nhiều hơn so với polymyxin B do được sử dụng rộng rãi hơn. Sau khi được giới thiệu trong lâm sàng, việc sử dụng Colistin đường tiêm đã dần dần bị giảm trên toàn cầu trong vòng hai thập kỷ do các độc tính nghiêm trọng được báo cáo, trong khi việc sử dụng tại Nhật bản vẫn tiếp tục [30-32]. Vì vậy, thời đại của Colistin khi sử dụng

đường tĩnh mạch có thể được chia thành ba giai đoạn: 1950–1970: Điều trị nhiễm trùng Gram (-); 1990–2000: Điều trị vi khuẩn gây bệnh Gram (-) MDR trong bệnh xơ nang; và từ năm 2000 trở đi: Điều trị nhiễm trùng bệnh viện do vi khuẩn gây bệnh Gram (-) MDR [33].

Trong các tài liệu gần đây, những phát hiện đáng khích lệ về việc tái sử dụng Colistin để điều trị các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn MDR như *P. aeruginosa* và *A. baumannii* đã được Levin và các đồng nghiệp báo cáo lần đầu tiên vào năm 1999 [34], tiếp theo là các báo cáo khác khẳng định kết quả thuận lợi của việc sử dụng kháng sinh này [35]. Có hai dạng bào chế colistin: Colistimethate sodium (CMS) sử dụng cho cả đường tiêm và khí dung, và Colistin sulfat được sử dụng bằng đường uống và tại chỗ. Colistimethate sodium (CMS) là tiền chất của Colistin. Colistimethat sodium ít độc hơn Colistin khi dùng đường tiêm. Trong môi trường nước, Colistimethat sodium bị thủy phân để tạo thành một hỗn hợp các dẫn xuất sulfomethyl hóa một phần và Colistin. Trị liệu CMS dạng khí dung đang được sử dụng với hiệu quả tốt trong việc ngăn ngừa tình trạng xấu đi ở những bệnh nhân bị xơ nang và nhiễm trùng mạn tính. Cần phân biệt cẩn thận hai loại Colistin này và không thay thế cho nhau khi sử dụng.

Hiệu quả diệt khuẩn của polymyxin nhờ vào cơ chế tác động trên màng tế bào vi khuẩn. Các phân tử cation (tích điện dương) của polymyxin B và Colistin cạnh tranh và thay thế các ion Ca^{2+} và Mg^{2+}, là các ion làm ổn định phân tử lipopolysaccharid ở cấu trúc màng ngoài của vi khuẩn Gram (-). Với tác động này các polymyxin có khả năng liên kết với màng tế bào để từ đó phá vỡ tính thấm của màng, làm rò rỉ các thành phần nội bào và cuối cùng dẫn đến chết tế bào. Các polymyxin cũng có hoạt tính chống độc tố [36]. Kháng sinh polymyxin được hấp thu kém qua đường tiêu hóa. Khi vào cơ thể colistin tập trung ở gan, thận, cơ, tim và phổi nhưng không vượt qua hàng rào máu não khi màng não không bị viêm. Polymyxin được bài tiết chủ yếu qua thận. Các nghiên cứu dược động học trong những năm 1960 đã chứng minh rằng thời gian bán thải trong huyết thanh của các thuốc này trong khoảng 6 giờ ở những người có chức năng thận bình thường nhưng tăng lên 48 giờ hoặc hơn ở những bệnh nhân vô niệu [37,38]. Owen và cs. [39] kiểm tra dược lực học *in vitro* của Colistin đối với chủng *A. baumannii* trên lâm sàng và đã phát hiện Colistin có khả năng diệt khuẩn nhanh phụ thuộc vào nồng độ. Tuy nhiên, Colistin thể hiện hiệu quả tác động sau kháng sinh (post antibiotic effect) khiêm tốn. Kết quả này cho thấy liệu pháp đơn trị liệu với dạng Colistin đường tiêm và khoảng thời gian/liều kéo dài (ví dụ 24 giờ) có thể có vấn đề trong điều trị nhiễm trùng do tính kháng Colistin thất thường (heteroresistant) của *A. baumannii*.

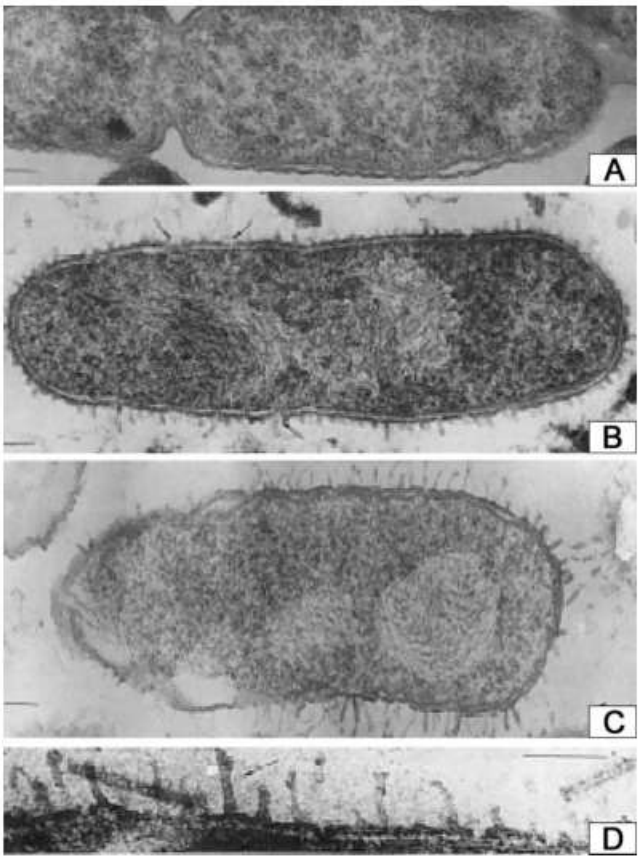
Từ đầu những năm 2000, Colistin đường tiêm tĩnh mạch [40,41] và khí dung [42] ngày càng được sử dụng nhiều hơn để điều trị viêm phổi và viêm khí quản liên quan đến thở máy (VAP và VAT) do trực khuẩn Gram (-) MDR gây ra. Ở thời điểm này, tình hình kháng thuốc XDR của *P. aeruginosa* và *A. baumannii* đang ngày càng trở nên nghiêm trọng và do vậy CMS đã được xem là kháng sinh duy nhất để điều trị các trường hợp nhiễm khuẩn kể trên [43,44]. Có khá nhiều nghiên cứu về hiệu quả điều trị của CMS khí dung trong VAP và VAT từ năm 2005 tới 2019. Ban đầu thuốc được chỉ định với liều từ 1,2 – 4 triệu IU/ngày. Sau 2015, các nghiên cứu khí dung đã sử dụng liều rất cao, từ 9-15 triệu IU/ngày. Sau 2018, liều cao khí dung đã được Hiệp hội Vi sinh lâm sàng và bệnh truyền nhiễm châu Âu khuyến cáo dựa trên một phân tích gộp từ 12 nghiên cứu với tỷ lệ thành công lâm sàng và vi sinh là 70% [45]. Vào năm 2015, hai phân tích gộp trên 10 nghiên cứu được thực hiện từ năm 2005 đến 2014 [46,47] cho rằng CMS khí dung và tĩnh mạch là phương pháp điều trị VAP và VAT gây ra bởi trực khuẩn Gram (-) MDR do có đáp ứng lâm sàng và vi sinh tốt hơn và tỷ lệ tử vong liên quan đến nhiễm trùng thấp hơn so với liệu pháp tiêm tĩnh mạch đơn thuần. Tuy nhiên một phân tích gộp khác được công bố vào năm 2018 [48] dựa trên 13 nghiên cứu được thực hiện từ năm 2005 đến năm 2016 [49] đã không xác nhận những lợi ích này.

Bản chất hồi cứu của các nghiên cứu, sự không đồng nhất của phương pháp nghiên cứu, sự thiếu tối ưu của kỹ thuật khí dung và sự thay đổi của liều lượng trong các nghiên cứu đã làm hạn chế hiệu lực của các phân tích gộp này. Có bằng chứng lâm sàng và thực nghiệm cho thấy việc khí dung CMS liều cao có thể là một phương pháp điều trị hiệu quả đối với trực khuẩn Gram (-) MDR trong VAP và VAT [50] mặc dù không rõ liệu CMS khí dung liều cao có hiệu quả tương đương hay tốt hơn so với điều trị bằng CMS tiêm tĩnh mạch hoặc các chất ức chế cephalosporin/ betalactamase mới hay không [51,52]. Trực khuẩn đường ruột Garm (-) tạo carbapenaemase bắt đầu được ghi nhận vào khoảng những năm 1990 nhưng ngày nay đã khá thường gặp ở các bệnh viện của nhiều quốc gia. Các vi khuẩn nhóm này hầu như luôn đề kháng với tất cả các betalactam bao gồm cả carbapenems và nhiều loại khác. Tử vong trong các trường hợp do nhiễm trùng từ vi khuẩn trên có thể tới 40% [53]. Trong trường hợp như vậy, Colistin được khuyến cáo như là sự lựa chọn bổ sung trong phác đồ điều trị kết hợp với carbapenem [54-56].

Trong một thập kỷ qua đã có nhiều nghiên cứu giúp chúng ta đã hiểu biết tốt hơn về PK/PD kháng sinh Colistin. Sự hiểu biết này giúp cho việc sử dụng thuốc hiệu quả hơn, an toàn hơn. Trong tầm nhìn nhiều năm tới, khi mà chúng ta còn chưa có kháng sinh mới thì Colistin vẫn còn là lựa chọn cuối cùng hữu hiệu đối với các vi khuẩn siêu kháng thuốc (“superbugs”) kể trên mà trong đó sử dụng thuốc hợp lý trên phương diện PK/PD là rất cần thiết. Hiện nay đã có các báo cáo đề kháng polymyxin. Một số vi khuẩn như *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* và *Acinetobacter baumannii*, phát triển khả năng đề kháng với polymyxin (được gọi là đề kháng mắc phải) trong khi các vi khuẩn khác như *Proteus* spp., *Serratia* spp. và *Burkholderia* spp., có khả năng kháng một cách tự nhiên đối với kháng sinh này. Cơ chế đề kháng của các vi khuẩn cơ bản là thay đổi cấu trúc lipopolysaccharid (LPS) trên màng tế bào, tăng cường khả năng bơm đẩy, hình thành vỏ (capsule), tăng trình diện protein OprH màng ngoài tế bào [57].

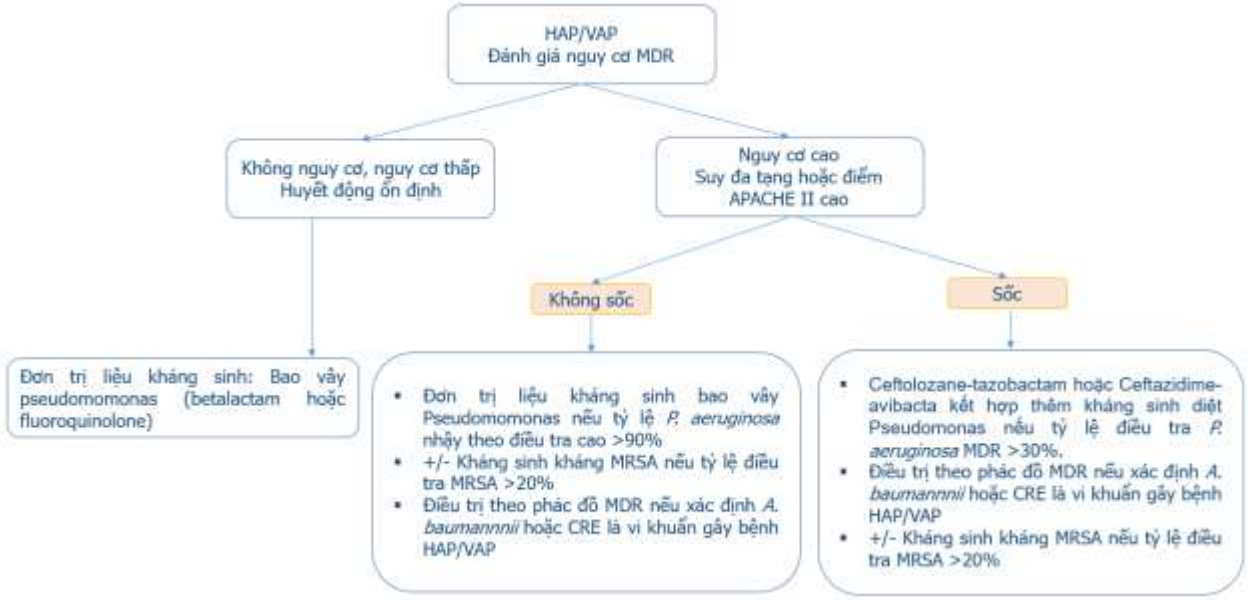
TIẾP CẬN ĐIỀU TRỊ NHIỄM TRÙNG PHỔI CẤP TÍNH DO VI KHUẨN KHÔNG PHỔ BIẾN-KHÁNG THUỐC

Trong thực hành lâm sàng nhiễm trùng phổi cấp tính, kháng sinh được chỉ định ban đầu thông thường là kinh nghiệm. Trị liệu kinh nghiệm hợp lý rất cần phân tích các yếu tố có thể là nguy cơ nhiễm vi khuẩn KPB-KT. Các yếu tố phân tích nguy cơ trong trường hợp này (thông thường là viêm phổi nặng, viêm phổi bệnh viên, viêm phổi thở máy) bao gồm tiền sử sử dụng kháng sinh trước đó 90 ngày (nhất là kháng sinh phổ rộng, tiêm tĩnh mạch), viêm phổi bệnh viện hay thở máy xuất hiện muộn (sau 5 ngày), đặc điểm kháng thuốc của môi trường vi sinh tại cơ sở bệnh nhân đang điều trị. Trong trường hợp bệnh nặng, có nguy cơ nhiễm khuẩn KPB-KT, một phác đồ trị liệu kháng sinh kinh nghiệm phổ rộng bao vây được các tác nhân KPB-KT là cần thiết và đã được các tài liệu khuyến cáo [58-65]. Ở một đơn vị điều trị có tỷ lệ *S. aureus* phân lập được kháng methicillin (MRSA) ≥ 20% thì cần cân nhắc kết hợp điều trị bao vây tác nhân này [58-60] (**hình 4**).



Hình 3. Hình ảnh *Pseudomonas aeruginosa* với các thay đổi trong tế bào sau khi sử dụng polymyxin B (25 mg/mL trong 30 phút) và Colistin methanesulfate (250 mg/mL trong 30 phút). **A**, tế bào chưa được xử lý; **B**, tế bào được xử lý bằng polymyxin B; **C**, tế bào được xử lý bằng Colistin methanesulfat; **D**, tế bào được xử lý bằng polymyxin B (từ B) ở độ phóng đại cao hơn [58]

Doripenem có phổ *in vitro* tương tự như Meropenem [67]. Tuy nhiên, 1g Doripenem truyền TM trong 4 giờ/mỗi 8 giờ trong 7 ngày không được chứng minh là có ưu thế lâm sàng rõ ràng hơn trên kết cục tử vong sau 28 ngày so với phác đồ 10 ngày Imipenem/cilastatin với liều 1000 mg/6 giờ/ngày khi điều trị VAP khởi phát muộn [68]. Ngoài ra, đối với những bệnh nhân mắc bệnh huyết học có HAP hoặc VAP, liều Doripenem 500 mg tiêm tĩnh mạch mỗi 8 giờ không được chứng minh là có tỷ lệ sống cao hơn so với Meropenem (1000mg mỗi 8 giờ) [69]. Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Mỹ (FDA) và Cơ quan Thuốc Châu Âu (EMA) hiện không khuyến cáo dùng Doripenem để điều trị HAP và VAP [59,60]. Ceftobiprole, một cephalosporin chống MRSA đầu tiên có phổ bao phủ nhiều vi khuẩn gây bệnh trong HAP, được chứng minh là có tỷ lệ tử vong cao hơn so với Ceftazidime ở những bệnh nhân VAP [59]. Ngoài ra, Ceftaroline có các dữ liệu *in vitro* tuyệt vời và hiệu quả lâm sàng đối với các chủng *S. aureus* kháng methicillin cộng đồng (CA-MRSA), đã được chấp thuận trong điều trị viêm phổi cộng đồng vào năm 2010 [70]. Tuy nhiên, Ceftaroline không được khuyến cáo trong điều trị *S. aureus* kháng methicillin bệnh viện (HA-MRSA) do nồng độ ức chế tối thiểu cao (MIC: 8 mg/L) [71].



Hình 4. Chiến lược tiếp cận điều trị kháng sinh HAP/VAP [66]

So với vancomycin, telavancin cũng được chứng minh là có tỷ lệ tử vong cao hơn ở những bệnh nhân MRSA-VAP có rối loạn chức năng thận đáng kể (tức là độ thanh thải creatinin <30 mL/phút) [59]. Không có nghiên cứu nào để làm sáng tỏ hiệu quả của Tedizolid đối với MRSA HAP [59]. Các loại thuốc nêu trên hiện không được khuyến cáo trong điều trị MRSA-HAP / VAP. Theo tài liệu hướng dẫn của IDSA/ATS cho HAP / VAP năm 2016 [59], dữ liệu PK và PD cũng là những cân nhắc quan trọng để kê đơn thuốc kháng sinh hiệu quả trong điều trị các tác nhân nhóm trực khuẩn Garm (-) gây bệnh đường hô hấp MDR hoặc XDR. Dưới đây, bài viết tóm tắt dữ liệu PK/PD của các loại kháng sinh quan trọng trong phác đồ trị như là phương án kháng sinh cuối cùng.

Mặc dù có bản chất kìm khuẩn và nồng độ trong huyết thanh tương đối thấp khi dùng liều tiêu chuẩn (100 mg liều tải sau đó 50 mg sau mỗi 12 giờ), Tigecycline vẫn có hoạt tính *in vitro* với hầu hết CRE và một số CR- *A. baumannii* [72], và do đó thường được sử dụng như một kháng sinh kết hợp (kết hợp với Meropenem và Colistin) trong điều trị nhiều bệnh do trực khuẩn Gram (-) XDR, đặc biệt là vi khuẩn tạo ra carbapenemase [73]. Đáng lưu ý, điều trị bằng Tigecycline với liều lượng 200 mg liều tải và sau đó 100 mg/ mỗi 12 giờ cho thấy tỷ lệ khỏi bệnh cao hơn so với Imipenem / cilastatin (1 g/mỗi 8 giờ) trên bệnh nhân HAP. Kết quả này được giải thích là do tỷ lệ diện tích dưới đường cong nồng độ - thời gian trong 24 giờ (AUC 0–24) chia cho MIC (AUC 0–24 / MIC) với cách trị liệu trên cao hơn so cách trị liệu theo liều chuẩn [74] và cũng tạo ra khả năng thuốc xâm nhập vào nhu mô phổi bị bệnh tốt hơn [75]. Hơn nữa, chế độ điều trị liều cao của Tigecycline cũng được chứng minh là mang lại lợi ích sống còn đáng kể và có độ an toàn thích hợp trong điều trị bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do CRE không chạy thận nhân tạo [76]. Mặc dù thông số PK tốt hơn do Tigecycline liều cao đạt được, khoảng 1/4 (23,5%) bệnh nhân được điều trị đơn trị liệu bằng Tigecycline ≥ 7 ngày được báo cáo là bị bội nhiễm do *P. aeruginosa* [77]. Do đó, để tránh bội nhiễm *P. aeruginosa* khởi phát muộn, kết hợp một kháng sinh chống *P. aeruginosa* cùng với Tigecyclin có ý nghĩa lâm sàng khi dùng Tigecyclin [66].

Sự hồi sinh của polymyxin B và Colistin (polymyxin E) trong khoảng một thập kỷ qua cung cấp một sự lựa chọn khác trong điều trị chống lại các bệnh nhiễm trùng trực khuẩn Gram (-) XDR quan trọng. Liều lượng tối ưu của Colistin TM đã được đề xuất để tối đa hóa hiệu quả chống lại các bệnh nhiễm trùng liên quan đến trực khuẩn Gram (-) XDR (với MIC Colistin ≥ 1 mg/L) [78]. Ngoài ra, với trị liệu khí dung,

đánh giá PK ở khoảng thời gian giữa hai liều khí dung colistimethat sodium (CMS) (với liều 2 triệu đơn vị) cho thấy AUC của Colistin ở phổi cao (dao động 18,9–73,1 µg h/mL) và nồng độ tối đa Colistin ở phổi cao (6,00 ± 3,45 µg/mL) [79]. Tuy nhiên, có nhiều khuyến cáo khác nhau về liều tiêm TM nhỏ giọt và khí dung Colistin trong điều trị các bệnh nhiễm trùng trực khuẩn Gram (-) khác nhau [66]. Điều trị kết hợp khí dung với thuốc TM theo cách khí dung 1 triệu IU/mỗi 8 giờ cho thấy làm cải thiện tỷ lệ khỏi lâm sàng VAP do trực khuẩn Gram (-) nhậy cảm Colistin [77]. Mặc dù chưa được đồng thuận, cũng đã có đề xuất phác đồ khí dung liều cao (4 triệu UI/mỗi 8 giờ). Trị liệu theo cách này đã được chứng minh là làm cải thiện các thông số lâm sàng, rút ngắn thời gian làm sạch trực khuẩn Gram (-) trong khi giảm được nguy cơ độc tính trên thận so với sử dụng TM (4,5 triệu UI mỗi 12 giờ sau liều tải 9 triệu UI) trong điều trị VAP do trực khuẩn Gram (-) MDR (chủ yếu là *P. aeruginosa* và *A. baumannii complex* spp.) [80].

Fosfomycin cũng có phổ tác dụng *in vitro* rộng và được chứng minh là có tỷ lệ thuốc thâm nhập rất tốt vào mô phổi bị nhiễm trùng [81,82]. Do đó, Fosfomycin cũng được đề xuất như một lựa chọn bổ trợ có tiềm năng kết hợp với các kháng sinh khác trong điều trị HAP/VAP do CRE và cả MDR- *P. aeruginosa*.

Hiện nay, Ceftazidime-avibactam, một loại kháng sinh mới có phổ vượt trội so với các carbapenem trên trực khuẩn Gram (-) XDR đã được FDA Mỹ và EMA châu Âu phê duyệt trong điều trị HAP/VAP do CRE và CR- *P. aeruginosa* [83-85]. Mặc dù có hiệu quả *in vitro* với các vi khuẩn phân lập được từ nhóm Enterobacteriaceae tạo ESBL, KPC, AmpC betalactamase và dạng OXA-48 nhưng Ceftazidime-avibactam tỏ ra thiếu hoạt tính đối với các vi khuẩn Gram (+), các vi khuẩn nhóm *Enterobacteriaceae* spp tạo ra metallo-β-lactamase và XDR- *A. baumannii complex* spp. [83]. Do vậy, nên kết hợp Ceftazidime-avibactam với các kháng sinh khác (ví dụ như Plazomicin, Fosfomycin, v.v.) [86] hoặc các kháng sinh có hoạt tính trên MRSA để đảm bảo việc kiểm soát VAP kháng thuốc hiệu quả.

Các kháng sinh mới khác Ceftolozane-tazobactam đã được chứng minh là có hoạt tính *in vitro* tuyệt vời chống lại XDR- *P. aeruginosa* phân lập được và đặc tính PK tốt ở phổi [87], nhưng ít hoạt tính *in vitro* trên các khuẩn tạo ESBL, nhất là đối với *K. pneumoniae* [88]. Năm 2019, thuốc này cũng đã được FDA Mỹ phê duyệt cho điều trị HAP/VAP. Cefiderocol, một siderophore (gốc catechol, tạo ion sắt) chứa chất cephalosporin được biến đổi từ Ceftazidime, có đặc tính PK tốt (ngoại trừ trong khoang bụng) ở người và do đó là một kháng sinh đầy hứa hẹn trong điều trị HAP/VAP do có tác dụng trên nhiều trực khuẩn Gram (-) XDR quan trọng, bao gồm KPC và hầu hết các vi khuẩn khuẩn tạo metallo-β-lactamase, CR- *P. aeruginosa* và CR- *A. baumannii* [83,89]. Thuốc mới này đã được FDA Mỹ phê duyệt trong điều trị nhiễm trùng tiểu do trực khuẩn Gram (-) XDR vào năm 2019 nhưng chưa được chấp thuận để điều trị HAP/VAP.

Mặc dù Amikacin dạng khí dung ban đầu cho thấy tác dụng *in vitro* tuyệt vời trên nhiều trực khuẩn Gram (-) MDR [90] nhưng các thử nghiệm lâm sàng lại không chứng minh được hiệu quả này. Ngoài ra, sử dụng Amikacin đường toàn thân (15–20 mg/kg x 1 lần/ngày) không thể đạt được các thông số PK và PD chấp nhận được liên quan đến khả năng xâm nhập của thuốc vào lớp dịch lót biểu mô và tiêu diệt trực khuẩn Gram (-) ở phổi [91]. Shio-Shin Jean và cs. năm 2020 đã cho rằng vì độc tính trên thận và đặc tính PK thấp trong mô phổi nên việc chỉ định Amikacin truyền TM không nên khuyến cáo trong HAP/VAP trừ khi có nhiễm trùng huyết phức tạp hoặc có nhiễm trùng tiểu đồng thời do trực khuẩn Gram (-) MDR nhạy cảm *in vitro* với Amikacin [66].

Bảng 2. Khuyến cáo phác đồ và liều kháng sinh (nếu tốc độ thanh thải creatinin> 50 mL/phút) cho bệnh nhân HAP/VAP do *Acinetobacter baumannii* và *Enterobacteriaceae* kháng carbapenem [66].

Vi khuẩn	Kháng sinh khuyến cáo
CR- hoặc XDR-*Acinetobacter baumannii complex*	Ampicillin/sulbactam (0,5/1 g/lọ): 3 g TM/ mỗi 6 h (nếu xét nghiệm còn nhậy và huyết động ổn định)
	Khí dung Colististimate sodium (2 triệu đơn vị/lọ): 2 lọ /mỗi 8 giờ (nếu xét nghiệm còn nhậy và huyết động ổn định)
	Cách khác: Liều cao (truyền TM), hoặc Doripenem (truyền TM), hoặc Imipenem/cilastatin, kết hợp sulbactam: 2,0 g TM/ 6 h, hoặc thay thế Colistin (66,8 mg/lọ): 2,5–5,0 mg/kg/ngày TM (chia 2–3 lần/ngày nếu chức năng thận bình thường.
	± Khí dung Colistimethate sodium (2 triệu đơn vị/lọ): 1–2 lọ/mỗi 12 h hoặc mỗi 8 h, Hoặc ± Amikacin: 15–20 mg/kg TM/ 1 lần ngày nếu có nhiễm khuẩn máu, nhiễm trùng tiểu hoặc xét nghiệm còn nhậy cảm Amikacin.
	Tigecycline: 50 mg TM/mỗi 12 h (sau khi 150–200 mg liều tải) kết hợp với kháng sinh carbapenem kháng *Pseudomonas* (truyền TM nếu cần)
CR-*Enterobacteriaceae* spp.	Bất kể tình trạng huyết động và mức độ nặng — Tigecycline: 50 mg truyền TM/mỗi 12 h (sau liều tải 150–200 mg) kết hợp Meropenem: 2 truyền TM/ mỗi 8 h, và Colistin (66,8 mg/lọ): 1 lọ truyền TM / mỗi 8 h, hoặc 2 lọ truyền TM/ mỗi 12 h sau liều tải nếu chức năng thanh thải thận bình thường (hoặc thay thế bằng truyền TM Fosfomycin: 2 g/ mỗi 6 h)
	Ceftazidime-avibactam: 2.5 g truyền TM / mỗi 8 h (điều trị KPC, hoặc or CRE tạo oxacillinase)
	Phác đồ kết hợp carbapenem (Ertapenem: 1 g truyền TM 1 lần/ngày kết hợp liều cao Meropenem hoặc Doripenem [truyền TM) điều trị KPC mà trên xét nghiệm kháng Colistin

VAI TRÒ ĐIỀU TRỊ CỦA COLISTIN VÀ ÁP DỤNG THỰC TẾ

Điều trị bằng colistin

Việc điều trị các vi khuẩn đa kháng thuốc đang là một thách thức lớn và ngày càng gia tăng. Trong thực hành, các bác sỹ lâm sàng đang phải kết hợp hai loại thậm trí nhiều hơn các kháng sinh để hy vọng có hiệu quả. Tính hữu ích của kháng sinh nhóm polymyxin đã được ghi nhận rõ ràng cùng với bằng chứng

về ít độc tính trên thận hơn những gì trước đây chúng ta đã nghĩ. Tuy nhiên, tính nhạy cảm của polymyxin được dự đoán là sẽ chỉ tồn tại được trong thời gian ngắn do việc sử dụng không thích hợp dẫn đến sự phát triển của các chủng vi khuẩn gây bệnh đề kháng. Hiểu biết tốt, sử dụng đúng là nguyên tắc chung sẽ giúp kéo dài tuổi thọ kháng sinh nói chung và của polymyxin. Đã có các báo cáo về đề kháng colistin từ các chủng vi khuẩn đa kháng thuốc như *Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter baumannii* và *Klebsiella pneumoniae* [92]. Phác đồ điều trị bằng Colistin thông thường là phương pháp điều trị cuối cùng, có tính quyết định nên cần được chỉ định với liều tối ưu. Sự hợp lý liều không chỉ giúp tăng hiệu quả điều trị mà còn làm giảm nguy cơ xuất hiện kháng thuốc. Tuy nhiên, việc thiếu các nghiên cứu dược động (PK) và dược lực học (PD) thuốc cũng như không có sự thống nhất chung về quy định đơn vị liều đã gây khó khăn cho việc đưa ra phác đồ dùng thuốc tối ưu và hướng dẫn dùng thuốc cụ thể cho Colistin. Ở những bệnh nhân nặng có thể bị suy đa cơ quan, suy thận và từ đó có thể làm thay đổi dược động học của Colistin. Liên quan đến độc tính Colistin, hầu hết các nghiên cứu cho thấy rằng độc tính trên thận có thể hồi phục và ít xảy ra hơn như người ta từng nghĩ, và độc tính thần kinh là rất hiếm [92].

Trong thập kỷ qua, nhiều nghiên cứu đã công bố việc sử dụng Colistin trong điều trị nhiễm trùng phổi ở bệnh nhân không bị xơ nang với những kết quả trái ngược nhau. Hầu hết các nghiên cứu đều thực hiện trên bệnh nhân VAP do vi khuẩn MDR người lớn ở ICU, và loại hình nghiên cứu là đơn nhóm không so sánh [93]. Thuốc xâm nhập tốt vào gan, thận, tim và cơ trong khi chỉ đạt được nồng độ thấp ở xương, dịch não tủy, nhu mô phổi và khoang màng phổi [93]. Các nghiên cứu về PK/PD đã có cho thấy nồng độ tối đa trong huyết thanh (Cmax) trung bình của Colistin chỉ ở ngay trên điểm cắt MIC (MIC breakpoint) ở trạng thái ổn định. Điều này có thể dẫn đến dưới mức tối ưu nồng độ thuốc đủ để diệt vi khuẩn ngay cả ở liều 3,0 triệu đơn vị quốc tế (IU), tức là 240 mg natri colistimethat (CMS) tiêm tĩnh mạch (TM) mỗi 8 giờ. Với đặc điểm nồng độ thuốc trong nhu mô phổi thấp dưới mức tối ưu làm lo ngại khi sử dụng Colistin TM. Giải pháp cho vấn đề này là kết hợp điều trị kháng sinh, mà chủ yếu với carbapenem, đã cho thấy có tác dụng hiệp đồng. Gần đây các nghiên cứu Colistin dạng hít cũng đã ghi nhận có triển vọng trong điều trị nhiễm trùng phổi do trực khuẩn Gram (-) MDR. Bằng chứng mới cũng cho thấy ít độc tính hơn so với các báo cáo trước đây.

Năm 2006, trên cơ sở tổng quan y văn, Matthew E. Falagas và cs. [94] cho rằng Colistin và polymyxin B tiêm tĩnh mạch có hiệu quả chấp nhận được để điều trị bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết, cũng như nhiễm trùng hệ thống và các cơ quan khác nhau, bao gồm viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết, da và mô mềm, và nhiễm trùng đường tiết niệu. Mặc dù dữ liệu từ các nghiên cứu gần đây đã gợi ý rằng độc tính của polymyxin tiêm tĩnh mạch có lẽ ít hơn so với các báo cáo cũ, nhưng cần thận trọng theo dõi chức năng thận của những bệnh nhân dùng các kháng sinh này. Các tác giả của tổng quan kết luận polymyxin tiêm tĩnh mạch và khí dung nên được xem xét để điều trị những bệnh nhân nặng với các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn Gram âm đa kháng thuốc [94].

Colistin tĩnh mạch (TM)

Dược động colistin TM là tương đối phức tạp. Sau khi tiêm, CMS (dạng tiền chất Colistin) được đào thải qua thận và chỉ có 20-25% thuốc dạng CMS được chuyển thành Colistin [95]. Do đó, để đạt được đủ nồng độ thuốc dạng hoạt động trong huyết tương thì lượng CMS cần được truyền tĩnh mạch cao hơn khoảng 5 lần [96]. Ngoài ra, tốc độ chuyển đổi từ CMS sang colistin *in vivo* cũng không giống nhau. Nếu một trường hợp có tốc độ chuyển đổi chậm sẽ dẫn tới nồng độ thuốc không đủ và làm chậm tốc độ diệt khuẩn của Colistin. Sau khi tiêm liều 150-225 mg/mỗi 8 giờ CMS (tương đương 5,1-7,6 triệu/ngày), nồng độ đỉnh huyết thanh (Cmax) của Colistin đạt được chỉ là 1,15 – 5,14 µg/mL [97], dưới mức yêu cầu lý tưởng trong

nhu mô phổi và dịch não tủy [98,99]. Độ thanh thải creatinine là yếu tố quan trọng với tốc độ thanh thải của CMS và Colistin. Cả CMS và Colistin đều được thanh thải hiệu quả bằng chạy thận nhân tạo [100]. Do đặc điểm dược động này của Colistin, liều CMS được khuyến cáo khá không thống nhất. Trước 2015, có sự không thống nhất giữa Mỹ và Châu Âu. Liều giới hạn trên được khuyến cáo cho người lớn của Mỹ khi sử dụng đơn vị CMS là khoảng 800mg / ngày [(tương đương 9 triệu đơn vị/ngày, 300 mg/ngày colistin hoạt tính (Colistin based activity, CBA)], trong khi Châu Âu đưa ra khuyến cáo CMS là 480 mg/ngày cho người lớn (tương đương 5,4 triệu đơn vị/ngày, khoảng 180 mg/ngày Colistin hoạt tính (CBA) [101]. Liều khuyến cáo cho sản phẩm châu Âu là rất thấp và có thể dẫn đến thất bại trong điều trị. Ngược lại, khuyến cáo của Mỹ nếu bị hiểu sai khi cho là 800 mg/ngày CBA sẽ quá liều thuốc gây tử vong có thể xảy ra (liều này tương đương với > 2000 mg/ngày CMS) [102]. Với bất kỳ liều nào, Colistin được tạo ra trong khoảng thời gian 2-3 ngày trước khi đạt trạng thái ổn định. Hiện nay, liều tải khuyến cáo được tính theo trọng lượng cơ thể, sau đó là liều duy trì dựa trên tình trạng thận của bệnh nhân [100,103]. Cả Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Mỹ (FDA) [104] và Cơ quan Thuốc Châu Âu (EMA) [105] đều đã phê duyệt khuyến cáo kê đơn mới vào năm 2015. Thật không may, nhầm lẫn vẫn có thể phát sinh do cả hai tài liệu đã không sử dụng cùng đơn vị quốc tế cho sản phẩm khuyến cáo. **Bảng 3** trình bày liều lượng khuyến cáo mới theo hướng dẫn sản phẩm của Châu Âu [95]. Liều CMS được xem như là "colistin hoạt tính" ("colistin base activity", CBA) ở Bắc, Nam Mỹ, Singapore, Malaysia, New Zealand và Australia, trong khi là "đơn vị quốc tế ("international units", IU) ở Châu Âu, Ấn Độ. Miligram CBA và IU là thể hiện hoạt tính diệt khuẩn trên *in vitro* mà không phản ánh đơn vị khối lượng. Sự tương quan giữa khối lượng tuyệt đối CMS và IU hoặc CBA như sau: Khoảng 80mg CMS = 1 triệu IU CMS = khoảng 33,3 mg CBA [106].

Trong số ba loại vi khuẩn thuộc nhóm trực khuẩn Gram (-) siêu khuẩn kháng thuốc (superbug) cần điều trị bằng Colistin thì tầm quan trọng của *A. baumannii* là còn nhiều bàn cãi nhất. Trong thời đại kháng thuốc kháng sinh, bất cứ khi nào có thể, chỉ nên giới hạn điều trị kháng sinh khi cần thiết. Tuy nhiên, cũng khó để có thể phân biệt được đâu là khuẩn gây bệnh đâu là vi khuẩn quần cư (colonization). Đây là điều bài viết này rất muốn nhấn mạnh để các thầy thuốc thực hành cần rất thận trọng khi cầm trên tay kết quả xét nghiệm vi trùng học với bệnh phẩm đàm (+) với vi khuẩn KPB-KT, nhất là *A. baumannii*. Nhìn chung, quyết định điều trị kháng sinh hướng tới những trường hợp nhiễm khuẩn KPB-KT cần được dựa trên phân tích nguy cơ và kết quả cấy (+). Nói chung, cần chỉ định Colistin khi cấy từ bệnh phẩm sạch (như máu, dịch màng phổi) dương tính đi kèm với triệu chứng nhiễm trùng máu hay bệnh phổi. Bệnh phẩm được lấy từ những vị trí không vô trùng cần được giải thích cẩn thận để tránh điều trị không phù hợp. Trong trường hợp này triệu chứng lâm sàng tương thích kết hợp với biomarker là những thông tin cần tham khảo để xem xét [107].

Không còn nghi ngờ gì nữa, việc đạt được đủ nồng độ thuốc trong huyết thanh sớm là rất quan trọng đối với hoạt động diệt khuẩn [108]. Với nhận thức việc chuyển đổi chậm CMS thành dạng Colistin hoạt tính, Garonzik và cs. [100] đề xuất một liều tải nên được chỉ định cho tất cả các bệnh nhân. Liều duy trì được khuyến cáo tùy theo chức năng thận và liệu pháp lọc máu thay thế thận. EMA khuyến nghị liều nạp 9 triệu IU (khoảng 300 mg CBA) cho bệnh nhân nặng [105]. Viện Tiêu chuẩn Lâm sàng và xét nghiệm, Mỹ (CLSI) chỉ ra rằng CMS nên được tiêm liều tải và liều khuyến cáo tối đa để điều trị *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* và *Acinetobacter* [109]. Với liều khuyến cáo mới nhất của FDA và EMA, Nation và cs. [110] nhận thấy rằng Colistin Css (nồng độ Colistin trung bình đạt được ở trạng thái ổn định) tương đối thấp ở những bệnh nhân có độ thanh thải creatinin ≥80mL/phút. Các tác giả trong nghiên cứu này thấy sự thay đổi Colistin Css huyết tương trung bình giữa các bệnh nhân rất rộng

(lên đến xấp xỉ 12 lần) trên tất cả bốn nhóm chức năng thận [110]. Nhìn vào phạm vi điều trị hẹp của Colistin, cần định lượng liều tối ưu trên từng bệnh nhân.

Như đã trình bày ở trên, do đặc tính dược động, nồng độ thuốc điều trị ở hầu hết bệnh không đạt được. Tuy nhiên, lại có một nghịch lý là càng tăng liều CMS lại càng làm gia tăng nhanh xuất hiện các quần thể *A. baumannii* kháng thuốc [111]. Điều này cho thấy việc cần thiết phải kết hợp các kháng sinh khác với polymyxin để điều trị các vi khuẩn Gram (-) siêu kháng thuốc. CLSI, Mỹ năm 2017 cũng khuyên nên kết hợp kháng sinh với Colistin [109]. Một phân tích gộp về kết hợp polymyxin-carbapenem *in vitro* cho thấy tỷ lệ có tác dụng hợp lực (synergy) là 77% đối với *A. baumannii*, 44% đối với *K. pneumoniae* và 50% đối với *P. aeruginosa* [112]. Tương tác có tính đối kháng giữa polymyxin và carbapenem cũng được xác định trong khoảng 2-24% số chủng thử nghiệm [112], nhất là với các chủng kháng carbapenem (nhưng còn nhạy cảm với polymyxin). Phối hợp polymyxin-carbapenem có thể không phải là phác đồ trị liệu thích hợp đối với *K. pneumoniae* kháng carbapenem vì tỷ lệ hợp lực chỉ quan sát thấy trong 22% các trường hợp [112]. Ngoài carbapenem, các kháng sinh khác cũng đã được thử nghiệm kết hợp với polymyxin để điều trị vi khuẩn Gram (-) siêu kháng thuốc bao gồm cefoperazone/sulbactam (tỷ lệ đạt hiệu ứng hợp lực là 4%), piperacillin/tazobactam (2%), tigecycline (12-29%), rifampicin (42%), quinolon (90% với *P. aeruginosa*), chloramphenicol (89% với *K. pneumoniae*), vancomycin (67%) và daptomycin (53%) [113]. Trên mô hình gây viêm phổi thực nghiệm Lee và cs. đã chứng minh rằng đối với các chủng *K. pneumoniae* nhạy cảm, nhậy cảm không đồng nhất hay đề kháng liệu pháp kết hợp kháng sinh đạt được hiệu quả diệt khuẩn tốt hơn trong 24 giờ so với đơn trị liệu [114]. Nhiều mô hình nghiên cứu thực nghiệm cũng đã chứng minh kết luận này [115-117]. Tuy nhiên, các nghiên cứu lâm sàng trên người do bị hạn chế về các nguyên tắc đạo đức trong nghiên cứu y sinh nên hầu hết là nghiên cứu hồi cứu, số lượng bệnh nhân nhỏ, không có thông tin về dược động, thiếu thống nhất về phương pháp vi sinh [118]. Trong một phân tích gộp năm 2017, Zusman và cs. [119] đã so sánh giữa polymyxin đơn trị liệu với kết hợp điều trị vi khuẩn kháng carbapenem. Các tác giả đã chứng minh đơn trị liệu polymyxin có liên quan đến tỷ lệ tử vong cao hơn so với liệu pháp phối hợp polymyxin / carbapenem. Các tác giả cũng ghi nhận tỷ lệ tử vong cao hơn đáng kể khi dùng đơn trị liệu polymyxin so với liệu pháp phối hợp với Tigecycline, aminoglycoside hoặc Fosfomycin đối với nhiễm khuẩn kháng carbapenem.

Bảng 3. Liều sản phẩm Colistin methanesulphonat của Châu Âu phê duyệt vào năm 2015 (Cơ quan Dược phẩm Châu Âu, EMA) [95].

Tình trạng bệnh nhân	Mức thanh thải creatinine thận (mL/phút)	Liều hàng ngày được phê duyệt	Liều colistin hoạt tính (CBA) tương đương
Không chạy thận nhân tạo	≥50 30- <50 10-<30 <10	9 triệu IU 5,5 -7,5 triệu IU 4,5-5,5 triệu IU 3,5 triệu IU	300 mg 183-250 mg 150-183 mg 117 mg
Chạy thận nhân tạo	Ngày không chạy thận Ngày chạy thận	2,25 triệu IU (2,2-2,3) 3 triệu IU cho sau khi chạy thận	75 mg 100 mg
Lọc máu liên tục (Liều 3 lần/ngày)		Như bệnh nhân chức năng thận bình	

CVVHF/CVVHDF		thường: 9 triệu IU	
Trẻ em	≤40 kg > 40 kg	75.000-150.000 IU/kg/ chia thành 3 liều Liều như người lớn	
CVVHF/CVVHDF: Continuous veno-venous hemodiafiltration/Continuous veno-venous high flux dialysis			

Khí dung kháng sinh và Colistin khí dung (KD)

Điều trị kháng sinh bằng khí dung

Trong VAP, các vi khuẩn gây bệnh như *Pseudomonas aeruginosa* hoặc *Acinetobacter baumannii* làm tăng tỷ lệ tử vong một cách rõ rệt [120]. Tiêm tĩnh mạch sớm kháng sinh thích hợp được coi là điều kiện tiên quyết để điều trị hiệu quả VAP và xác định vi khuẩn gây bệnh là cách duy nhất để hạn chế điều trị kháng sinh không hợp lý [121]. Tuy nhiên, sự xâm nhập vào phổi của kháng sinh đường tĩnh mạch thường bị hạn chế. Mặc dù đã dùng kháng sinh ban đầu thích hợp nhưng thất bại điều trị không phải là không xảy ra. Điều này có thể là nguyên nhân dẫn đến tăng liều sử dụng thuốc, tăng nguy cơ nhiễm độc toàn thân, kéo dài thời gian dùng thuốc và tăng nguy cơ xuất hiện kháng thuốc. Kháng sinh không đạt được nồng độ diệt khuẩn thích hợp tại vị trí nhiễm trùng, gia tăng phơi nhiễm kháng sinh tại các cơ sở chăm sóc y tế là các yếu tố nguy cơ quan trọng đối với sự phát triển của viêm phổi liên quan đến thở máy do các sinh vật kháng thuốc. Liệu pháp kháng sinh khí dung đặt ra hy vọng tiềm năng cải thiện các nhược điểm trên khi sử dụng kháng sinh tĩnh mạch. Qua đường thở, thuốc có khả năng tiếp cận sâu vào phổi, tác động trực trên tổn thương và vi khuẩn quần cư với nồng độ cao. Bên cạnh đó, trị liệu khí dung sẽ giới hạn được thuốc tác dụng toàn thân và sẽ giảm thiểu độc tính.

Trên bệnh nhân VAP, điều trị kháng sinh toàn thân là nguyên tắc cơ bản. Ở những bệnh nhân bị viêm phổi liên quan đến thở máy, sử dụng kháng sinh toàn thân là nền tảng. Sử dụng bổ sung kháng sinh dạng khí dung với kháng sinh đường tĩnh mạch trong cả nghiên cứu thực nghiệm và lâm sàng đã cho thấy có những lợi ích dược lý sau: i) Kháng sinh dạng khí dung đến được nhu mô phổi bị nhiễm trùng mà không phải qua hàng rào mao mạch-phế nang phổi; ii) Kháng sinh dạng khí dung làm tăng hiệu quả chống vi khuẩn thông qua tăng nồng độ kháng sinh tại chỗ; và iii) Kháng sinh dạng khí dung làm giảm độc tính toàn thân. Những lợi ích này có thể đặc biệt hữu ích để điều trị viêm phổi do các vi khuẩn đa kháng thuốc. Tuy nhiên, dữ liệu lâm sàng đã có về lợi ích của kháng sinh dạng khí dung còn hạn chế. Các nghiên cứu cho đến nay vẫn chưa cho thấy sự cải thiện rõ ràng về thời gian rút nội khí quản, tỷ lệ tử vong hoặc các kết cục khác lấy bệnh nhân làm trung tâm. Hiện tại Amikacin, Colistin và Ceftazidime là những kháng sinh khí dung đã được nghiên cứu và sử dụng thường xuyên nhất. Tuy nhiên, thực hành lâm sàng hiện tại còn chưa được chuẩn hóa bằng các dữ liệu lâm sàng đủ mạnh đã làm hạn chế việc áp dụng rộng rãi kỹ thuật này [122].

Các chỉ định chính cho việc sử dụng kháng sinh khí dung là điều trị duy trì cho bệnh nhân nhiễm *P. aeruginosa* mạn tính và nằm trong các phác đồ điều trị nhằm mục đích diệt trừ sớm nhiễm *P. aeruginosa*. Liệu pháp kháng sinh khí dung hàng ngày đã được sử dụng rộng rãi ở Châu Âu trong 25 năm qua và gần đây là ở Bắc Mỹ sau sự ra đời của dung dịch tobramycin để hít (tobramycin solution inhaler, TSI). Thuốc kháng sinh được đưa trực tiếp đến vị trí nhiễm trùng, tối đa hóa hiệu quả và giảm khả năng gây độc. Hiệu quả của liệu pháp kháng sinh khí dung đã được xác nhận bởi các phân tích gộp dựa trên các nghiên cứu

bao gồm cả các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng với quy mô lớn. Các phân tích này đã chỉ ra rằng điều trị bằng kháng sinh khí dung thường xuyên giúp cải thiện chức năng hô hấp, ít nhập viện, giảm các đợt cấp và giảm đáng kể số lượng các trường hợp nhiễm trùng đường hô hấp do *P. aeruginosa*. Mối quan tâm về việc tăng kháng thuốc của vi khuẩn dường như chưa có bất kỳ tác động nào về mặt lâm sàng. Đã có ghi nhận việc làm sạch khuẩn thành công nhiễm *P. aeruginosa* sớm với Colistin khí dung (kết hợp với Ciprofloxacin uống), Tobramycin và TSI [123].

Trong điều trị các đợt nhiễm trùng hô hấp cấp tính, không có lợi thế rõ ràng được chứng minh trong các nghiên cứu so sánh kháng sinh khí dung kết hợp với tiêm tĩnh mạch so với kháng sinh tiêm tĩnh mạch đơn thuần [124]. Trong một phân tích gộp với tham chiếu là sử dụng kháng sinh tiêm tĩnh mạch, bằng phân tích bắt cặp [125] cho thấy bệnh nhân được điều trị bằng kháng sinh khí dung có tỷ lệ hồi phục lâm sàng và làm sạch khuẩn cao hơn đáng kể (RR 1,21, CI 95% 1,09–1,34; P = 0,001) và (RR 1,42, CI 95% 1,22–1,650; P <0,0001) theo thứ tự. Không có sự khác biệt có ý nghĩa về nguy cơ tử vong (RR 0,88, CI 95% 0,74–1,04; P = 0,127) hoặc độc tính trên thận (RR 1,00, CI 95% 0,72–1,39; P = 0,995). Phân tích này cho thấy lợi ích phục hồi lâm sàng chỉ được thấy với Tobramycin và Colistin khí dung (đặc biệt là Tobramycin), và lợi ích làm sạch khuẩn chỉ được thấy với Colistin. Tobramycin khí dung cũng có liên quan đến tỷ lệ tử vong thấp hơn đáng kể khi so sánh với Amikacin, Colistin khí dung và kháng sinh tiêm tĩnh mạch. Việc đánh giá xác suất xếp hạng cho thấy Tobramycin dạng khí dung có khả năng lớn nhất có lợi cho việc phục hồi và tử vong trên lâm sàng và Colistin dạng khí dung cho thấy lợi ích tốt nhất để làm sạch khuẩn [125].

Điều trị Colistin bằng khí dung

Trong thập kỷ qua Colistin đã được sử dụng rộng rãi trên toàn thế giới như là một lựa chọn điều trị bổ sung cho kháng sinh tiêm tĩnh mạch thông thường để điều trị viêm phổi thở máy do vi khuẩn Gram (-) đa kháng thuốc. Các nghiên cứu gần đây cho thấy việc sử dụng kháng sinh dạng hít bên cạnh kháng sinh toàn thân mang lại kết quả đáng khích lệ liên quan đến độc tính thấp trong điều trị VAP chủ yếu do vi khuẩn Gram (-) MDR. Mặc dù lý thuyết về việc sử dụng kháng sinh dạng khí dung có vẻ đúng đắn và thực tế đang có yêu cầu cấp bách nhưng có rất ít dữ liệu sẵn có ủng hộ việc sử dụng thường quy phương thức trị liệu này vì rất ít thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) kiểm tra hiệu quả trên bệnh nhân VAP. Cho đến nay, phương pháp trị liệu này chưa được FDA Mỹ và Cơ quan Thuốc Châu Âu (EMA) chấp thuận cho những bệnh nhân bị VAP [126]. Các thông điệp chính từ y văn cho tới nay đã thống nhất như sau: i) Thuốc kháng sinh dạng khí dung, đặc biệt là aminoglycosid đã được sử dụng trong nhiều năm ở bệnh nhân xơ nang hoặc giãn phế quản. Trong thập kỷ qua, các kháng sinh khí dung chủ yếu là aminoglycosid và polymyxin, đặc biệt là Colistimethat natri (Colistin) đã được sử dụng với kết quả đáng khích lệ ở những bệnh nhân thở máy để phòng ngừa hoặc điều trị VAP do trực khuẩn Gram (-) MDR. ii) Các nghiên cứu gần đây cho thấy cách tiếp cận này có ít độc tính hơn so với tiêm kháng sinh qua đường tĩnh mạch. iii) Việc sử dụng thường quy kháng sinh dạng khí dung không thể được khuyến cáo trong điều trị VAP nói chung, tuy nhiên, ở những bệnh nhân bị bệnh nặng với VAT/VAP do trực khuẩn Gram (-) MDR trong đó liệu pháp điều trị toàn thân không thành công và/hoặc có lo ngại về độc tính toàn thân, nên cân nhắc lựa chọn kháng sinh khí dung.

Trên bệnh nhân viêm phổi do *A. baumannii* còn nhậy cảm Colistin, Hee Kyoung Choi và cs. (năm 2014) [127] hồi cứu những bệnh nhân đã được điều trị khí dung và cho rằng trị liệu này có thể dung nạp, an toàn, và có thể có lợi như một liệu pháp bổ trợ để kiểm soát bệnh viêm phổi do *A. baumannii* nhậy cảm. Trong một phân tích gộp trên một số lượng lớn bệnh nhân (n=1435) thở máy điều trị bằng kháng

sinh khí dung [128] các tác giả kết luận nhiễm trùng do vi khuẩn kháng thuốc có thể có lợi ích cao hơn. Khí dung, không dùng đồng thời với thuốc toàn thân, có thể làm giảm độc tính trên thận nhưng cũng có thể liên quan đến nguy cơ biến chứng hô hấp cao hơn. Các tác giả của nghiên cứu này cũng nhấn mạnh cần có các nghiên cứu dựa trên quần thể bệnh nhân nghiên cứu đồng nhất và phương pháp khí dung thuốc chuẩn hơn để đánh giá chính xác lợi ích của trị liệu này. Andrea L. H. Kwa và cs. (năm 2005) [129] đã đánh giá hiệu quả khí dung Colistin trên 21 bệnh nhân viêm phổi do *Acinetobacter baumannii* và *Pseudomonas aeruginosa* đa kháng thuốc cho thấy trị liệu khí dung cho kết quả lâm sàng và làm sạch khuẩn là 57,1% và 85,7%. Năm 2016, trong một nghiên cứu lâm sàng thiết kế ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) trên bệnh nhân VAP người lớn được chia thành hai nhóm điều trị Colistin khí dung và Colistin TM [130], các tác giả kết luận Colistin dạng khí dung có vẻ có lợi. Nó mang lại hiệu quả điều trị không thua kém so với Colistin đường tiêm trong điều trị trực khuẩn MDR với độc tính trên thận thấp hơn, cải thiện tốt hơn tỷ lệ PaO2 / FiO2, rút ngắn thời gian sạch vi khuẩn và cai máy sớm hơn ở bệnh nhân điều trị tại ICU. Một nghiên cứu RCT khác [131] đã so sánh khí dung Colistin và nước làm chứng với kết cục nghiên cứu là làm giảm nguy cơ VAP cho thấy khí dung thuốc chưa cho thấy làm giảm tỷ lệ VAP nhưng làm giảm nguy cơ VAP do trực khuẩn Gram (-) và làm tăng tỷ lệ sống trên bệnh nhân VAP ở ICU.

Khí dung Colistin liều cao

Như đã trình bày ở trên, sự chuyển đổi CMS thành Colistin chậm hơn so với độ thanh thải qua thận, việc tiêm tĩnh mạch có thể dẫn đến nồng độ Colistin trong huyết tương và phổi thấp, gây nguy cơ thất bại điều trị. Đây cũng là lý do mà khí dung trị liệu được đề xuất. Sau khi khí dung liều cao, nồng độ Colistin trong mô phổi > gấp 5 lần nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của trực khuẩn Gram (-) ở những vùng có nhiều ổ viêm dạng phế quản-phế viêm và trong phạm vi điểm cắt MIC (MIC breakpoint) ở những vùng có viêm phổi đông đặc [132]. So sánh hiệu quả điều trị giữa Colistin TM và khí dung trên VAP do *Pseudomonas aeruginosa* đa kháng thuốc và *Acinetobacter baumannii*, khí dung Colistin liều cao (5 triệu IU/8 giờ) có hiệu quả để điều trị VAP do *P. aeruginosa* đa kháng thuốc hoặc *A. baumannii*. Hiệu quả điều trị khí dung không thua kém các betalactam tiêm tĩnh mạch kết hợp với aminoglycosid hoặc quinolon để điều trị VAP do *P. aeruginosa* và *A. baumannii* nhạy cảm [133].

Sử dụng kháng sinh Colistin kết hợp khí dung và tiêm tĩnh mạch

Mối liên quan giữa trị liệu Colistin khí dung bổ trợ và kết quả điều trị ở những bệnh nhân bị viêm phổi nặng do vi khuẩn Gram (-) kháng carbapenem (CR-GNB) tại bệnh viện đã được xác định trong một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu, đa trung tâm [134] gồm các bệnh nhân viêm phổi bệnh viện do CR-GNB (trực khuẩn Gram âm kháng carbapenem) nhạy cảm với Colistin ở ICU. Bệnh nhân được hồi cứu chia thành hai nhóm có hay không Colistin khí dung bổ sung cho ít nhất một loại kháng sinh tiêm tĩnh mạch. Các tác giả ghi nhận Colistin khí dung bổ trợ có liên quan đến tỷ lệ thất bại lâm sàng ngày 14 thấp hơn nhưng không cho thấy tỷ lệ tử vong trong 14 ngày thấp hơn. Việc kết hợp Colistin khí dung với tĩnh mạch trong điều trị VAP như là giải pháp tăng nồng độ thuốc tại phổi và giảm thiểu độc tính thuốc toàn thân, tuy nhiên, việc sử dụng thêm Colistin dạng khí dung để điều trị VAP còn nhiều tranh cãi. Trong một nghiên cứu khác [135] trên 78 bệnh nhân VAP sử dụng Colistin TM kết hợp với khí dung so với 43 bệnh nhân điều trị Colistin TM đơn thuần cho thấy trị liệu kết hợp có thể làm sạch vi khuẩn tốt hơn nhưng không làm giảm tử vong. Kết quả cụ thể nhiễm trùng khỏi là 62/78 (79,5%) trên nhóm bệnh nhân được điều trị bằng TM cộng với Colistin khí dung so với 26/43 (60,5%) trên nhóm bệnh nhân nhận được TM Colistin đơn thuần (p= 0,025); Tử vong khi nhập viện do mọi nguyên nhân lần lượt là 31/78 (39,7%) so với 19/43 (44,2%) (p= 0,63); Tử vong tại đơn vị chăm sóc đặc biệt do mọi nguyên nhân (ICU) lần lượt là 28/78 (35,9%) so

với 17/43 (39,5%) (p= 0,92). Một nghiên cứu hồi cứu [136] trên 191 bệnh nhân nhằm đánh giá kết quả lâm sàng và tính an toàn của Colistin tiêm tĩnh mạch (TM) sử dụng với liều tải (loading dose, LD) và sử dụng Colistin khí dung bổ trợ (KD) ở những bệnh nhân HAP nặng hoặc VAP do vi khuẩn Gram (-) kháng carbapenem gây ra. Bệnh nhân được chia thành ba nhóm: không LD TM (bệnh nhân chỉ nhận colistin TM mà không có LD), LD TM (bệnh nhân chỉ nhận Colistin TM kèm LD), và KD+LD (bệnh nhân nhận Colistin TM có LD và khí dung Colistin bổ trợ). Kết quả không cho thấy có sự khác biệt về đáp ứng lâm sàng giữa ba nhóm. Tuy nhiên, tỷ lệ làm sạch khuẩn cao hơn đáng kể ở nhóm KD+LD (60%) so với nhóm không LD TM (31%) và LD TM (33%) (p=0,010). Bệnh nhân được điều trị bằng Colistin KD bổ trợ kết hợp với LD TM có tỷ lệ tử vong trong 30 ngày thấp hơn đáng kể so với bệnh nhân được điều trị bằng Colistin TM đơn thuần (p=0,027). Sau khi hiệu chỉnh các yếu tố gây nhiễu tiềm ẩn, KD Colistin bổ trợ vẫn có liên quan đáng kể với tỷ lệ tử vong thấp hơn (OR hiệu chỉnh 0,338, CI 95% 0,132–0,864, p= 0,024). Tuy nhiên, độc tính trên thận không thay đổi với trị liệu sử dụng phác đồ LD và dùng KD colistin (p=0,100). Các tác giả của nghiên cứu kết luận KD colistin bổ trợ kết hợp với colistin TM với LD có liên quan đến cải thiện tỷ lệ tử vong và kết cục vi sinh trong 30 ngày mà không làm tăng độc tính trên thận ở những bệnh nhân nặng với HAP và VAP do vi khuẩn Gram (-) kháng carbapenem. Do vậy KD Colistin bổ trợ nên được coi là một lựa chọn điều trị trên nhóm bệnh nhân này.

Cách sử dụng Colistin và liều

Mặc dù việc sử dụng Colistin ngày càng tăng trong thực hành lâm sàng, liều lượng và đường dùng tối ưu vẫn chưa được xác định [136]. Liều lượng Colistin tiêm tĩnh mạch được khuyến cáo bởi các nhà sản xuất ở Mỹ là 2,5–5 mg/kg (31,250–62,500 IU/kg) mỗi ngày, chia thành 2-4 liều bằng nhau (1mg Colistin bằng 12.500 IU). Liều lượng này áp dụng cho bệnh nhân người lớn với chức năng thận bình thường [137]. Liều lượng được khuyến cáo bởi các nhà sản xuất ở Anh là 4–6 mg / kg (50.000–75.000 IU/kg) mỗi ngày, chia 3 lần cho người lớn và trẻ em với trọng lượng cơ thể ≤ 60 kg và 80–160 mg (1–2 triệu IU)/ mỗi 8 giờ đối với những người có trọng lượng cơ thể là >60 kg [138]. Tuy nhiên, nhiều tác giả đã điều trị bệnh nhân với liều hàng ngày Colistin tiêm tĩnh mạch cao hơn, lên đến 720mg (9 triệu IU) mỗi ngày (chia 3 lần) [139,140]. Mặc dù không có phân tích gộp hệ thống nào được báo cáo về tác động của các liều lượng khác nhau trên hiệu quả và độc tính [141]. Cần phải điều chỉnh tổng liều hàng ngày khi có suy thận theo hướng dẫn của nhà sản xuất [137]. Không có sẵn dữ liệu về nhu cầu, nếu có, đối với điều chỉnh liều lượng ở bệnh nhân suy gan. Đối với người béo phì, liều lượng nên dựa trên trọng lượng cơ thể lý tưởng. Bên cạnh chế độ tiêm tĩnh mạch ngắt quãng, Colistin cũng có thể được sử dụng bằng cách truyền liên tục trong 24 giờ [142]. Ngoài ra, Colistin có thể được sử dụng tiêm bắp ở liều tương tự như được khuyến cáo để tiêm tĩnh mạch. Tuy nhiên, tiêm bắp không được sử dụng phổ biến trong thực hành lâm sàng vì gây cơn đau dữ dội tại chỗ tiêm. Khi Colistin được cung cấp qua đường khí dung, liều lượng được các nhà sản xuất ở Anh khuyến cáo là 40mg (500.000 IU)/mỗi 12 giờ đối với bệnh nhân ≤40kg và 80mg (1 triệu IU) mỗi 12 giờ đối với bệnh nhân >40 kg. Đối với nhiễm trùng phổi tái phát, liều lượng Colistin khí dung có thể tăng lên 160mg (2 triệu IU)/mỗi 8 giờ [143]. Trên bệnh nhân thở tự nhiên, Colistin có thể được sử dụng như sau: 80mg (1 triệu IU) Colistin được thêm vào 4mL nước muối sinh lý và lắc từ từ để trộn, và dung dịch được phun sương với 8L/lưu lượng oxy tối thiểu qua mặt nạ. Đối với bệnh nhân đang thở máy, Colistin khí dung có thể được được cung cấp bởi hầu hết các máy thở [144]. Ngoài ra, thường đối với bệnh nhân bị xơ nang, Colistin dạng hít có thể được sử dụng khí dung bằng máy khí nén hay siêu âm [145, 146].

Dược động học của CMS khí dung chưa được hiểu đầy đủ, chủ yếu là do khó đánh giá nồng độ thuốc trong mô kẽ phổi trong các nghiên cứu trên người [147]. Thật vậy, việc ống nội soi bị nhiễm bẩn bởi chất

tiết phế quản trong quá trình thủ thuật làm sai lệch việc giải thích nồng độ thuốc trong lớp dịch tiết biểu mô phế quản sau quá trình phun sương kháng sinh [148, 149], dẫn đến đánh giá quá cao nồng độ dịch khoảng kẽ [150, 151]. Các nghiên cứu trên động vật thực nghiệm chứng minh rằng nồng độ Colistin cao trong mô phổi ngoại vi dưới dưới màng phổi khi chết sau khi khí dung CMS 100.000/kg × 2/24 giờ ở những con heo được thở máy bị viêm phổi do vi khuẩn *Pseudomonas aeruginosa* [152]. Nồng độ Colistin đồng nhất ở phổi phụ thuộc vào cả mức độ nghiêm trọng của mất thông khí và mức độ tổn thương mô học. Nồng độ Colistin phổi thấp hơn ở khu vực có tổn thương mô học viêm phổi nặng hơn. Nồng độ Colistin lớn hơn năm lần nồng độ ức chế tối thiểu chỉ có được ở những vùng phổi có mức độ viêm vừa phải và khả năng thông khí phổi còn được duy trì tương đối, trong khi ở những vùng bị viêm đông đặc, nồng độ Colistin chỉ nằm trong khoảng nồng độ ức chế tối thiểu. Nồng độ thuốc khí dung đạt được cao trong nhu mô phổi, điều này có thể bị đánh giá thấp do hiệu ứng pha loãng của các tế bào phổi và mạch máu, tạo ra hiệu quả tốt trong việc tiêu diệt vi khuẩn nhanh chóng và mạnh mẽ [152]. Phun sương liều cao CMS dẫn đến nồng độ Colistin mô phổi cao tương ứng với nồng độ Colistin huyết tương thấp (<2 µg/mL) gợi ý sự khuếch tán hạn chế của thuốc vào tuần hoàn hệ thống [147]. Sau khi khí dung CMS ban đầu là 2 triệu IU, theo dõi nồng độ CMS và Colistin trong huyết tương cho thấy kiểu dược động học khá giống nhau [153]: Nồng độ đỉnh đạt sớm đối với CMS (30 phút), nồng độ đỉnh đạt chậm đối với colistin (3 giờ) và nồng độ giảm chậm dần trong những giờ tiếp theo. Sau 2-3 ngày khí dung CMS với liều 4 triệu IU/3 lần một ngày, các cấu hình dược động học tương tự cũng đã được ghi nhận [154]. Liều CMS khí dung lặp đi lặp lại làm tăng nồng độ CMS trong huyết tương. Ở đa số bệnh nhân, có sự gia tăng nhẹ nồng độ Colistin trong huyết tương khi tăng liều CMS khí dung từ 0,5 đến 4 triệu IU. Tuy nhiên, ở một số bệnh nhân, nồng độ Colistin trong huyết tương tăng lên rõ rệt, tiến gần đến các đặc điểm quan sát được sau khi tiêm tĩnh mạch và duy trì theo thời gian. Những kết quả này cho thấy nồng độ Colistin trong huyết tương duy trì ở mức thấp (<2 µg/mL) ở đa số bệnh nhân do sự khuếch tán chậm của cả CMS và Colistin vào hệ tuần hoàn, CMS thải trừ nhanh qua thận và chậm thủy phân CMS thành Colistin.

Để đạt được nồng độ lý tưởng ở nhu mô phổi khí dung cần có một số yêu cầu kỹ thuật cụ thể [147]: 1) Ưu tiên sử dụng loại máy khí dung dạng lưới (Mesh); 2) Khí dung liên tục hơn là khí dung đồng bộ với hơi thở để cho phép nồng độ cao thuốc vào phổi; 3) Đường dẫn khí dung cần nhẵn, không gấp khúc để giảm đọng thuốc trên đường dẫn; 4) Nếu khí dung qua máy thở, cần cài đặt chế độ thở để tránh làm giảm hiệu quả của khí dung do đọng thuốc trên đường dẫn và khí phế quản: Mode kiểm soát tích (volume controlled mode) ổn định lưu lượng thở vào, thể tích lưu thông 8 mL/kg, tần số thở 12-15/phút, I/E 50%, ngưng sau thở vào 20% và PEEP 5-10 cm H2O; 5) Sử dụng thuốc an thần ngắn để đảm bảo bệnh nhân hợp tác tốt với máy thở; 6) Đặt bộ lọc trên đường thở ra để bảo vệ máy khí dung. Bộ lọc này cần thay cho mỗi lần khí dung; 7) Không sử dụng các trang thiết bị kết hợp trên máy thở (làm nóng, làm ẩm không khí) để tránh làm đọng thuốc ở các thiết bị này. Do đặc điểm PK/PD của CMS và khả năng dung nạp tuyệt vời của phế quản [155], có thể khuyến cáo liều lượng khí dung cao tới 15 triệu IU/24h (200.000 IU/kg) [156,157]. Nếu kỹ thuật tạo khí dung được tối ưu hóa, nồng độ Colistin sẽ thu được trong mô phổi rất cao. Phổi bị nhiễm trùng hoạt động như một bể chứa CMS, nơi quá trình thủy phân tự phát thành Colistin xảy ra chậm, giúp tiêu diệt vi khuẩn liên tục nhưng hiệu quả, nhất là trên những trường hợp viêm phổi nặng có tải lượng vi khuẩn cao. Hiệu ứng xâm nhập vào phổi và giải phóng chậm Colistin khuyến khích việc chỉ định khí dung liều cao [158]. CMS trong phổi khuếch tán một phần vào tuần hoàn hệ thống, và 17% liều khí dung được thải trừ nhanh chóng qua thận [154]. Sự thủy phân chậm của CMS thành Colistin trong huyết tương và nước tiểu giữ cho nồng độ Colistin trong huyết tương ở mức thấp bất kể liều lượng khí

dung CMS nào. Để giới hạn thời gian mỗi lần phun khí dung là ≤ 60 phút, có thể dùng ba lần phun khí dung 5 triệu IU/24 giờ [147].

KẾT LUẬN

Thực hành lâm sàng nhiễm trùng phổi bệnh viện và thở máy thường xuyên phải đối diện với vi khuẩn không phổ biến và kháng thuốc. Việc chẩn đoán chính xác tác nhân gây bệnh bằng xét nghiệm vi trùng học không chỉ giúp cho điều trị kháng sinh hợp lý mà còn là cơ sở đánh giá mức độ kháng thuốc của vi sinh môi trường bệnh viện. Trong thực hành lâm sàng, tiếp cận điều trị nhiễm trùng phổi cấp tính do vi khuẩn KPB-KT cần theo lộ trình xác định. Tác giả của bài viết không có các số liệu nghiên cứu dược động/dược lực, hiệu quả lâm sàng và đặc điểm kháng thuốc trên người ở Việt Nam trong nhiễm trùng phổi cấp tính do vi khuẩn KPB-KT nên đề nghị sử dụng thuốc theo các khuyến cáo nước ngoài và hy vọng chúng ta sớm có các nghiên cứu đánh giá trên người Việt Nam. Tình hình kháng thuốc gia tăng là hậu quả tất yếu của thực hành kháng sinh không hợp lý. Chúng ta còn ít lựa chọn kháng sinh cho điều trị vi khuẩn KPB-KT và do vậy tiếp cận sử dụng hợp lý kháng sinh là yêu cầu rất bức thiết. Colistin là một giải pháp lựa chọn trong tình huống xử trí vi khuẩn KPB-KT đa kháng và trị liệu này rất cần được chỉ định, sử dụng hợp lý

Tác giả không có mâu thuẫn lợi ích liên quan tới bài viết.

Email: drthanhbk@gmail.com

Tài liệu tham khảo

1. Matthew E. Falagas, Sofia K. Kasiakou. Colistin: The Revival of Polymyxins for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. Clinical Infectious Diseases 2005; 40:1333–41
2. V Balaji, SS Jeremiah, PR Baliga. Polymyxins: Antimicrobial susceptibility concerns and therapeutic options. Indian Journal of Medical Microbiology. 2011, 29 (3): 230-42
3. A.-P. Magiorakos, A. Srinivasan, R. B. Carey et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 268–281
4. Miriagou V, Cornaglia G, Edelstein M, Galani I, Giske CG, Gniadkowski M, et al. Acquired carbapenemases in Gram-negative bacterial pathogens: detection and surveillance issues. Clin Microbiol Infect. (2010) 16:112–122. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.03116.x
5. Liu YY, Wang Y, Walsh TR, Yi LX, Zhang R, Spencer J et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. Lancet Infect Dis. (2016) 16:161–8. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7
6. Kalil, A.C.; Metersky, M.L.; Klompas, M.; Muscedere, J.; Sweeney, D.A.; Palmer, L.B.; Napolitano, L.M.; O'Grady, N.P.; Bartlett, J.G.; Carratala, J.; et al. Management of Adults with

Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin. Infect. Dis. 2016, 63, e61–e111.

7. Merchant, S.; Proudfoot, E.M.; Quadri, H.N.; McElroy, H.J.; Wright, W.R.; Gupta, A.; Sarpong, E.M. Risk factors for Pseudomonas aeruginosa infections in Asia-Pacific and consequences of inappropriate initial antimicrobial therapy: A systematic literature review and meta-analysis. J. Glob. Antimicrob. Resist. 2018, 14, 33–44.

8. Lin, K.Y.; Lauderdale, T.L.; Wang, J.T.; Chang, S.C. Carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa in Taiwan: Prevalence, risk factors, and impact on outcome of infections. J. Microbiol. Immunol. Infect. 2016, 49, 52–59.

9. Yohei Doi et al. Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae. Semin Respir Crit Care Med. 2015 February ; 36(1): 74–84.

10. Jean, S.S.; Lee, W.S.; Lam, C.; Hsu, C.W.; Chen, R.J.; Hsueh, P.R. Carbapenemase-producing Gram-negative bacteria: Current epidemics, antimicrobial susceptibility and treatment options. Future Microbiol. 2015, 10, 407–425

11. Paterson, D.L. “Collateral damage” from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. Clin. Infect. Dis. 2004, 38 (Suppl. 4), S341–S345

12. Saranathan, R.; Pagal, S.; Sawant, A.R.; Tomar, A.; Madhangi, M.; Sah, S.; Satti, A.; Arunkumar, K.P.; Prashanth, K. Disruption of tetR type regulator adeN by mobile genetic element confers elevated virulence in Acinetobacter baumannii. Virulence 2017, 8, 1316–1334.

13. Chou, C.C.; Shen, C.F.; Chen, S.J.; Chen, H.M.; Wang, Y.C.; Chang, W.S.; Chang, Y.T.; Chen, W.Y.; Huang, C.Y.; Kuo, C.C.; et al. Recommendations and guidelines for the treatment of pneumonia in Taiwan. J. Microbiol. Immunol. Infect. 2019, 52, 172–199

14. Chung, D.R.; Song, J.H.; Kim, S.H.; Thamlikitkul, V.; Huang, S.G.; Wang, H.; So, T.M.; Yasin, R.M.; Hsueh, P.R.; Carlos, C.C.; et al. High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011, 184, 1409–1417

15. Jean, S.S.; Hsueh, P.R.; Lee, W.S.; Yu, K.W.; Liao, C.H.; Chang, F.Y.; Ko, W.C.; Wu, J.J.; Chen, Y.H.; Chen, Y.S.; et al. Carbapenem susceptibilities and non-susceptibility concordance to different carbapenems amongst clinically important Gram-negative bacteria isolated from intensive care units in Taiwan: Results from the Surveillance of Multicentre Antimicrobial Resistance in Taiwan (SMART) in 2009. Int. J. Antimicrob. Agents 2013, 41, 457–462

16. Kiratisin, P.; Chongthaleong, A.; Tan, T.Y.; Lagamayo, E.; Roberts, S.; Garcia, J.; Davies, T. Comparative in vitro activity of carbapenems against major Gram-negative pathogens: Results of Asia-Pacific surveillance from the COMPACT II study. Int. J. Antimicrob. Agents 2012, 39, 311–316

17. Luna, C.M.; Rodriguez-Noriega, E.; Bavestrello, L.; Guzman-Blanco, M. Gram-negative infections in adult intensive care units of Latin America and the Caribbean. Crit. Care Res. Pract. 2014, 2014, 480463

18. Sunil Kumar, Razique Anwer, Arezki Azzi. Virulence Potential and Treatment Options of

Multidrug-Resistant (MDR) Acinetobacter baumannii. Microorganisms 2021, 9, 2104.

19. Rita Elias, Aida Duarte, João Perdigão. A Molecular Perspective on Colistin and Klebsiella pneumoniae: Mode of Action, Resistance Genetics, and Phenotypic Susceptibility. Diagnostics 2021, 11, 1165.

20. Santajit, S.; Indrawattana, N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. BioMed Res. Int. 2016, 2016, 2475067.

21. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of Antimicrobial Resistance in Europe 2018; ECDC: Stockholm, Sweden, 2019.

22. World Health Organization. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2014.

23. Navon-Venezia, S.; Kondratyeva, K.; Carattoli, A. Klebsiella pneumoniae: A major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. FEMS Microbiol. Rev. 2017, 41, 252–275

24. Mathers, A. Mobilization of Carbapenemase-Mediated Resistance in Enterobacteriaceae. Microbiol. Spectr. 2016, 4, 1–10

25. Biswas, S.; Brunel, J.M.; Dubus, J.C.; Reynaud-Gaubert, M.; Rolain, J.M. Colistin: An update on the antibiotic of the 21st century. Expert Rev. Anti-Infect. Ther. 2012, 10, 917–934

26. Petrosillo, N.; Taglietti, F.; Granata, G. Treatment Options for Colistin Resistant Klebsiella pneumoniae: Present and Future. J. Clin. Med. 2019, 8, 934

27. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial Consumption in the EU/EEA, Annual Epidemiological Report for 2018; ECDC: Stockholm, Sweden, November 2019

28. Gupta A. Hospital-acquired infections in the neonatal intensive care unit Klebsiella pneumoniae. Semin Perinatol. 2002;26(5):340–5

29. Infectious Diseases Society of America. Bad bugs, no drugs. Infectious Diseases Society of America, Alexandria, VA 2004

30. Navon-Venezia S, Kondratyeva K, Carattoli A. Klebsiella pneumoniae: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. FEMS Microbiol Rev. 2017;41(3):252–75.

31. odschun R, Ullmann U. Klebsiella spp. as nosocomial pathogens: epidemiology, taxonomy, typing methods, and pathogenicity factors. Clin Microbiol Rev. 1998;11(4):589–603.

32. Giske CG, Monnet DL, Cars O, Carmeli Y. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(3):813–21.

33. Clement Yaw Efah, Tongwen Sun, Shaohua Liu, Yongjun Wu. Klebsiella pneumoniae: an increasing threat to public health. Ann Clin Microbiol Antimicrob (2020) 19:1

34. Levin AS, Barone AA, Penco J, et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii. Clin Infect Dis 1999;28:1008–11.

35. Garnacho-Montero J, Ortiz-Leyba C, Jime´nez-Jime´nez FJ, et al. Treatment of

multidrugresistant Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: a comparison with imipenem-susceptible VAP. Clin Infect Dis 2003;36:1111–8.

36. Cooperstock MS. Inactivation of endotoxin by polymyxin B. Antimicrob Agents Chemother 1974;6:422–5.

37. MacKay DN, Kaye D. Serum concentrations of colistin in patients with normal and impaired renal function. N Engl J Med 1964;270:394–7.

38. Goodwin NJ, Friedman EA. The effects of renal impairment, peritoneal dialysis, and hemodialysis on serum sodium colistimethate levels. Ann Intern Med 1968;68:984–94.

39. Owen RJ, Li J, Nation RL, et al. In vitro pharmacodynamics of colistin against Acinetobacter baumannii clinical isolates. J Antimicrob Chemother 2

40. Markou, N.; Apostolakos, H.; Koumoudiou, C.; Athanasiou, M.; Koutsoukou, A.; Alamanos, I.; Gregorakos, L. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant Gram-negative bacilli in critically ill patients. Crit. Care 2003, 7, R78–R83.

41. Garnacho-Montero, J.; Ortiz-Leyba, C.; Jiménez-Jiménez, F.J.; Barrero-Almodóvar, A.E.; García-Garmendia, J.L.; BernabeuWittelI, M.; Gallego-Lara, S.L.; Madrazo-Osuna, J. Treatment of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia (VAP) with intravenous colistin: A comparison with imipenem-susceptible VAP. Clin. Infect. Dis. 2003, 36, 1111–1118.

42. Kwa, A.L.; Loh, C.; Low, J.G.; Kurup, A.; Tam, V.H. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multidrug-resistant Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa. Clin. Infect. Dis. 2005, 41, 754–757.

43. Souli, M.; Galani, I.; Giamarellou, H. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe. Euro Surveill. 2008, 13, 19045

44. Chung, D.R.; Song, J.H.; Kim, S.H.; Thamlikitkul, V.; Huang, S.G.; Wang, H.; So, T.M.; Yasin, R.M.; Hsueh, P.R.; Carlos, C.C.; et al. Asian Network for Surveillance of Resistant Pathogens Study Group.High prevalence of multidrug-resistant nonfermenters in hospital-acquired pneumonia in Asia. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011, 184, 1409–1417.

45. Vardakas, K.Z.; Voulgaris, G.L.; Samonis, G.; Falagas, M.E. Inhaled colistin monotherapy for respiratory tract infections in adults without cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis. Int. J. Antimicrob. Agents 2018, 51, 1–9

46. Valachis, A.; Samonis, G.; Kofteridis, D.P. The Role of Aerosolized Colistin in the Treatment of Ventilator-Associated Pneumonia: A systematic review and metaanalysis. Crit. Care Med. 2015, 43, 527–533

47. Liu, D.; Zhang, J.; Liu, H.X.; Zhu, Y.G.; Qu, J.M. Intravenous combined with aerosolised polymyxin versus intravenous polymyxin alone in the treatment of pneumonia caused by multidrug-resistant pathogens: A systematic review and meta-analysis. Int. J. Antimicrob. Agents 2015, 46, 603–609.

48. Vardakas, K.Z.; Mavroudis, A.D.; Georgiou, M.; Falagas, M.E. Intravenous plus inhaled versus intravenous colistin monotherapy for lower respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. J. Infect. 2018, 76, 321–327.

49. Demirdal, T.; Sari, U.S.; Nemli, S.A. Is inhaled colistin beneficial in ventilator associated pneumonia or nosocomial pneumonia caused by Acinetobacter baumannii? Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob. 2016, 24, 1–6.

50. Yinggang Zhu, Antoine Monsel, Jason A. Roberts et al. Nebulized Colistin in Ventilator-Associated Pneumonia and Tracheobronchitis: Historical Background, Pharmacokinetics and Perspectives. Microorganisms 2021, 9, 1154.

51. Soman, R.; Bakthavatchalam, Y.D.; Nadarajan, A.; Dwarakanathan, H.T.; Venkatasubramanian, R.; Veeraraghavan, B. Is it time to move away from polymyxins? Evidence and alternatives. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2020.

52. Monsel, A.; Torres, A.; Zhu, Y.-G.; Pugin, J.; Rello, J.; Rouby, J.J.; on behalf of the European Investigators Network for Nebulized Antibiotics in Ventilator-associated Pneumonia (ENAVAP). Nebulised antibiotics for ventilator-associated pneumonia: Methodological framework for multicenter randomised controlled trials. Curr. Opin. Infect. Dis. 2021, 34, 156–168.

53. Karaiskos I, Antoniadou A, Giamarellou H. Combination therapy for extensively-drug resistant gram-negative bacteria. Expert Rev Anti Infect Ther. (2017) 15:1123–40

54. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins: endorsed by the American College of Clinical Pharmacy (ACCP), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Infectious Diseases Society of America (IDSA), International Society for Anti-infective Pharmacology (ISAP), Society of Critical Care Medicine (SCCM), and Society of Infectious Diseases Pharmacists (SIDP). Pharmacotherapy. (2019) 39:10–39. doi: 10.1002/phar.2209

55. Daikos GL, Tsaousi S, Tzouvelekis LS, Anyfantis I, Psichogiou M, Argyropoulou A, et al. Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. Antimicrob Agents Chemother. (2014) 58:2322–8. doi: 10.1128/AAC.02166-13

56. Abiola O. Olaitan, Serge Morand, Jean-Marc Rolain. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. Front. Microbiol., 26 November 2014 | https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00643

57. Matthew E. Falagas, Sofia K. Kasiakou. Colistin: The Revival of Polymyxins for the Management of Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. Clinical Infectious Diseases 2005; 40:1333–41

58. Chou, C.C.; Shen, C.F.; Chen, S.J.; Chen, H.M.; Wang, Y.C.; Chang, W.S.; Chang, Y.T.; Chen, W.Y.; Huang, C.Y.; Kuo, C.C.; et al. Recommendations and guidelines for the treatment of pneumonia in Taiwan. J. Microbiol. Immunol. Infect. 2019, 52, 172–199

59. Kalil, A.C.; Metersky, M.L.; Klompas, M.; Muscedere, J.; Sweeney, D.A.; Palmer, L.B.; Napolitano, L.M.; O'Grady, N.P.; Bartlett, J.G.; Carratala, J.; et al. Management of Adults with Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin. Infect. Dis. 2016, 63, e61–e111.

60. Torres, A.; Niederman, M.S.; Chastre, J.; Ewig, S.; Fernandez-Vandellos, P.; Hanberger, H.; Kollef, M.; Li Bassi, G.; Luna, C.M.; Martin-Loeches, I.; et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociacion Latinoamericana del Torax (ALAT). Eur. Respir. J. 2017, 5.0, 1700582.

61. Jean, S.S.; Lee, W.S.; Lam, C.; Hsu, C.W.; Chen, R.J.; Hsueh, P.R. Carbapenemase-producing Gram-negative bacteria: Current epidemics, antimicrobial susceptibility and treatment options. Future Microbiol. 2015, 10, 407–425.

62. Vardakas, K.Z.; Athanassaki, F.; Pitiriga, V.; Falagas, M.E. Clinical relevance of in vitro synergistic activity of antibiotics for multidrug-resistant Gram-negative infections: A systematic review. J. Glob. Antimicrob. Resist. 2019, 17, 250–259.

63. Jean, S.S.; Hsieh, T.C.; Hsu, C.W.; Lee, W.S.; Bai, K.J.; Lam, C. Comparison of the clinical efficacy between tigecycline plus extended-infusion imipenem and sulbactam plus imipenem against ventilator-associated pneumonia with pneumonic extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii bacteremia, and correlation of clinical efficacy with in vitro synergy tests. J. Microbiol. Immunol. Infect. 2016, 49, 924–933.

64. Chamot, E.; El Amari, E.B.; Rohner, P.; van Delden, C. Effectiveness of combination antimicrobial therapy for Pseudomonas aeruginosa bacteremia. Antimicrob. Agents Chemother. 2003, 47, 2756–2764

65. Di Carlo, P.; Vitale, F.; O'Suilleabhain, C.; Casuccio, A. Management of Intra-abdominal Infections due to Carbapenemase-Producing Organisms. Curr. Infect. Dis. Rep. 2014, 16, 428.

66. Shio-Shin Jean, Yin-Chun Chang, Wei-Cheng Lin et al. Epidemiology, Treatment, and Prevention of Nosocomial Bacterial Pneumonia. J. Clin. Med. 2020, 9, 275; doi:10.3390/jcm9010275

67. Jean, S.S.; Hsueh, P.R.; Lee, W.S.; Chang, H.T.; Chou, M.Y.; Chen, I.S.; Wang, J.H.; Lin, C.F.; Shyr, J.M.; Ko, W.C.; et al. In vitro activities of doripenem and other carbapenems against clinically important bacteria isolated in intensive care units: Nationwide data from the SMART Programme. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2010, 29, 471–475

68. Kollef, M.H.; Chastre, J.; Clavel, M.; Restrepo, M.I.; Michiels, B.; Kaniga, K.; Cirillo, I.; Kimko, H.; Redman, R. A randomized trial of 7-day doripenem versus 10-day imipenem-cilastatin for ventilator-associated pneumonia. Crit. Care 2012, 16, R218

69. Liu, W.D.; Shih, M.C.; Chuang, Y.C.; Wang, J.T.; Sheng, W.H. Comparative efficacy of doripenem versus meropenem for hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. J. Microbiol. Immunol. Infect. 2019.

70. Lan, S.H.; Chang, S.P.; Lai, C.C.; Lu, L.C.; Chao, C.M. Efficacy and Safety of Ceftaroline for the Treatment of Community-Acquired Pneumonia: A Systemic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J. Clin. Med. 2019, 8, 824.

71. Zhang, H.; Xiao, M.; Kong, F.; O'Sullivan, M.V.; Mao, L.L.; Zhao, H.R.; Zhao, Y.; Wang, H.; Xu, Y.C. A multicentre study of meticillin-resistant Staphylococcus aureus in acute bacterial skin and skin-structure infections in China: Susceptibility to ceftaroline and molecular epidemiology. Int. J. Antimicrob. Agents 2015, 45, 347–350.

72. Jean, S.S.; Hsueh, P.R. Spread of Klebsiella pneumoniae carbapenemase-2-producing Klebsiella pneumoniae clones in Asia. Future Microbiol. 2014, 9, 273–275.

73. Tumbarello, M.; Viale, P.; Viscoli, C.; Trecarichi, E.M.; Tumietto, F.; Marchese, A.; Spanu, T.; Ambretti, S.; Ginocchio, F.; Cristini, F.; et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase-producing K. pneumoniae: Importance of combination therapy. Clin. Infect. Dis. 2012, 55, 943–950

74. Ramirez, J.; Dartois, N.; Gandjini, H.; Yan, J.L.; Korth-Bradley, J.; McGovern, P.C. Randomized phase 2 trial to evaluate the clinical efficacy of two high-dosage tigecycline regimens versus imipenem-cilastatin for treatment of hospital-acquired pneumonia. Antimicrob. Agents Chemother. 2013, 57, 1756–1762.

75. Crandon, J.L.; Kim, A.; Nicolau, D.P. Comparison of tigecycline penetration into the epithelial lining fluid of infected and uninfected murine lungs. J. Antimicrob. Chemother. 2009, 64, 837–839.

76. Geng, T.T.; Xu, X.; Huang, M. High-dose tigecycline for the treatment of nosocomial carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bloodstream infections: A retrospective cohort study. Medicine 2018, 97, e9961.

77. Garcia-Cabrera, E.; Jimenez-Mejias, M.E.; Gil Navarro, M.V.; Gomez-Gomez, M.J.; Ortiz-Leyba, C.; Cordero, E.; Pachon, J. Superinfection during treatment of nosocomial infections with tigecycline. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2010, 29, 867–871

78. Garonzik, S.M.; Li, J.; Thamlikitkul, V.; Paterson, D.L.; Shoham, S.; Jacob, J.; Silveira, F.P.; Forrest, A.; Nation, R.L. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. Antimicrob. Agents Chemother. 2011, 55, 3284–3294

79. Yapa, S.W.S.; Li, J.; Patel, K.; Wilson, J.W.; Dooley, M.J.; George, J.; Clark, D.; Poole, S.; Williams, E.; Porter, C.J.; et al. Pulmonary and systemic pharmacokinetics of inhaled and intravenous colistin methanesulfonate in cystic fibrosis patients: Targeting advantage of inhalational administration. Antimicrob. Agents Chemother. 2014, 58, 2570–2579

80. Abdellatif, S.; Trifi, A.; Daly, F.; Mahjoub, K.; Nasri, R.; Ben Lakhal, S. Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: A prospective, randomised trial. Ann.

Intensive Care 2016, 6, 26.

81. Endimiani, A.; Patel, G.; Hujer, K.M.; Swaminathan, M.; Perez, F.; Rice, L.B.; Jacobs, M.R.; Bonomo, R.A. In vitro activity of fosfomycin against blaKPC-containing Klebsiella pneumoniae isolates, including those nonsusceptible to tigecycline and/or colistin. Antimicrob. Agents Chemother. 2010, 54, 526–529

82. Matzi, V.; Lindenmann, J.; Porubsky, C.; Kugler, S.A.; Maier, A.; Dittrich, P.; Smolle-Juttner, F.M.; Joukhadar, C. Extracellular concentrations of fosfomycin in lung tissue of septic patients. J. Antimicrob. Chemother. 2010, 65, 995–998

83. Jean, S.S.; Gould, I.M.; Lee, W.S.; Hsueh, P.R. New Drugs for Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms: Time for Stewardship. Drugs 2019, 79, 705–714

84. Liao, C.H.; Lee, N.Y.; Tang, H.J.; Lee, S.S.; Lin, C.F.; Lu, P.L.; Wu, J.J.; Ko, W.C.; Lee, W.S.; Hsueh, P.R. Antimicrobial activities of ceftazidime-avibactam, ceftolozane-tazobactam, and other agents against Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, and Pseudomonas aeruginosa isolated from intensive care units in Taiwan: Results from the Surveillance of Multicenter Antimicrobial Resistance in Taiwan in 2016. Infect. Drug Resist. 2019, 12, 545–552

85. Torres, A.; Zhong, N.; Pachl, J.; Timsit, J.F.; Kollef, M.; Chen, Z.; Song, J.; Taylor, D.; Laud, P.J.; Stone, G.G.; et al. Ceftazidime-avibactam versus meropenem in nosocomial pneumonia, including ventilator-associated pneumonia (REPROVE): A randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Infect. Dis. 2018, 18, 285–295

86. Bassetti, M.; Vena, A.; Castaldo, N.; Righi, E.; Peghin, M. New antibiotics for ventilator-associated pneumonia. Curr. Opin. Infect. Dis. 2018, 31, 177–186.

87. Chandorkar, G.; Huntington, J.A.; Gotfried, M.H.; Rodvold, K.A.; Umeh, O. Intrapulmonary penetration of ceftolozane/tazobactam and piperacillin/tazobactam in healthy adult subjects. J. Antimicrob. Chemother. 2012, 67, 2463–2469

88. Shortridge, D.; Pfaller, M.A.; Streit, J.M.; Flamm, R.K. Antimicrobial Activity of Ceftolozane-Tazobactam Tested against Contemporary (2015–2017) P. aeruginosa Isolates from a Global Surveillance Program. J. Glob. Antimicrob. Resist. 2019

89. Jean, S.S.; Hsueh, S.C.; Lee, W.S.; Hsueh, P.R. Cefiderocol: A promising antibiotic against multidrug-resistant Gram-negative bacteria. Expert Rev. Anti-Infect. Ther. 2019, 17, 307–309

90. Torres, A.; Motos, A.; Battaglini, D.; Li Bassi, G. Inhaled amikacin for severe Gram-negative pulmonary infections in the intensive care unit: Current status and future prospects. Crit. Care 2018, 22, 343

91. Goldstein, I.; Wallet, F.; Robert, J.; Becquemin, M.H.; Marquette, C.H.; Rouby, J.J. Lung tissue concentrations of nebulized amikacin during mechanical ventilation in piglets with healthy lungs. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002, 165, 171–175

92. Lauren M. Lim , Neang Ly, Dana Anderson et al. Resurgence of Colistin: A Review of Resistance, Toxicity, Pharmacodynamics, and Dosing. Pharmacotherapy. 2010 December ; 30(12): 1279–1291

93. Mohan Gurjar. Colistin for lung infection: an update. Journal of Intensive Care (2015) 3:3

94. Matthew E. Falagas; Sofia K. Kasiakou; Sotirios Tsiodras et al. The Use of Intravenous and Aerosolized Polymyxins for the Treatment of Infections in Critically Ill Patients: A Review of the Recent Literature. Clinical Medicine & Research Volume 4, Number 2: 138-146
95. Zakuan Zainy Deris, Suresh Kumar. Rational use of intravenous polymyxin B and colistin: A review. Med J Malaysia Vol 73 No 5 October 2018
96. Nation RL, Velkov T, Li J. Colistin and polymyxin B: peas in a pod, or chalk and cheese? Clin Infect Dis 2014; 59(1): 88-94.
97. Markou N, Markantonis SL, Dimitrakis E, Panidis D, Boutzouka E, Karatzas S et al. Colistin serum concentrations after intravenous administration in critically ill patients with serious multidrug-resistant, gram-negative bacilli infections: A prospective, open-label, uncontrolled study. Clin Ther 2008; 30(1): 143-51.
98. Imberti R, Cusato M, Villani P, Carnevale L, Iotti GA, Langer M et al. Steady-state pharmacokinetics and BAL concentration of colistin in critically ill patients after intravenous colistin methanesulphonate administration. Chest 2010. 138(6): 1333-9
99. Markantonis SL, Markou N, Fousteri M, Sakellaridis N, Karatzas S, Alamanos I et al. Penetration of colistin into cerebrospinal fluid. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53(11): 4907-10.
100. Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Paterson DL, Shoham S, Jacob J et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55(7): 3284-94.
101. Mohamed AF, Karaiskos I, Plachouras D, Karvanen M, Pontikis K, Jansson B et al. Application of a loading dose of colistin methanesulphonate (CMS) in critically ill patients: population pharmacokinetics, protein binding and prediction of bacterial kill. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56(8): 4241-9.
102. Nation RL, Li J, Cars O, Couet W, Dudley MN, Kaye KS et al. Consistent global approach on reporting of colistin doses to promote safe and effective use. Clin Infect Dis 2014; 58(1): 139-41
103. Deris ZZ. The multidrug-resistant gram-negative superbug threat requires intelligent use of the last weapon. Malays J Med Sci 2015; 22(5): 1-6
104. U.S. Food and Drug Administration. FDA approved drug products. Label and approval history for Coly-Mycin M, NDA 050108. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration; 2015.
105. European Medicines Agency. Changes agreed by the CHMP to the product information of CMS-containing products for injection or infusion. [cited 2nd July 2017]. Avalable from http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_docu ment/Polymyxin_31/WC500176332.pdf
106. Yinggang Zhu, Antoine Monsel, Jason A. Roberts et al. Nebulized Colistin in Ventilator-Associated Pneumonia and Tracheobronchitis: Historical Background, Pharmacokinetics and Perspectives. Microorganisms 2021, 9, 1154.
107. Ikeda T, Ikeda K, Suda S. Procalcitonin level as a marker of severe sepsis and septic shock patients who required polymyxin-B immobilized fiber with direct hemoperfusion. Critical Care 2012; 16(Suppl 3): P5.
108. Cheah SE, Li J, Tsuji BT, Forrest A, Bulitta JB, Nation RL. Colistin and polymyxin B dosage

regimens against Acinetobacter baumannii: differences in activity and the emergence of resistance. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60(7): 3921-33.

109. The Clinical & Laboratory Standards Institute. M100 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-Seventh Informational Supplement. Wayne: The Clinical & Laboratory Standards Institute; 2017.
110. Nation RL, Garonzik SM, Li J, Thamlikitkul V, Giamarellos-Bourboulis EJ, Paterson DL et al. Updated US and European dose recommendations for intravenous colistin: how do they perform? Clin Infect Dis 2016; 62(5): 552-8.
111. Tsuji BT, Landersdorfer CB, Lenhard JR, Cheah SE, Thamlikitkul V, Rao GG et al. Paradoxical effect of polymyxin b: high drug exposure amplifies resistance in Acinetobacter baumannii. Antimicrob Agents Chemother 2016; 60(7): 3913-20.
112. Zusman O, Avni T, Leibovici L, Adler A, Friberg L, Stergiopoulou T et al. Systematic review and meta-analysis of in vitro synergy of polymyxins and carbapenems. Antimicrob Agents Chemother 2013; 57(10): 5104-11.
113. Rigatto MH, Falci DR. Polymyxins combined with other antibiotics for the treatment of multi-resistant Gram negative bacteria: review of the literature. Principles Practice Clin Res 2016; 1(4): 91-6.
114. Lee HJ, Ku C, Tsuji BT, Forrest A, Bulitta JB, Li J et al. Efficacy of colistin combination therapy against multidrug-resistant Gram-negative bacteria in mouse lung and thigh infection models, in 22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2012; London, UK.
115. Giacometti A, Cirioni O, Ghiselli R, Orlando F, Mocchegiani F, D'Amato G et al. Antiendotoxin activity of antimicrobial peptides and glycopeptides. J Chemother 2003; 15(2): 129-33.
116. Cirioni O, Ghiselli R, Silvestri C, Kamysz W, Orlando F, Mocchegiani F et al. Efficacy of tachyplesin III, colistin, and imipenem against a multiresistant Pseudomonas aeruginosa strain. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51(6): 2005-10.
117. Cirioni O, Ghiselli R, Orlando F, Silvestri C, Mocchegiani F, Rocchi M et al. Efficacy of colistin/rifampin combination in experimental rat models of sepsis due to a multiresistant Pseudomonas aeruginosa strain. Crit Care Med 2007; 35(7): 1717-23.
118. Bergen PJ, Landersdorfer CB, Zhang J, Zhao M, Lee HJ, Nation RL et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ‘old’ polymyxins: what is new? Diagn Microbiol Infect Dis 2012; 74(3): 213-23.
119. Zusman O, Altunin S, Koppel F, Dishon Benattar Y, Gedik H, Paul M. Polymyxin monotherapy or in combination against carbapenem-resistant bacteria: systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2017; 72(1): 29-39.
120. Chastre J: Infections due to Acinetobacter baumannii in the ICU. Semin Respir Crit Care Med 2003; 24:69–78
121. Fagon JY, Chastre J, Rouby JJ: Is bronchoalveolar lavage with quantitative cultures a useful tool for diagnosing ventilator associated pneumonia? Crit Care 2007; 11:123
122. Changsheng Zhang, Lorenzo Berra, and Michael Klompas. Should Aerosolized Antibiotics Be Used to Treat Ventilator-Associated Pneumonia?. Respir Care 2016;61(6):737–748.
123. SP Conway. Review series: practical management of cystic fibrosis Nebulized antibiotic therapy: the evidence. Chronic Respiratory Disease 2005; 2: 35-41

124. Sunil Kumar, Razique Anwer and Arezki Azzi. Virulence Potential and Treatment Options of Multidrug-Resistant (MDR) Acinetobacter baumannii. Microorganisms 2021, 9, 2104.
126. A. S. Michalopoulos, M.E. Falagas. Inhaled antibiotics in mechanically ventilated patient. Minerva Anestesiol 2014;80:236-44
127. Hee Kyoung Choi, Young Keun Kim, Hyo Youl Kim et al. Inhaled Colistin for Treatment of Pneumonia due to Colistin-Only-Susceptible Acinetobacter baumannii. Yonsei Med J 55(1):118-125, 2014
128. Candela Solé-Lleonart et al. Nebulization of Antiinfective Agents in Invasively Mechanically Ventilated Adults. A Systematic Review and Meta-analysis. Anesthesiology 2017; 126:890-908
129. Andrea L. H. Kwa, ChinSiew Loh, Jenny G. H. Low et al. Nebulized Colistin in the Treatment of Pneumonia Due to Multidrug Resistant Acinetobacter baumannii and Pseudomonas aeruginosa. Clinical Infectious Diseases 2005; 41:754–7
130. Abdellatif et al. Efficacy and toxicity of aerosolised colistin in ventilator-associated pneumonia: a prospective, randomised trial. Ann. Intensive Care (2016) 6:26
131. Marios Karvouniaris, Demosthenes Makris, Paris Zygoulis et al. Nebulised colistin for ventilator-associated pneumonia prevention. Eur Respir J 2015; 46: 1732–1739
132. H. Aydemir, D. Akduman, N. Pisk in et al. Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii ventilator-associated pneumonia. Epidemiol. Infect. (2013), 141, 1214–1222
133. Qin Lu, Rubin Luo, Liliane Bodin et al. Efficacy of High-dose Nebulized Colistin in Ventilator associated Pneumonia Caused by Multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter baumannii. Anesthesiology, V 117 • No 6
134. J.-Y. Feng et al. Efficacy of adjunctive nebulized colistin in critically ill patients with nosocomial carbapenem-resistant Gram-negative bacterial pneumonia: a multi-centre observational study. Clinical Microbiology and Infection 27 (2021) 1465-1473
135. I. P. Korbila, A. Michalopoulos, P. I. Rafailidis et al Inhaled colistin as adjunctive therapy to intravenous colistin for the treatment of microbiologically documented ventilator-associated pneumonia: a comparative cohort study. Clin Microbiol Infect 2010; 16: 1230–1236
136. Junsu Choe, You Min Sohn, Suk Hyeon Jeong, et al. Inhalation with intravenous loading dose of colistin in critically ill patients with pneumonia caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria. Ther Adv Respir Dis 2019, Vol. 13: 1–12
137. Coly-mycin M parenteral [package insert]. Bristol, TN: Monarch Pharmaceuticals, 2002
138. Colomycin [package insert]. Bexley, UK: Forest Laboratories, UK Limited, 2002
139. Michalopoulos A, Tsiodras S, Rellos K, Mentzelopoulos S, Falagas ME. Colistin treatment in patients with ICU-acquired infections caused by multiresistant gram-negative bacteria: the renaissance of an old antibiotic. Clin Microbiol Infect 2005; 11:115–21
140. Markou N, Apostolakos H, Koumoudiou C, et al. Intravenous colistin in the treatment of sepsis from multiresistant gram-negative bacilli in critically ill patients. Crit Care 2003; 7:R78–83.
141. Koch-Weser J, Sidel VW, Federman EB, Kanarek P, Finer DC, Eaton AE. Adverse effects of sodium colistimethate: manifestations and specific reaction rates during 317 courses of therapy. Ann Intern Med 1970; 72:857–68
142. Michalopoulos A, Kasiakou SK, Rosmarakis ES, Falagas ME. Cure of multidrug-resistant Acinetobacter baumannii bacteremia with continuous intravenous infusion of colistin. Scand J

Infect Dis 2005 37:142–5
143. Promixin 1 MIU powder for nebuliser solution [package insert]. West Sussex, UK: Profile Pharma Limited, 2003
144. Michalopoulos A, Kasiakou SK, Mastora Z, Rellos K, Kapaskelis AM, Falagas ME. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug-resistant gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. Crit Care 2005; 9:R53–9
145. Weber A, Morlin G, Cohen M, Williams-Warren J, Ramsey B, Smith A. Effect of nebulizer type and antibiotic concentration on device performance. Pediatr Pulmonol 1997; 23:249–60
146. Faurisson F, Dessanges JF, Grimfeld A, et al. Nebulizer performance: AFLM study. Association Francaise de Lutte contre la Mucoviscidose. Respiration 1995; 62(Suppl 1):13–8
147. Zhu, Y.; Monsel, A.; Roberts, J.A.; Pontikis, K.; Mimoz, O.; Rello, J.; Qu, J.; Rouby, J.-J.; on behalf of the European Investigator Network for Nebulized Antibiotics in Ventilator-Associated Pneumonia (ENAVAP). Nebulized Colistin in Ventilator-Associated Pneumonia and Tracheobronchitis: Historical Background, Pharmacokinetics and Perspectives. Microorganisms 2021, 9, 1154.
148. Monsel, A.; Torres, A.; Zhu, Y.-G.; Pugin, J.; Rello, J.; Rouby, J.J.; on behalf of the European Investigators Network for Nebulized Antibiotics in Ventilator-associated Pneumonia (ENAVAP). Nebulised antibiotics for ventilator-associated pneumonia: Methodological framework for multicenter randomised controlled trials. Curr. Opin. Infect. Dis. 2021, 34, 156–168
149. Rouby, J.J.; Monsel, A. Nebulized antibiotics: Epithelial lining fluid concentrations overestimate lung tissue concentrations. Anesthesiology 2019, 131, 229–232
150. Rouby, J.J.; Monsel, A.; Leone, M.; Mimoz, O.; Laterre, P.F.; Pugin, J. The IASIS, INHALE and VAPORISE trials. Reasons for a triple failure: Study design, aminoglycosides dosing and technique of nebulisation. Anaesth. Crit. Care Pain Med. 2020, 39, 179–183
151. Rouby, J.J.; Monsel, A.; Ehrmann, S.; Bouglé, A.; Laterre, P.F. The INHALE trial: Multiple reasons for a negative result. Lancet Infect. Dis. 2020, 20, 778–779
152. Lu, Q.; Girardi, C.; Zhang, M.; Bouhemad, B.; Louchahi, K.; Petitjean, O.; Wallet, F.; Becquemin, M.H.; Le Naour, G.; Marquette, C.H.; et al. Nebulized and intravenous colistin in experimental pneumonia caused by Pseudomonas aeruginosa. Intensive Care Med. 2010, 36, 1147–1155
153. Boisson, M.; Grégoire, N.; Cormier, M.; Gobin, P.; Marchand, S.; Couet, W.; Mimoz, O. Pharmacokinetics of nebulized colistin methanesulfonate in critically ill patients. J. Antimicrob. Chemother. 2017, 72, 2607–2612
154. Bihan, K.; Zahr, N.; Becquemin, M.H.; Lu, X.; Bertholon, J.F.; Vezinet, C.; Arbelot, C.; Monsel, A.; Rouby, J.J.; Langeron, O.; et al. Influence of diluent volume of colistimethate sodium on aerosol characteristics and pharmacokinetics in ventilator-associated pneumonia caused by MDR bacteria. J. Antimicrob. Chemother. 2018, 73, 1639–1646
155. Vardakas, K.Z.; Voulgaris, G.L.; Samonis, G.; Falagas, M.E. Inhaled colistin monotherapy for respiratory tract infections in adults without cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis. Int. J. Antimicrob. Agents 2018, 51, 1–9
156. Rouby, J.J.; Sole-Lleonart, C.; Rello, J. Ventilator-associated pneumonia caused by multidrug-resistant Gram-negative bacteria: Understanding nebulization of aminoglycosides and colistin.

Intensive Care Med. 2020, 46, 766–770.
157. Monsel, A.; Torres, A.; Zhu, Y.-G.; Pugin, J.; Rello, J.; Rouby, J.J.; on behalf of the European Investigators Network for Nebulized Antibiotics in Ventilator-associated Pneumonia (ENAVAP). Nebulised antibiotics for ventilator-associated pneumonia: Methodological framework for multicenter randomised controlled trials. Curr. Opin. Infect. Dis. 2021, 34, 156–168.
158. Bergen, P.J.; Forrest, A.; Bulitta, J.B.; Tsuji, B.T.; Sidjabat, H.E.; Paterson, D.L.; Li, J.; Nation, R.L. Clinically relevant plasma concentrations of colistin in combination with imipenem enhance pharmacodynamic activity against multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa at multiple inocula. Antimicrob. Agents Chemother. 2011, 55, 5134–5142

nên do vì mang tính xem (pPROM), đã có bằng cáo về việc điều trị dự phòng với AUGMENTIN có thể liên quan đến tăng nguy cơ viêm ruột hoại tử ở trẻ sơ sinh. Cũng như tất cả các thuốc khác, không nên dùng thuốc trong thai kỳ, trừ khi bác sĩ cho là cần thiết. **Cho con bú:** Có thể dùng AUGMENTIN trong thời gian cho con bú. Nguy cơ nguy cơ bị nhạy cảm, tiêu chảy đến viêm thuốc được bài tiết một lượng rất ít vào sữa mẹ, chưa biết tác dụng bất lợnnào cho trẻ đang bú mẹ. **ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:** Chưa tiến hành những nghiên cứu về ảnh hưởng lên khả năng lái xe hoặc vận hành máy móc. Tuy nhiên, các tác dụng không mong muốn có thể xảy ra (ví dụ như phản ứng dị ứng, chóng mặt, co giật), gây ảnh hưởng lên khả năng lái xe và vận hành máy móc (xem Tác dụng không mong muốn). **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:** Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng kéo dài được sử dụng để xác định tần suất của tác dụng không mong muốn từ rất phổ biến đến hiếm. Tần suất quy định cho tất cả các tác dụng không mong muốn khác (ví dụ, xuất hiện dưới 1/10.000) được xác định chủ yếu từ các số liệu sau khi thuốc lưu hành và nhóm nói đến tỷ lệ báo cáo hơn là tần suất thực. Quy ước dưới đây được sử dụng để phân loại tần suất: Rất phổ biến: ≥ 1/10. Phổ biến: ≥ 1/100 và < 1/10. Không phổ biến: ≥ 1/1000 và < 1/100. Hiếm: ≥ 1/10.000 và < 1/1000. Rất hiếm: < 1/10.000. **Nhiễm khuẩn và nhiễm ký sinh trùng:** Phổ biến: Nhiễm nấm candida trên da và niêm mạc. **Rối loạn hệ máu và bạch huyết:** Hiếm: Giảm bạch cầu có hồi phục (kể cả giảm bạch cầu trung tính) và giảm tiểu cầu. Rất hiếm: Mất bạch cầu hạt có hồi phục và thiếu máu tan máu. Kéo dài thời gian chảy máu và thời gian prothrombin. **Rối loạn hệ miễn dịch:** Rất hiếm: Phù mạch thần kinh, phản vệ, bệnh huyết thanh, viêm mạch quá mẫn. **Rối loạn hệ thần kinh:** Không phổ biến: Chóng mặt, đau đầu. Rất hiếm: Chứng tăng động có hồi phục và co giật. Có thể xuất hiện co giật ở những bệnh nhân suy giảm chức năng thận hoặc dùng liều cao. **Rối loạn đường tiêu hóa:** *Người lớn:* Rất phổ biến: Tiêu chảy. Phổ biến: Buồn nôn, nôn. *Trẻ em:* Phổ biến: Tiêu chảy, buồn nôn, nôn. *Mọi đối tượng:* Biểu hiện thường xuất hiện hơn khi uống những liều cao. Nên có điều trị các phản ứng trên đường tiêu hóa, có thể uống AUGMENTIN vào đầu bữa ăn để làm giảm những phản ứng này. Không phổ biến: Khó tiêu. Rất hiếm: Viêm đại tràng do kháng sinh (kể cả viêm đại tràng giả mạc và viêm đại tràng xuất huyết). Lưỡi lông đen. Rất hiếm: có các báo cáo về thay đổi màu răng ở trẻ. Vệ sinh răng miệng tốt có thể phòng tránh thay đổi màu răng vì trường hợp này có thể bị loại bỏ bằng đánh răng. **Rối loạn gan mật:** Không phổ biến: Dữ gia nhiễm tăng vừa phải AST và/ hoặc ALT ở những bệnh nhân điều trị với kháng sinh nhóm beta-lactam, nhưng chưa biết ý nghĩa của những phát hiện này. Rất hiếm: Viêm gan và vàng da ứ mật. Những biểu cố này đã được ghi nhận khi sử dụng các penicillin và cephalosporin khác. Những biểu cố vô gan chủ yếu được báo cáo ở nam giới và bệnh nhân cao tuổi và có thể liên quan đến thời gian điều trị kéo dài. *Trẻ em:* Rất hiếm có báo cáo về những biểu cố này ở trẻ em. *Mọi đối tượng:* Các dấu hiệu và triệu chứng thường xuất hiện trong hoặc ngay sau khi điều trị nhưng một số trường hợp có thể không trở nên rõ ràng cho đến vài tuần sau khi ngừng thuốc. Các biểu cố này thường hồi phục. Những biểu cố trên gan có thể nặng và trong một số trường hợp cực hiếm đã có bao cáo tử vong. Hầu hết các trường hợp này thường xảy ra ở những bệnh nhân đang bị bệnh nặng hơn an hoặc đang dùng những thuốc đã biết có khả năng ảnh hưởng đến gan. **Rối loạn da và mô dưới da:** Không phổ biến: Ban trên da, ngứa, nổi dạy. Hiếm: Hồng ban đa dạng. Rất hiếm: Hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc, viêm da bóng nước bong vảy và mụn mủ ngoại ban toàn thân cấp tính (AGEP). Nếu nghĩ đến trường hợp nên có bất kỳ phản ứng viêm da quá mẫn nào xảy ra. **Rối loạn thận và niệu:** Rất hiếm: Viêm thận kẽ, tinh thể niệu (xem *Quá liều*). **Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi dùng thuốc. QUÁ LIỀU:** **Triệu chứng và dấu hiệu:** Các triệu chứng tiêu hóa và rối loạn cân bằng nước điện giải có thể là biểu hiện của quá liều. Đã quan sát thấy tinh thể amoxicillin niệu, trong một số trường hợp dẫn đến suy thận (xem *Cảnh báo và Thận trọng*). **HẠN DÙNG:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất. **BẢO QUẢN:** Bảo quản AUGMENTIN trong bao bì kín, nơi khô ráo, dưới 30°C.

VISA: VN-17444-13. **NƠI SẢN XUẤT:** Glaxo Wellcome Production, Zone Industrielle de la Peyennière, 53100 Mayenne, France. **NƠI PHÂN PHỐI:** Công ty cổ phần Dược liệu TW2 (PHYTOPHARMA), 24 Nguyễn Thị Nghĩa, Q1, TP HCM. Tăng tư dược đã sản xuất và hướng dẫn sử dụng thuốc: Xin liên hệ VPrtD GlaxoSmithKline Pte Ltd. Trụ sở: Metropolitan – 701, 235 Đồng Khởi, Q1, TP.HCM. ĐT: 028 38246744 – Fax: 028 38246722. Văn phòng Center Stone- Phòng 603, 18 Phan Chu Trinh, Q. Hoàn Kiếm, Hà Nội. ĐT: 024 39362607 – Fax: 84.39362608. Đại diện GlaxoSmithKline group of companies. AUG SAC 250 6312 - 23/150113. Xin vui lòng thông báo các tác dụng ngoại ý của thuốc về VPrtD GlaxoSmithKline Pte Ltd tại TP.HCM và Hà Nội hoặc số điện thoại di động 0963905233 hoặc email: amoxithuoc@gsk.com.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Người lớn

Nhiễm khuẩn nặng
1000/125 mg
x3 lần/ ngày

Nhiễm khuẩn nhẹ tới vừa
1000/125 mg
x2 lần/ ngày

Trẻ em

Trẻ em dưới 12 tuổi

- *Liều thuyền cao:*
40 mg/5 mg/kg/ngày tới 80 mg/10 mg/kg/ngày chia 3 lần tùy thuộc vào mức độ nặng của nhiễm khuẩn.
- không quá 3000 mg/375 mg mỗi ngày.

Trẻ em nặng từ 40 kg trở lên

- Nên được kê toa theo khuyến cáo dành cho người lớn.

- Uống thuốc vào đầu bữa ăn để hạn chế tối đa khả năng không dung nạp qua đường tiêu hóa.
- Sự hấp thu của AUGMENTIN là tối ưu khi uống thuốc vào đầu bữa ăn.
- Không nên điều trị quá 14 ngày mà không kiểm tra lại.
- Có thể bắt đầu điều trị bằng đường tiêm truyền và tiếp nối bằng đường uống.

Số giấy xác nhận nội dung thông tin thuốc của Bộ Y Tế:
169/2018/NHTAGL ngày 13 tháng 08 năm 2018
In tài liệu ngày 20 tháng 07 năm 2020
Tài liệu này có 4 trang, thông tin chi tiết xin nhìn trang số 2, 3, 4

AUGMENTIN 250mg/31.25mg được chỉ định để điều trị ngắn hạn các nhiễm khuẩn gây bởi các vi khuẩn nhạy cảm với amoxicillin-clavulanate, ở các vị trí dưới đây:

- **Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên** (phù cấp tai-mũi-hạng) như viêm amidan tái phát, viêm xoang, viêm tai giữa, điển hình gây bởi *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*[a] và *Moraxella catarrhalis*[a] và *Streptococcus pyogenes*.
- **Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới** như đợt cấp của viêm phế quản mạn, viêm phổi thùy và viêm phế quản phổi, điển hình gây bởi *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*[a] và *Moraxella catarrhalis*[a].
- **Nhiễm khuẩn đường niệu-sinh dục** như viêm bàng quang, viêm niệu đạo, viêm thận-bể thận, nhiễm khuẩn sinh dục nữ, điển hình gây bởi *Enterobacteriaceae*[a] (chủ yếu *Escherichia coli*[a]), *Staphylococcus saprophyticus* và *Enterococcus species* và bệnh lậu do *Neisseria gonorrhoeae*[a].
- **Nhiễm khuẩn da và mô mềm** điển hình gây bởi *Staphylococcus aureus*[a], *Streptococcus pyogenes* và *Bacteroides species*[a].
- **Nhiễm khuẩn xương và khớp** như viêm tủy xương, điển hình gây bởi *Staphylococcus aureus*[a]; thường phải điều trị kéo dài.
- Các nhiễm khuẩn khác như nhiễm khuẩn thai nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn răng, nhiễm khuẩn trong ổ bụng.

Lưu ý

Nên lưu ký tiền sử về phản ứng quá mẫn với penicillin, cephalosporin hoặc các dị nguyên khác trước khi khởi đầu điều trị bằng AUGMENTIN. Biểu hiện thường xuất hiện hơn khi sử dụng liều cao. Có thể dùng AUGMENTIN vào đầu bữa ăn để làm giảm những phản ứng này. Sử dụng kéo dài đôi khi có thể gây tăng sinh các vi khuẩn không nhạy cảm.

TRÌNH BÀY: Hộp chứa: Amoxicillin *dưới dạng* amoxicillin trihydrate 250.00 mg, Clavulanic acid *dưới dạng* kali clavulanate 31.25 mg trong một gói.

CHỈ ĐỊNH: Nên sử dụng AUGMENTIN theo Hướng dẫn kê toa thuốc kháng sinh chính thức và đã hiệu vì tính nhạy cảm của các vi khuẩn tại địa phương. AUGMENTIN được chỉ định để điều trị ngắn hạn các nhiễm khuẩn gây bởi các vi khuẩn nhạy cảm với amoxicillin-clavulanate, ở các vị trí dưới đây: - Nhiễm khuẩn đường hô hấp trên (phù cấp tai-mũi-hạng) như viêm amidan tái phát, viêm xoang, viêm tai giữa, điển hình gây bởi *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*[a], *Moraxella catarrhalis*[a] và *Streptococcus pyogenes*. - Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới như đợt cấp của viêm phế quản mạn, viêm phổi thùy và viêm phế quản phổi, điển hình gây bởi *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*[a] và *Moraxella catarrhalis*[a]. - Nhiễm khuẩn đường niệu-sinh dục như viêm bàng quang, viêm niệu đạo, viêm thận-bể thận, nhiễm khuẩn sinh dục nữ, điển hình gây bởi *Enterobacteriaceae*[a] (chủ yếu *Escherichia coli*[a]), *Staphylococcus saprophyticus* và *Enterococcus species* và bệnh lậu do *Neisseria gonorrhoeae*[a]. - Nhiễm khuẩn da và mô mềm điển hình gây bởi *Staphylococcus aureus*[a], *Streptococcus pyogenes* và *Bacteroides species*[a]. - Nhiễm khuẩn xương và khớp như viêm tủy xương, điển hình gây bởi *Staphylococcus aureus*[a], thường phải điều trị kéo dài. - Các nhiễm khuẩn khác như nhiễm khuẩn thai nhiễm khuẩn, nhiễm trùng răng, nhiễm khuẩn trong ổ bụng. *Một số vi khuẩn thuộc những loài này sinh beta-lactamase, khiến chúng không nhạy cảm với riêng amoxicillin (xem Dược lực học đưới đây). Tuy nhiên, Dược lực học đã thêm thông tin). Tính nhạy cảm của vi khuẩn với AUGMENTIN có thể thay đổi theo địa lý và theo thời gian. Nên tham khảo dữ liệu về tính nhạy cảm của các vi khuẩn tại địa phương nếu có sẵn, và nếu hình lấy mẫu vi sinh và xét nghiệm về tính nhạy cảm của mẫu. Nhiễm khuẩn gây bởi các chủng nhạy cảm với amoxicillin có thể được điều trị khởi đầu AUGMENTIN sẵn thành phần amoxicillin. Nhiễm khuẩn hỗn hợp gây bởi các chủng nhạy cảm với amoxicillin kết hợp với chủng sinh beta-lactamase khác cảm với amoxicillin-clavulanate có thể được điều trị bằng AUGMENTIN. **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:** Liều phụ thuộc vào tuổi, cân nặng và chức năng thận của bệnh nhân và mức độ nặng của nhiễm khuẩn. Liều đường được thể hiện theo cả thành phần amoxicillin-clavulanate ngoại trừ khi được nêu rõ theo liều của từng thành phần riêng rẽ. Uống thuốc vào đầu bữa ăn để hạn chế tối đa khả năng không dung nạp qua đường tiêu hóa. Sự hấp thu của AUGMENTIN là tối ưu khi uống thuốc vào đầu bữa ăn. Không nên điều trị quá 14 ngày mà không kiểm tra lại. Có thể bắt đầu điều trị bằng đường tiêm truyền và tiếp nối bằng đường uống.

Người lớn:

Nhiễm khuẩn nhẹ tới vừa	1000/125 mg x 2 lần/ngày
Nhiễm khuẩn nặng (bao gồm nhiễm khuẩn đường tiết niệu tái phát và mạn tính, nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới)	1000/125 mg x 3 lần/ngày

Trẻ em: Liều đường được thể hiện theo tuổi của trẻ hoặc được dùng mg/kg/ngày (dùng 2 hoặc 3 lần mỗi ngày). Trẻ em nặng từ 40 kg trở lên nên được kê toa theo khuyến cáo dành cho người lớn. *Trẻ em dưới 12 tuổi. Liều thuyền cao 40mg/5 mg/kg/ngày tới 80 mg/10mg/kg/ngày (không quá 3000 mg/375 mg mỗi ngày) chia 3 lần, tùy thuộc vào mức độ nặng của nhiễm khuẩn. Thời gian điều trị tùy thuộc vào đáp ứng của bệnh nhân. Một số loại nhiễm khuẩn (ví dụ như viêm tủy xương) cần thời gian điều trị dài hơn. Trẻ sinh non:* Không có liều khuyến cáo đúng cho trẻ sinh non. **Người già:** Không cần chỉnh liều, dùng liều như người lớn. Nên có điều hiểu suy thận, nên điều chỉnh liều đúng theo bệnh nhân suy thận. **Suy thận:** Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin (CrCl) lớn hơn 30 ml/phút. Ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 30 ml/phút, không khuyến cáo dùng AUGMENTIN với tỷ lệ amoxicillin và acid clavulanic là 8:1, do không có khuyến cáo điều chỉnh liều. **Thẩm phân máu:** Gói AUGMENTIN 250 mg/31.25 mg dạng bột pha lỏng dịch uống chỉ nên dùng cho bệnh nhân có độ thanh thải creatinin cao hơn 30 ml/phút. **Suy gan:** Thận trọng khi kê toa, nên định kỳ kiểm tra chức năng gan. Không có đủ liệu để đưa ra liều khuyến cáo. **CHỐNG CHỈ ĐỊNH:** Chống chỉ định **dùng** AUGMENTIN: - ở những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với beta-lactam, ví dụ các penicillin và cephalosporin. - ở những bệnh nhân có tiền sử vàng da/ rối loạn chức năng gan liên quan đến amoxicillin-clavulanate. **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG:** Nên hỏi kỹ tiền sử về phản ứng quá mẫn với penicillin, cephalosporin hoặc các dị nguyên khác trước khi khởi đầu điều trị bằng AUGMENTIN. Đã có báo cáo về các phản ứng quá mẫn (đang phản vệ nặng và đôi khi gây tử vong) ở những bệnh nhân điều trị bằng penicillin. Các phản ứng này thường xảy ra hơn ở những bệnh nhân có tiền sử quá mẫn với penicillin. Nếu phản ứng dị ứng xảy ra, nên ngừng điều trị bằng AUGMENTIN và thay thế bằng phương pháp điều trị thích hợp. Phản ứng dạng phản vệ nghiêm trọng cần được cấp cứu ngay lập tức và adrenalin. Oxy, steroid tiêm tĩnh mạch và xử lý đường thở, bao gồm đặt nội khí quản cũng có thể cần thiết. Nên tránh sử dụng AUGMENTIN nếu nghi ngờ tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn do sự xuất hiện của ban đỏng sau liên quan đến tính trạng này sau khi dùng amoxicillin. Sử dụng kéo dài đôi khi có thể gây tăng sinh các vi khuẩn không nhạy cảm. Viêm đại tràng giả mạc đã được báo cáo khi dùng kháng sinh và với mức độ nghiêm trọng từ nhẹ đến đe dọa tính mạng. Do đó, cần nhớ chẩn đoán này rất quan trọng ở những bệnh nhân xuất hiện tiêu chảy trong hoặc sau khi dùng kháng sinh. Nên tiên chẩy nhiều hoặc kéo dài hoặc bệnh nhân bị đau quặn bụng, nên ngừng điều trị ngay lập tức và kiểm tra bệnh nhân thêm. Nhìn chung, AUGMENTIN dùng sẵn tốt và có độc tính thấp đặc trưng của kháng sinh nhóm penicillin. Nên kiểm tra định kỳ chức năng các cơ quan, bao gồm gan, thận và chức năng tạo máu khi điều trị kéo dài. Hiếm có báo cáo kéo dài bất thường thời gian prothrombin (INR tăng) ở những bệnh nhân dùng AUGMENTIN và các thuốc chống đông máu đồng thời. Nên theo dõi thích hợp khi các thuốc chống đông máu được kê toa đồng thời. Có thể cần điều chỉnh liều các thuốc chống đông máu đúng đường uống để duy trì mức độ chống đông mong muốn. Nên thận trọng khi sử dụng AUGMENTIN trên bệnh nhân có tiền sử viêm gan/ rối loạn chức năng gan. Ở bệnh nhân suy thận, nên điều chỉnh liều theo mức độ suy thận (xem *Liều lượng và Cách dùng - Suy thận*). Đã quan sát thấy tinh thể niệu ở những bệnh nhân giảm bài tiết nước tiểu đáng kể hiếm, chủ yếu gặp khi bệnh nhân đang dùng trên truyền. Nên khuyến bệnh nhân uống đủ nước để duy trì lượng nước tiểu đầu ra đủ trong thời gian dùng amoxicillin liều cao để làm giảm khả năng xuất hiện tinh thể amoxicillin niệu (xem *Quá liều*). AUGMENTIN gây có chứa aspartame, là một nguồn của phenylalanine và do đó nên đang thận trọng ở bệnh nhân bị phenylketon niệu. **TƯƠNG TÁC:** Không khuyến cáo sử dụng đồng thời với probenecid. Probenecid làm giảm bài tiết amoxicillin qua ống thận. Sử dụng đồng thời với AUGMENTIN có thể gây tăng và kéo dài nồng độ amoxicillin trong máu nhưng không ảnh hưởng đến acid clavulanic. Sử dụng đồng thời allopurinol trong khi điều trị với amoxicillin có thể gây tăng khả năng xảy ra các phản ứng dị ứng tiềm ẩn. Không có đủ liệu về việc sử dụng kết hợp AUGMENTIN với allopurinol. Cũng giống như các kháng sinh khác, AUGMENTIN có thể ảnh hưởng đến hệ vi khuẩn đường ruột dẫn đến làm giảm tái hấp thu estrogen và làm giảm hiệu quả của các thuốc tránh thai kết hợp đường uống. Trong các ý văn, hiếm có các trường hợp tăng INR (international normalized ratio) ở những bệnh nhân đang điều trị thợ rèn acenocoumarol hoặc warfarin và được kê toa 1 đợt amoxicillin. Nên cân thiết kế toa đồng thời, nên theo dõi cầu thần đông gian prothrombin hoặc INR khi đồng thêm hoặc ngưng dùng amoxicillin. Ở những bệnh nhân đang dùng mycophenolate mofetil, đã có báo cáo về sự giảm nồng độ của chất chuyển hóa có hoạt tính mycophenolic acid (MPA) trong liều trước đó khoảng 50% sau khi bắt đầu dùng amoxicillin đường uống kết hợp acid clavulanic. Sự thay đổi nồng độ liều trước đó có thể không thể hiện chính xác những thay đổi về mức phơi nhiễm MPA tổng thể. Penicillins có thể làm giảm sự thải trừ methotrexate dẫn tới tăng khả năng gây độc tính. **THAI KỲ VÀ CHO CON BÚ:** Thai kỳ: Những nghiên cứu về khả năng sinh sản trên động vật (chuột nhắt và chuột cống với liều cao xin 10 lần liều đúng cho người) khi dùng AUGMENTIN đường uống và tiêm truyền không cho thấy tác dụng sinh quái thai. Trong một nghiên cứu đơn ở những phụ nữ sinh

PHÒNG NGỪA VIÊM PHỔI BỆNH VIỆN/ VIÊM PHỔI LIÊN QUAN THỞ MÁY TRONG ĐẠI DỊCH COVID-19: THÁCH THỨC VÀ GIẢI PHÁP

LÊ THỊ ANH THƯ (*)

Viêm phổi bệnh viện/ viêm phổi liên quan đến thở máy (VPBV/VPLQTM) chiếm tỉ lệ 27-75% trong tổng số các nhiễm khuẩn bệnh viện tại Hồi Sức Tích Cực theo nhiều nghiên cứu khác nhau trong toàn quốc. Theo 1 nghiên cứu đa trung tâm ở châu Âu, trong giai đoạn đại dịch COVID 19, VPLQTM cao hơn ở BN nhiễm SARS-CoV-2 pneumonia (36.1%), so với BN nhiễm cúm (22.2%), hoặc không nhiễm (16.5%). Nguyên nhân khả năng do thở máy xâm lấn kéo dài, hội chứng ARDS và điều trị ức chế miễn dịch. BN bị nhiễm SARS-CoV-2 bị VPLQTM có tỉ lệ tử vong gấp đôi so với không VPLQTM (52% vs 29%), làm kéo dài thời gian thở máy 24 ngày [interquartile range (IQR), 14-39 ngày] vs 9 ngày [IQR, 5-13 ngày]; P < .001), thời gian nằm ICU (24 ngày [IQR, 16-41 ngày vs 9 ngày [IQR, 6-14 ngày]; P = .003), và thời gian nằm viện (42 ngày [IQR, 25-59 ngày] vs 23 ngày [IQR, 13-34 ngày]; P < .001).

Các biện pháp dự phòng VPLQTM phải được thực hiện như một giải pháp tổng hợp bao gồm: (1) Rút các ống nội khí quản, ống mở khí quản, ống nuôi ăn, cai máy thở càng sớm càng tốt khi có chỉ định (2) Kết hợp giảm thuốc an thần và cai máy sớm (3) Tập vật lý trị liệu và vận động sớm (4) Vệ sinh răng miệng bằng bàn chải ngày 2 lần hoặc bằng gạc mỗi 2-4 giờ /lần bằng dung dịch khử khuẩn Chlorhexidine 0.12%. (5) Nằm đầu cao 30-45° nếu không có chống chỉ định (6) Tiệt khuẩn / khử khuẩn mức độ cao các dụng cụ hô hấp sử dụng lại (7) Chăm sóc tốt dây thở, bao gồm: Đổ nước tồn lưu trong ống dây máy thở, bẫy nước thường xuyên, để dây thở ở vị trí thấp hơn phần trên của ống nội khí quản, kiểm tra áp lực bóng chèn mỗi 8-12 giờ (8) Thường xuyên kiểm tra tình trạng ứ đọng của dạ dày trước khi cho ăn qua ống.(9) Nếu tiên lượng cần để NKQ dài ngày (>48 -72 giờ) nên dùng NKQ có thêm dây hút ở dưới thanh môn (trên bóng chèn). (10) Hút đàm kín.

Đối với BN COVID 19, các biện pháp này cần được áp dụng triệt để, kèm với sự đảm bảo môi trường không khí và bề mặt sạch đạt chuẩn. Việc giám sát và phản hồi ca VPBV/VPLQTM cần được thực hiện liên tục hàng tháng, đánh giá khuynh hướng tăng hoặc giảm của viêm phổi và có biện pháp can thiệp kịp thời

HOSPITAL ASSOCIATED PNEUMONIA (HAP) AND VENTILATOR ASSOCIATED PNEMONIA (VAP) DURING COVID 19 PANDEMIC - CHALLENGES AND SOLUTIONS

A/PROFESSOR LÊ THỊ ANH THƯ, VIET NAM INFECTION CONTROL SOCIETY

Ventilator associated pnemonia (VAP) contribute to 27-75% of all hospital acquired infections (HAIs) in the Intensive Care Units. Based on the results of a large multicenter European study, VAP incidence is higher in patients with SARS-CoV-2 pneumonia (36.1%), as compared with those with influenza pneumonia (22.2%), or no viral infection at intensive care unit (ICU) admission (16.5%). Potential explanation for the high incidence of VAP in COVID-19 patients includes long duration of invasive mechanical ventilation, high incidence of acute respiratory distress syndrome, and immune-suppressive

treatment. HAIs prolonged mechanical ventilation (median, 24 days [interquartile range (IQR), 14-39 days] vs 9 days [IQR, 5-13 days]; P < .001), ICU stay (24 days [IQR, 16-41 days] vs 9 days [IQR, 6-14 days]; P = .003), and hospital stay (42 days [IQR, 25-59 days] vs 23 days [IQR, 13-34 days]; P < .001).

The solution for prevention of VAE/VAP should be done as a bundle including (1) Withdrawing endotracheal tubes, gastric tubes, weaning ventilators as soon as possible when indication (2) Spontaneous awakening trials (SAT) and spontaneous breathing trials (SBT) (3) Physiotherapy and early moving (4) Oral care by brush twice a day or by cotton gauze every 2-4 hours, using Chlorhexidine 0.12%. (5) Elevation of head of bed to 30-45° if no contra-indication (6) using single use or high level disinfected/sterilized respiratory instruments (7) applying good practice for care of respiratory tubes including: withdrawing regularly condensed water, keep respiratory tubes lower than endotracheal tube (8) monitoring residual gastric volumes before feeding (9) If long ventilator is expected (>48 -72 hours), endotracheal tube with subglottic secretion drainage should be used. (10) Closed sputum suction.

Regarding COVID 19 patients, these above solutions should be applied strictly, in addition with the ensuring of clean air and surface environment. Surveillance and feedback VAP/HAP should be done continuously every month, the trends should be assessed and intervention should be made if there is an increase of VAP/HAP

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33857475/

https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35042264/

(*) PGS TS BS Chủ tịch Hội Kiểm soát nhiễm khuẩn Việt Nam

ĐẶC TÍNH KHÁNG THUỐC CỦA KLEBSIELLA PNEUMONIAE TRÊN BỆNH NHÂN VIÊM PHỔI TẠI BỆNH VIỆN THỐNG NHẤT

LÊ BẢO HUY *

Đặt vấn đề: Klebsiella pneumoniae đang trở thành một trong các tác nhân quan trọng trong viêm phổi cộng đồng và viêm phổi bệnh viện bởi sự gia tăng kháng thuốc, sinh men betalactam phổ rộng (ESBL), carbapenemase.

Mục tiêu: Xác định đặc tính kháng kháng sinh do vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae*.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang trên bệnh nhân viêm phổi do *K. pneumoniae* điều trị tại bệnh viện Thống Nhất từ 1/2017-8/2021, xác định MIC90 và kiểu hình kháng thuốc bằng hệ thống Vitek.

Kết quả: Trong 270 bệnh nhân viêm phổi do *Klebsiella pneumoniae: 155 ca VPCĐ, 115 ca VPBV*, tần suất ESBL chiếm 104/270 ca (38,5%). Tỷ lệ MDR 58/270 (21,5%), XDR 103/270 (38,1%), PDR 11/270 (4,1%). MDR và XDR chủ yếu gặp ở nhóm VPBV tương ứng 31,3%, 51,3% so với 14,2% và 28,4%. Các kiểu hình đề kháng khác bao gồm 8 chủng (4,3%) carbapenemase, 79 chủng (42,9%) carbapenemase + AmpC, 25 chủng (13,6%) SHV1 production. Kiểu hình carbapenemase + AmpC gặp chủ yếu trong XDR, PDR và VPBV. Tỷ lệ đề kháng kháng sinh của ESBL *K.pneumonia*: nhóm beta-betalactamse (piperacillin-tazobactam: 49,5%), cephalosporins (ceftazidime 78,6%, ceftriaxone 94,4%, cefepim 66,3%); carbapenems (ertapenem 43%, imipenem 38,7%, meropenem 47%), quinolons (ciprofloxacin 68,8%, levofloxacin 65,2%, moxifloxacin 85,7%); khác biệt giữa hai nhóm ESBL, giữa hai nhóm viêm phổi, p<0,05). Theo chuẩn MIC90 của CLSI 2020, ertapenem 43% MIC90 > 8 mg/L (51,9% ở nhóm VPBV, 36,7% ESBL dương), meropenem: 45% MIC90 > 16 mg/L (49,1% ở nhóm VPBV, 54,8% ESBL dương), imipenem: 38,5% MIC90 > 16 mg/L (35,7% ở nhóm VPBV, 38,9% ESBL dương). Ngược lại, trong nhóm VPCĐ MIC90 < 0,25 mg/L còn khá cao với 65,7% của ertapenem, 71,1% meropenem và 46,8% của imipenem. Đề kháng chung của colistin chiếm 6,5%.

Kết luận: Viêm phổi do *Klebsiella pneumoniae* có tỷ đa kháng kháng sinh cao, đặc biệt trong VPBV. Kiểu hình ESBL phân bố đều ở cả hai nhóm viêm phổi. Kiểu hình carbapenemase + AmpC chủ yếu ở nhóm XDR, PDR và VPBV. Đa số MIC90 của *K.pneumonia* sinh ESBL với ertapenem > 8 mg/L, imipenem và meropenem > 16mg/L. Colistin bị đề kháng tăng, chiếm 6,5%.

Từ khóa: *Klebsiella pneumoniae* sinh men ESBL, viêm phổi, đa kháng kháng sinh.

CHARACTERISTIC OF ANTIBIOTIC RESITANCE OF KLEBSIELLA PNEUMONIAE ON PNEUMONIA PATIENTS AT THONG NHAT HOSPITAL

LE BAO HUY

Background: Klebsiella pneumoniae was seen in HAP and has become a prominant high antibiotic resistance agent in both HAP and CAP with rapidly in increasing rate, producing ESBL, carbapenemase.

Objectives: We conducted this cross-sectional descriptive study in Thong Nhat hospital from January 2017 to August 2021 to aim at finding out antibiotic resitance characteristics of *Klebsiella pneumoniae* on pneumonia.

Methods: We enrolled 270 pneumonia patients caused by *Klebsiella pneumoniae* and determined MIC90, phenotype of antibiotic resistance by Vitek system.

Results: Within 155 cases of CAP, 115 cases of HAP, there was 104 cases (38.5%) infected by ESBL-*Klebsiella pneumoniae*, MDR 21.5%, XDR 38.1%, PDR 4.1%. MDR and XDR were found in HAP 31.3%, 51.3% compared with 14.2% and 28.4% respectively. Other resistance phenotypes included 8

strains (4.3%) carbapenemase, 79 strains (42.9%) carbapenemase + AmpC, 25 (13.6%) SHV1 production. The carbapenemase + AmpC phenotype was mainly concentrated in the XDR and PDR, HAP. The rate of antibiotic resistance in ESBL-producing *K.pneumonia* were: beta-betalactamse group: piperacillin-tazobactam: 49.5%, cephalosporins: ceftazidime 78.6%, ceftriaxone 94.4%, cefepim 66.3%; carbapenems: ertapenem 43%, imipenem 38,7%, meropenem 47%, quinolone: ciprofloxacin 68.8%, levofloxacin 65.2%, moxifloxacin 85.7%; statistically significant difference between two groups of ESBL, of pneumonia, p<0.05. According to the MIC90 standard of CLSI 2020, 43% ertapenem had MIC90> 8 mg/L (51.9% in HAP, 36.7% positive ESBL), 45% meropenem MIC90 > 16 mg/ L (49.1% in HAP, 54.8% positive ESBL), 38,5% imipenem MIC90 > 16 mg/L (35,7% in HAP, 38.9% positive ESBL). In contrast, in the CAP, MIC90 < 0,25 mg/L was with 65.7% ertapenem, 71.1% meropenem and 46.8% imipenem. The resistance of colistin accounted for 6.5%

Conclusions: Pneumonia caused by Klebsiella pneumoniae had a high rate of multi-antibiotic resistance, especially in VAP. The ESBL resistance phenotype was evenly distributed in both pneumonia groups. The carbapenemase + AmpC phenotype was mainly concentrated in the XDR and PDR groups and HAP. In ESBL producing K.pneumonia group, the majority of MIC90 of ertapenem was > 8 mg/L, imipenem and meropenem > 16 mg/L. Colistin resistance increased, accounting for 6.5%

Keywords: ESBL-producing *K. pneumoniae*, pneumonia,MDR, XDR.

**ThS. BS Lê Bảo Huy, BV Thống Nhất Tp. Hồ Chí Minh, email: huylebao2005@gmail.com, ĐT: 0903886555*

Tài liệu tham khảo:

1. *Lê Tiến Dũng*. Viêm phổi bệnh viện: đặc điểm vi khuẩn và đề kháng kháng sinh in vitro tai bệnh viện Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh. *Thời sự Y học* 10/2017: 69-74.
2. *Trần Minh Giang, Trần Văn Ngọc*. Đề kháng của *Klebsiella pneumonia* gây viêm phổi thở máy tại bệnh viện Nhân dân Gia định. Hội Hô hấp thành phố Hồ Chí Minh 9/2016. http://www.hoihoVPBVtpHồ Chí Minh.org/chuyende/benh-phoi/298-de-khang-cua-klebsiella-pneumoniae-gay-viem-phoi-tho-may-tai-benh-vien-nhan-dan-gia-dinhTMGiang,
3. *Lê Bảo Huy, Vũ Đình Chánh, Phan Trung Kiên, Vũ Thị Kim Cương*. Nghiên cứu đặc điểm viêm phổi do *Klebsiella pneumonia* sinh ESBL tại bệnh viện Thống Nhất. *Thời sự Y học tháng* 3/2020.
4. *Trần Văn Ngọc*. Nồng độ ức chế tối thiểu MIC90 của *Klebsiella pneumonia* gây viêm phổi bệnh viện -viêm phổi thở máy tại bệnh viện Chợ Rẫy. 2016. http://www.hoihohaptpHồ Chí Minh.org/index.php/chuyende/benh-phoi/301-nong-do-uc-che-toi-thieu-mic90-cua-klebsiella-pneumoniae-gay-viem-phoi-benh-vien-viem-phoi-tho-may-tai-benh-vien-cho-ray.
5. Alegría Ruiz C et al. *Klebsiella pneumoniae* strains producing extended-spectrum b-lactamases in Spain: microbiological and clinical features". *J Clin Microbiol*. 2011; 49(3):1134-36. doi:10.1128/JCM.02514-10
6. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 30th Edition, CLSI 2000.

LỰA CHỌN KHÁNG SINH NHIỄM KHUẨN GRAM ÂM ĐA KHÁNG : CẬP NHẬT IDSA VÀ ESCMID 2022

*LÊ TIẾN DŨNG**

Vi khuẩn gram âm đa kháng kháng sinh hầu như không có mãi đến những năm 1990, nhưng ngày nay là tác nhân gây bệnh thường gặp ở bệnh viện và các cơ sở chăm sóc y tế khác ở nhiều quốc gia. KPC *Klebsiella pneumonia* đầu tiên phát hiện và lan rộng toàn cầu và hiện đang là vùng dịch tể ở Hoa kỳ, Hy lạp, Israel, Italia. NDM *Enterobacteriacea* và OXA-48 *Klebsiella pneumonia* đang lan tràn từ Nam Á và Bắc Mỹ. CPE đề kháng với hầu như tất cả kháng sinh, cho thấy tiếp cận điều trị hiện nay là không đủ và cần hiệu chỉnh lại. Các CPE hầu như đề kháng với tất cả beta- lactams bao gồm carbapenem và nhiều nhóm kháng sinh khác. Tử suất lên đến 40%. Để đạt được hiệu quả điều trị tối đa với các CPE, liều lượng kháng sinh cần được tối ưu dựa trên dữ liệu dược động/ dược lực học, đặc biệt đối với colistin và carbapenems; và phối hợp kháng sinh tối ưu cần được xem xét.

Các khuyến cáo từ IDSA và ESCMID năm 2022 đã đưa ra hướng dẫn lựa chọn kháng sinh/phối hợp kháng sinh trong điều trị các chủng vi khuẩn Gram âm đa kháng. Một số nội dung quan trọng cần lưu ý trong các khuyến cáo này: Vai trò của các kháng sinh beta – lactam mới. Phối hợp kháng sinh với kháng sinh beta – lactam mới trong một số trường hợp. Sử dụng đơn trị liệu trong các trường hợp phù hợp (dùng kháng sinh mới, có bằng chứng vi khuẩn còn nhạy với kháng sinh). Sử dụng kháng sinh theo PK/PD (liều cao, truyền kéo dài). Sự cần thiết của giá trị MIC và các xét nghiệm xác định cơ chế đề kháng

CHOICE OF ANTIBIOTICS MULTIDRUG-RESISTANT GRAM-NEGATIVE INFECTIONS: UPDATE IDSA AND ESCMID 2022

LE TIEN DUNG

Multidrug resistant gram negative bacteria were almost nonexistent up to the 1990s, but are today encountered routinely in hospitals and other healthcare facilities in many countries. KPC- producing *Klebsiella pneumonia* was the first to emerge and spread globally and is endemic in the United States, Greece, Israel, Italia. NDM- producing *Enterobacteriacea* and OXA-48- producing *Klebsiella pneumonia* appear to be disseminating from South Asia and Northern Africa. CPE are resistant to almost all available antibiotics, indicating that the current therapeutic approaches are inadequate and must be revised. CPE almost always resistant to all beta- lactams including carbapenems and many other classes. Mortality reaches up to 40%. To optain the maximal benefit from the limited options available, dosing of antimicrobial agents should be optimized based on pharmacokinetic/pharmacodynamic data, especially for colistin and carbapenems; and optimal combination antimicrobial therapy must be defined.

Recommendations from IDSA and ESCMID in 2022 provide guidelines for antibiotic selection/combination in the treatment of multidrug – resistant Gram-negative bacteria. Some important points to note in these recommendations: The role of new beta-lactam antibiotics. Combination of

antibiotics with new beta-lactam antibiotics in some cases. Use monotherapy in appropriate cases (using new antibiotics, with evidence that bacteria are still sensitive to antibiotics). Use antibiotics according to PK/PD (high dose, prolonged infusion). Necessity of MIC values and tests to determine resistance mechanisms.

** PGS TS BS; Khoa hô hấp BV Đại học Y Dược TPHCM; Email: dr.ledungcuc@gmail.com; ĐTDĐ: 0962265264.*

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN VIÊM PHỔI BỆNH VIỆN VÀ VIÊM PHỔI THỞ MÁY TẠI BỆNH VIỆN THÀNH PHỐ THỦ ĐỨC TRONG GIAI ĐOẠN 2018 - 2021

NGUYỄN BÁ TÙNG

NGUYỄN TRẦN ÁI THANH

Tác giả: **1) ThS. BS Nguyễn Bá Tùng**

Khoa Nội Tổng hợp – Bệnh viện Thành phố Thủ Đức

Email: ba.tungyds@gmail.com

ĐTDĐ: 0934912000

2) ThS. BSCKII Trần Nguyễn Ái Thanh

Khoa Nội Tổng hợp – Bệnh viện Thành phố Thủ Đức

Email: dotranaithanh@gmail.com

ĐTDĐ: 0906846818

Tóm tắt: ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN VIÊM PHỔI BỆNH VIỆN VÀ VIÊM PHỔI THỞ MÁY TẠI BỆNH VIỆN THÀNH PHỐ THỦ ĐỨC TRONG GIAI ĐOẠN 2018 - 2021

Mặc dù có nhiều mặt tiến bộ về chẩn đoán và điều trị, tuy nhiên viêm phổi bệnh viện (Hospital-acquired pneumonia - HAP) và viêm phổi thở máy (Ventilator-associated pneumonia – VAP) vẫn còn là một biến chứng phổ biến trong quá trình nằm viện của bệnh nhân. Việc nhận biết, chẩn đoán sớm HAP và VAP và điều trị đúng tác nhân góp phần đáng kể trong việc cải thiện tiên lượng của bệnh nhân (1) .

Bệnh viện Thành phố Thủ Đức là một bệnh viện tuyến cơ sở, với số lượng bệnh nhân nội trú mỗi ngày khoảng 500-800 bệnh nhân. Đặc điểm của các bệnh nhân HAP và VAP tại BV TP Thủ Đức, đặc biệt là dữ liệu về vi sinh học cho đến nay chưa có nhiều nghiên cứu.

Chúng tôi tiến hành hồi cứu dữ liệu thu thập được trên toàn bộ bệnh nhân nhập viện được chẩn đoán HAP/VAP tại BV TP Thủ Đức từ 1/1/2018 đến 31/11/2021. Viêm phổi bệnh viện/viêm phổi thở máy

được chẩn đoán dựa trên các khuyến cáo hiện tại, và chỉ những trường hợp HAP/VAP có kết quả cấy + kháng sinh đồ dương tính được đưa vào nghiên cứu.

Abstract : CLINICAL AND PARACLINICAL CHARACTERISTIC OF HOSPITAL-ACQUIRED PNEUMONIA AND VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA IN THU DUC CITY HOSPITAL FROM 2018 TO 2021

NGUYEN BA TUNG

NGUYEN TRAN AI THANH

Despite various improvements in diagnosis and treatment, hospital-acquired pneumonia (HAP) and ventilator-associated pneumonia (VAP) continue to be common complications of hospitalization. Early recognition and diagnosis of HAP and VAP, as well as appropriate treatment of the causative agent, considerably improve the prognosis of the patient.

Thu Duc City Hospital is a community hospital, with approximately 500-800 inpatients every day. The features of HAP and VAP patients at Thu Duc City Hospital, including microbiological information, have not been researched to date.

From January 1, 2018 to November 31, 2021, we retrospectively collected data on all hospitalized patients diagnosed with HAP/VAP at Thu Duc City Hospital. Hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia was diagnosed based on current recommendations , and only HAP/VAP cases with a positive culture and antibiogram were included in the study.

Tài liệu tham khảo :

1. Andre C. Kalil, Mark L. Metersky, Michael Klompas, John Muscedere, Daniel A. Sweeney, Lucy B. Palmer, Lena M. Napolitano, Naomi P. O'Grady, John G. Bartlett, Jordi Carratalà, Ali A. El Solh, Santiago Ewig, Paul D. Fey, Thomas M. File, Jr, Marcos I. Restrepo, Jason A. Roberts, Grant W. Waterer, Peggy Cruse, Shandra L. Knight, Jan L. Brozek, Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society, Clinical Infectious Diseases, Volume 63, Issue 5, 1 September 2016,

2. European Centre for Disease Prevention and Control, Surveillance of healthcare-associated infections in intensive care units : HAI-Net ICU protocol, version 2.2, European Centre for Disease Prevention and Control, 2017.

3. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. 2017;36:1999–2006.

4. Bekaert M, Timsit J-F, Vansteelandt S, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184:1133–9.

5. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RH, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. Lancet Infect Dis. 2013;13:665–71.

6. Dananché C, Vanhems P, Machut A, et al. Trends of incidence and risk factors of ventilator-associated pneumonia in elderly patients admitted to French ICUs between 2007 and 2014*. Crit Care Med. 2018;46:869–77.

7. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. Chest. 2002;122:2115–21.

ĐIỀU TRỊ NHIỄM P.AERUGINOSA HÔ HẤP CẤP VÀ MẠN TÍNH Ở BỆNH NHÂN COPD

ĐỖ THỊ TƯỜNG OANH (*)

Nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính, được định nghĩa bởi tình trạng phân lập được cùng chủng vi khuẩn gây bệnh ở ít nhất ba mẫu cấy khác nhau trong một năm và các thời điểm cấy cách biệt nhau ít nhất một tháng, là tình trạng khá thường gặp ở bệnh nhân BPTNMT. Nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính do *Pseudomonas aeruginosa (PA)* chiếm tỉ lệ đáng kể, nhất là ở các trường hợp bệnh tiến triển nặng hoặc đồng mắc với bệnh giãn phế quản, gây ra những hậu quả nặng nề và các đợt cấp tái đi tái lại. PA có khả năng dùng chính lớp nhầy nằm trên biểu mô phế quản để tạo mảng bám sinh học, nhờ đó né tránh tác động diệt khuẩn của kháng sinh và hoạt động của hệ miễn dịch nên rất khó bị diệt sạch. Cần tìm cách diệt sạch PA nếu nhiễm lần đầu và cấy đàm kiểm tra ít nhất 15 ngày sau kết thúc điều trị. Nếu không thể diệt sạch PA sau hai đợt điều trị kháng sinh thì được xem là nhiễm PA hô hấp mạn tính. Điều trị nhiễm PA mạn tính ở bệnh nhân BPTNMT với liệu pháp kháng sinh hít kéo dài 6 tháng đến một năm là chọn lựa hàng đầu, tuy nhiên cần lưu ý tác dụng phụ gây co thắt phế quản và tương tác với các thuốc giãn phế quản hoặc corticoid hít. Bệnh nhân không dung nạp với kháng sinh hít có thể thay thế bằng macrolide dài hạn. Điều trị nhiễm khuẩn hô hấp mạn tính ở bệnh nhân BPTNMT cần được theo dõi các tác dụng phụ khi dùng kháng sinh kéo dài và cần theo dõi định kỳ chức năng hô hấp.

MANAGEMENT OF ACUTE AND CHRONIC BRONCHIAL INFECTION OF P.AERUGINOSA IN COPD PATIENTS?

DO THI TUONG OANH (*)

Chronic respiratory infections, defined by the isolation of the same PPM in at least three different cultures in a period of one year and at least one month apart, are common in patients with COPD. Chronic bronchial infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* (PA) account for a significant proportion, especially in cases of severe disease or comorbidity with bronchiectasis, causing severe consequences and recurrent exacerbations. PA has the ability to use the mucus layer located on the bronchial epithelium to create biofilm, thereby avoiding the bactericidal effect of antibiotics and the action of the immune system, so it is difficult to be eradicated. Treatment of PA should be sought after initial infection and sputum culture should be examined at least 15 days after the end of treatment. If PA cannot be eradicated after two courses of antibiotics, it is considered as chronic respiratory PA infection. Treatment of chronic PA infection in COPD patients with inhaled antibiotic therapy lasting 6 months to 1 year is the first choice, however, the side effects of bronchospasm and interactions with bronchodilators or inhaled corticosteroids should be kept in mind. Patients who are intolerant to inhaled antibiotics can be substituted with long-term macrolides. Treatment of chronic bronchial infections in COPD patients should be monitored for side effects with prolonged antibiotic use and periodic monitoring of lung function.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **D.d.l.R. Carrillo et al.** Consensus document on the diagnosis and treatment of chronic bronchial infection in COPD / **Arch Bronconeumol. 2020;***56(10)***:651–664.**

2. **D. De la Rosa Carrillo, M.-Á. Martínez-García, et al.** Effectiveness and Safety of Inhaled Antibiotics in Patients With COPD. A Multicentre Observational Study. **Archivos de Bronconeumología 58 (2022) 11–21**
3. Rabin, Zheng, Opoku-T, Du, Bonsu & Sintim. Biofilm formation mechanisms & targets for developing antibiofilm agents. Future Med. Chem. (2015) 7(4), 493–512 ISSN 1756-8919.
4. Williams BJ, Dehnbostel J, Blackwell TS. Pseudomonas aeruginosa: Host defence in lung diseases. Respirology. 2010;15:1037-1056. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2010.01819.
5. Babu KS, Kastelik J, Morjaria JB. Role of long term antibiotics in chronic respiratory diseases. Respir Med 2013 (107): 800-815. http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.02.009

VAI TRÒ CỦA COAGULASE – NEGATIVE STAPHYLOCOCCI TRONG BỆNH LÝ NHIỄM TRÙNG

DƯƠNG THỊ THANH VÂN(*)

Tóm tắt:
Tụ cầu coagulase âm tính (*Coagulase- Negative Staphylococci – CoNS)* là một loại vi khuẩn tụ cầu thường trú trên da người. Trước đây, CoNS từng được coi là vô hại hoặc có khả năng gây ngoại nhiễm cho các mẫu bệnh phẩm lâm sàng, nhưng ngày càng nhiều khuyến cáo của các hội chuyên môn công nhận vi khuẩn này là nguyên nhân gây nhiễm trùng bệnh viện. Vai trò gây bệnh đã được xác nhận bao gồm nhiễm khuẩn huyết, viêm nội tâm mạc và gần đây nhất là viêm phổi. Các yếu tố độc lực của CoNS bao gồm việc sản xuất màng sinh học, các enzyme ngoại bào như hemolysin, DNase, protease, fibrinolysin và các gen kháng thuốc, đặc biệt là gen kháng Methicillin.
Những bệnh nhân có nguy cơ nhiễm CoNS bao gồm bệnh nhân có vật liệu nhân tạo, các mô cơ quan ngoại lai khác, hoặc ống thông tĩnh mạch trung tâm, cũng như trẻ sơ sinh và vật chủ bị suy giảm miễn dịch. Việc chẩn đoán CoNS có thể được tiếp cận bằng các phương pháp như soi nhuộm gram, nuôi cấy, PCR, giải trình tự gen và MALDI-TOF MS. Điều trị CoNS cũng giống như tụ cầu vàng *(Staphylococcus aureus)*, việc điều trị sẽ phụ thuộc vào vị trí nhiễm khuẩn và đặc điểm đề kháng kháng sinh của vi khuẩn.

ROLE OF COAGULASE – NEGATIVE STAPHYLOCOCCI IN INFECTIOUS DISEASE

DUONG THI THANH VAN

Abstract
Coagulase-Negative Staphylococci (CoNS) are part of the normal flora of human skin. In the past, they were considered harmless bacteria or common contaminants in clinical specimens but these organisms have increasingly been recognised as causes of significant nosocomial infection by professional society recommendations. These confirmed pathogenic roles included bacteremia, endocarditis and the upmost recent one was pneumonia. Potential virulence factors of CoNS include biofilm production, exoproteins production like hemolysins, DNase, protease, and fibrinolysis, and drug-resistant genes, especially methicillin-resistant genes.
Patients at particular risk include those with an implanted prosthesis, or other foreign bodies, intravascular catheters, as well as neonates and immunocompromised hosts. Identification of CoNS may be approached using methods such as gram stain, culture, PCR, sequencing of genes, and MALDI-TOF MS. Treatment of CoNS infection is the same as *Staphylococcus aureus* that depends on the site of infection and antibiotic resistance characteristic of the bacteria.
(*) GV BM Nội- ĐHYD Cần Thơ

XUỐNG THANG KHÁNG SINH TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM PHỔI TẠI CÁC KHOA SĂN SÓC TÍCH CỰC – TỪ KHUYẾN CÁO ĐẾN CHỨNG CỨ LÂM SÀNG

Tác giả: *ThS BSCK II* TRẦN THỊ TỐ QUYÊN

Bộ môn Nội - Đại học y khoa Phạm Ngọc Thạch

Email: quyenttt@pnt.edu.vn hay quyentran_2006@yahoo.com.vn

ĐTDĐ: 0918177265

TÓM TẮT: XUỐNG THANG KHÁNG SINH TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM PHỔI TẠI CÁC KHOA SĂN SÓC TÍCH CỰC – TỪ KHUYẾN CÁO ĐẾN CHỨNG CỨ LÂM SÀNG

Xuống thang kháng sinh (ADE - Antimicrobial De-Escalate) là một thành phần trong chương trình của quản lý kháng sinh, nhằm mục đích để giảm tiếp xúc với kháng sinh phổ rộng, nhất là trong đơn vị chăm sóc đặc biệt. Xuống thang kháng sinh là một khuyến cáo khá mạnh mẽ nhưng lại được áp dụng hạn chế vừa phải trong thực hành lâm sàng. Sau khi xem xét tài liệu một cách có hệ thống, cho thấy xuống thang kháng sinh có mức độ bằng chứng thấp, mặc dù các nghiên cứu quan sát gợi ý quy trình này là an toàn. Các hiệu ứng của xuống thang kháng sinh trong lợi ích trên đề kháng kháng sinh và trên hệ sinh thái vi khuẩn là không rõ. Các đánh giá khuyến nghị rút ra: nên xuống thang điều trị kháng sinh ở những bệnh nhân cần điều trị kháng sinh lâu dài còn những bệnh nhân điều trị ngắn hạn thì cần xem xét thêm.

Từ khóa: Thuốc kháng sinh; Kháng khuẩn; Bệnh truyền nhiễm; đa kháng kháng sinh

Abstract : ANTIMICROBIAL DE – ESCALATION OF PNEUMONIAE IN THE ICU – FROM RECOMMENDATIONS TO LEVEL OF EVIDENCE

TRAN THI TO QUYEN

Antimicrobial de-escalation (ADE) is a component of antimicrobial stewardship (AMS) aimed to reduce exposure to broad-spectrum antimicrobials. In the intensive care unit, ADE is a strong recommendation that is moderately applied in clinical practice. The literature shows a low level of evidence, although observational studies suggested that this procedure is safe. The effects of ADE on the level of resistance of ecological systems and especially on the microbiota are unclear. The reviewers recommend de-escalating antimicrobial treatment in patients requiring long-term antibiotic therapy and considering de-escalation in short-term

treatments.

Keywords: Antibiotic; Antimicrobial; Infectious disease; Multidrug resistance

Tài liệu tham khảo :

1. A´ lvarez-Lerma F, Alvarez B, Luque P, et al. Empiric broad-spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. Crit Care. 2006;10(3):1–11.
2. Giantsou E, Liratzopoulos N, Efraimidou E, et al. De-escalation therapy rates are significantly higher by bronchoalveolar lavage than by tracheal aspirate. Intensive Care Med. 2007;33(9):1533–40.
3. Garnacho-Montero J, Gutie´rrez-Pizarraya A, Escoresca-Ortega A, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med. 2014;40(1):32–40.
4. Paskovaty A, Pastores SM, Gedrimaite Z, Kostelecky N, Riedel ER, Seo SK. Antimicrobial de-escalation in septic cancer patients: is it safe to back down? Intensive Care Med. 2015;41(11):2022–3.
5. Moraes RB, Guille´n JAV, Zabaleta WJC, Borges FK. De-escalation, adequacy of antibiotic therapy and culture positivity in septic patients: an observational study. Rev Bras Ter Intensiva. 2016;28(3): 315–22.
6. Weiss E, Zahar JR, Garrouste-Orgeas M, et al. Deescalation of pivotal beta-lactam in ventilator-associated pneumonia does not impact outcome and marginally affects MDR acquisition. Intensive Care Med. 2016;42(12):2098–100.

7. Trupka T, Fisher K, Micek ST, Juang P, Kollef MH. Enhanced antimicrobial de-escalation for pneumonia in mechanically ventilated patients: a cross-over study. Crit Care. 2017;21(1):1–8.
8. Khan RA, Aziz Z. A retrospective study of antibiotic de-escalation in patients with ventilator-associated pneumonia in Malaysia. Int J Clin Pharm. 2017;39(4):906–12.
9. Li H, Yang CH, Huang LO, et al. Antibiotics deescalation in the treatment of ventilator-associated pneumonia in trauma patients: a retrospective study on propensity score matching method. Chin Med J (Engl). 2018;131(10):1151–7.
10. Cowley MC, Ritchie DJ, Hampton N, Kollef MH, Micek ST. Outcomes associated with de-escalating therapy for methicillin-resistant Staphylococcus aureus in culture-negative nosocomial pneumonia. Chest. 2019;155(1):53–9. https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.10.014.
11. Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Does deescalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? J Trauma. 2009;66(5):1343
12. Joung MK, Lee JA, Moon SY, et al. Impact of deescalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia. Crit Care. 2011;15(2):R9.
13. Knaak E, Cavalieri SJ, Elsasser GN, Preheim LC, Gonitzke A, Destache CJ. Does antibiotic de-escalation for nosocomial pneumonia impact intensive care unit length of stay? Infect Dis Clin Pract. 2013;21(3):172–6.

14. Madaras-Kelly K, Jones M, Remington R, Hill N **Antimicrobial De-Escalation in the ICU: From Recommendations to Level of Evidence -** *Ines Lakbar . Jan J. De Waele . Alexis Tabah . Sharon Einav. Ignacio Martin-Loeches . Marc Leone* - https://doi.org/10.6084/m9.figshare.12295583

NHẬN BIẾT TÁC NHÂN GÂY BỆNH TRONG NHIỄM TRÙNG HÔ HẤP: HÔM QUA, HÔM NAY VÀ NGÀY MAI.

LÊ THƯỢNG VŨ

Nhận biết tác nhân gây bệnh có tầm quan trọng đặc biệt giúp xác nhận tình trạng nhiễm trùng, định hướng điều trị kinh nghiệm, khởi động điều trị chính xác theo đích, giảm thiểu đề kháng kháng sinh. Trong quá khứ, Koch đưa ra định đề giúp xác nhận vai trò gây bệnh của vi khuẩn lao. Từ đó, các xét nghiệm đương đại dựa trên nhuộm Gram và cấy là những xét nghiệm chính để nhận diện và phân biệt tác nhân hiện diện có phải là nguyên nhân gây bệnh không. Nhiều loại vi khuẩn không thể cấy hoặc nhuộm đòi hỏi phải có những xét nghiệm chuyên biệt như tìm kháng thể hoặc kháng nguyên. Trong tương lai, các xét nghiệm mới sẽ giúp làm tinh khiết mẫu thử kèm với nhận biết nhanh hơn, sớm hơn và chính xác hơn tác nhân gây bệnh. Các xét nghiệm mới này không đơn thuần là xét nghiệm vi sinh mà áp dụng quang phổ, khuyếch đại DNA…nhằm nhận diện tác nhân gây bệnh. Bản thân các phương pháp xét nghiệm không thể tự nó nhận diện vi sinh vật nào quần cư, vi sinh vật nào gây nhiễm trùng. Lâm sàng cùng với các cận lâm sàng vẫn là chìa khóa giúp chẩn đoán và điều trị chính xác bệnh nhiễm trùng.

IDENTIFYING PATHOGENS IN RESPIRATORY INFECTIONS: YESTERDAY, TODAY AND TOMORROW.

ASSOC. PROF. MD. PHD. LE THUONG VU

Identifying the causative agent is of particular importance to help confirm the infection status, direct emperic treatment, initiate targeted therapy and minimize antibiotic resistance. In the past, Koch postulates that helped confirm the pathogenic role of TB bacteria. Since then, contemporary tests based on Gram staining and culture are the main tests to identify and distinguish whether the present agent is the cause of the disease. Many bacteria cannot be cultured or stained, requiring specialized tests such as identifying antibodies or antigens. In the future, new tests could help purifying samples and identifying pathogens rapidly, early and more accurately. These new tests are not merely microbiological tests but apply spectroscopy, nucleic acid amplification techniques... to identify pathogens. The tests themselves cannot identify which microorganisms are colonized, which microorganisms cause infection. Clinical and laboratory findings remain the key to accurate diagnosis and treatment of infections.

(*)***PGS TS BS. TTK LCH Hô hấp TPHCM , Phó Khoa Hô hấp BVCR***

GIÁ TRỊ CỦA THANG ĐIỂM PSI TRONG TIÊN LƯỢNG NGƯỜI BỆNH VIÊM PHỔI CỘNG ĐỒNG KÈM SUY GIẢM MIỄN DỊCH DO DÙNG THUỐC CORTICOSTEROID

VÕ PHẠM MINH THƯ*, TRẦN TRỌNG ANH TUẤN

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ

*EMAIL: VPMTHU@CTUMP.EDU.VN, SĐT:0918079797

***Đặt vấn đề**: Lạm dụng corticosteroid là tình trạng phổ biến ở Việt Nam, điều này dẫn đến sự suy giảm miễn dịch của người bệnh. Đây là yếu tố nguy cơ tăng nặng viêm phổi cộng đồng nhưng chưa được PSI đề cập đến. **Mục tiêu nghiên cứu**: mô tả đặc điểm lâm sàng và đánh giá giá trị điểm PSI trong tiên lượng điều trị viêm phổi cộng đồng ở nhóm chung và nhóm kèm tình trạng suy giảm miễn dịch do corticosteroid (SGMD). **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**: Nghiên cứu mô tả tiến cứu 558 người bệnh viêm phổi cộng đồng được điều trị tại khoa Nội Tổng hợp, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ từ năm 2016 đến năm 2021. Các chỉ tiêu nghiên cứu chính: Điểm PSI trung bình, phân nhóm PSI, trung vị thời gian nằm viện, tỉ lệ tử vong 30 ngày và giá trị tiên lượng tử vong 30 ngày giữa nhóm chung và nhóm SGMD. **Kết quả nghiên cứu** lần lượt của nhóm chung và nhóm SGMD: Tuổi trung bình 72,4 và 69,3 tuổi, nam giới chiếm 50,4% và 44,2%. Trung vị thời gian nằm viện là 7 ngày ở cà hai nhóm. Điểm PSI trung bình là 82,5 và 95,6. Tỉ lệ tử vong chung trong 30 ngày là 6,5% và 12,1% . Khả năng tiên đoán tử vong trong 30 ngày của thang điểm PSI ở mức trung bình, với AUC = 0,756 ở nhóm chung và trung bình thấp, AUC =0,578 ở nhóm SGMD. **Kết luận**: Thang điểm PSI có thể giúp phân tầng độ nặng viêm phổi để tiên đoán tử vong trong 30 ngày, nhóm SGMD có tiên lượng nặng hơn so với nhóm chung.*

***Từ khóa:** Viêm phổi cộng đồng, thang điểm PSI, công cụ tiên lượng, corticosteroid.*

PROGNOSIS VALUE OF PSI IN COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA WITH CORTICOSTEROID-RELATED IMMUNODEFICIENCY AT CAN THO UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY IN 2020 - 2021

VO PHAM MINH THU*, TRAN TRONG ANH TUAN

CAN THO UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY

*EMAIL: VPMTHU@CTUMP.EDU.VN, SĐT:0918079797

***Background:** Corticosteroid abuse has been common in Vietnam, which leads to corticosterod-related immunodeficiency (CRSID) in the population. This can worsen community-acquired pneumonia, however, PSI did not take into account this factor. **Objectives:** To describe clinical characteristics of CAP and evaluate PSI in treatment and prognostic results between general group and CRSID group. **Materials and Methods**: Prospective descriptive study of 558 CAP patients treated in the General Medicine Department of Can Tho University of Medicine and Pharmacy Hospital from 2016 to 2021. Main research variables were PSI score and classification, hospital length of stay, all-cause 30-day mortality rate, prognostic value of PSI between two groups. **Results (**simultaneously of general group and CSRI group): Mean age was 76,1 and 69,3 years, male patients took up 53,1% and 44,2%. Median hospital stay was 7*

days in both groups. Mean PSI was 82,5 and 95,6. 30-day mortality was 6,5% and 12,1% . 30-day mortality prognosis of PSI in general groupwas average, with an AUC of 0,756. It was under average, with AUC = 0,578 in CRSID group. ***Conclusions****: PSI can help in evaluating the severity of CAP and prognosing mortality in CRSID group.*

Keywords: *Community-acquired pneumonia, PSI, prognosis tools, corticosteroid, immunodeficiency.*

VIÊM PHỔI CỘNG ĐỒNG TRONG CÁC ĐƠN VỊ QUẢN Ý BỆNH NHÂN HEN, COPD NGOẠI TRÚ

PGS.TS.BS LÊ THỊ TUYẾT LAN

Mặc dù quản ý bệnh nhân Hen, COPD ngoại trú trong giai đoạn ổn định, các đợt nhiễm trùng gây viêm phổi cộng đồng vẫn xảy ra ở các đơn vị ACOCU (Asthma-COPD Outpatient Care Unit)

Vì vậy, các Bác sĩ phải biết xử trí đúng đắn, đặc biệt đối với các bệnh nhân rất nhỏ tuổi hoặc rất lớn tuổi

Sau khi chẩn đoán xác định, việc nhận diện bệnh nhân có yếu tố nguy cơ là rất quan trọng

Các nguyên nhân gây viêm phổi cộng đồng chỉ xác định được 50%. Bác sĩ phải phân bệnh nhân thành 3 nhóm để có cách xử trí phù hợp: nguy cơ thấp, nguy cơ trung bình và nguy cơ cao.

- Ngay cả bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ thấp nhưng nếu có các bệnh lý đi kèm (tiểu đường, bệnh mạch vành, suy thận, COPD, bệnh gan mạn, uống rượu) dù có thể điều trị ngoại trú, nhưng phải bảo đảm theo dõi tốt
- Bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ trung bình, cần nhập viện nếu phải tiêm thuốc.
- Bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao có thể cần nhập khoa chăm sóc đặc biệt
  Các thuốc kháng sinh đều được bắt đầu theo kinh nghiệm phù hợp với tình trạng đề kháng kháng sinh của địa phương trong khi chờ đợi test để xác định nguyên nhân việc theo dõi bao gồm cả xử lý những trường hợp không đáp ứng.
  Đề phòng các đợt viêm phổi cộng đồng kế tiếp là việc phải thực hiện ở cuối một đợt điều trị.

COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA IN ASTHMA-COPD OUTPATIENT CARE UNIT – ACOCU

LE THI TUYET LAN

Even the ACOCU doctors take care of Asthma and COPD patients in stable status, Community Acquired Pneumonia chappens frequently in these patients.

Because of that, doctors in ACOCU have to be able to menage CAP propeoly, especially in very young or very old patients.

In most patients with CAP, the causative organism is not known

After CAP confirmation, the recognition patient with risk factors is very important

Patients are classified into 3 groups: low risk CAP, moderate risk CAP and high risk CAP.

Patients even with low risk CAP but having comorbidities controlled diabetes mellitus, coronary artery disease, Renal Insufficiency, COPD, chronic liver disease, chronic alcohol abuse, may be treated as outpatients with a reasonable assurance for follow up

- Patient with moderate risk CAP- may be hospitalized of parenteral therapy is recommended
- Patient with high CAP may need admission in the Intensive Care Unit
  Antibiotic therapy begins with empiric one according to the local antibiotic resistance status while waiting for the results of general lab test and test to determine etiology
  Following up includes the management of Non- Responders
  Prevention of next CAP is required at the end of the CAP treatment.

Depo Medrol | Medrol | Solu Medrol

Một hoạt chất 3 Dạng Bào Chế

Pfizer

PP-DEM-VNM-0014

NHIỄM Vi KHUẨN LAO KHÔNG ĐIỂN HÌNH : KHI NÀO CẦN ĐIỀU TRỊ

NGUYỄN ĐÌNH DUY (*)

Quyết định bắt đầu điều trị kháng sinh đối với bệnh phổi NTM nên được cá thể hóa dựa trên sự kết hợp của các yếu tố lâm sàng, loài vi khuẩn gây bệnh và ưu tiên đặc điểm của từng bệnh nhân. Các yếu tố có liên quan đến dấu hiệu nặng (tổn thương hang trên X quang , chỉ số khối cơ thể (BMI) thấp, albumin thấp và / hoặc các dấu ấn viêm tăng cao) , sự phân lập vi khuẩn có độc lực hơn và / hoặc sự đáp ứng với liệu pháp kháng sinh(ví dụ: M. kansasii), và cơ địa ức chế miễn dịch được chỉ điểm cho việc quyết định điều trị kháng sinh. Các triệu chứng chính như mệt mỏi nghiêm trọng với chất lượng cuộc sống giảm sút rõ rệt cũng có thể là những yếu tố gợi ý cho việc bắt đầu điều trị. Ngược lại, các dấu hiệu và triệu chứng nhẹ của bệnh, khả năng không dung nạp thuốc / độc tính cao hơn và vi khuẩn ít đáp ứng với điều trị hơn (ví dụ như M. abscessus) được cho là các yếu tố có thể cho chúng ta khả năng theo dỏi một cách thận trọng. Bất kỳ quyết định điều trị nào cũng nên bao gồm một cuộc thảo luận với bệnh nhân để nêu ra những tác dụng phụ có thể xảy ra của liệu pháp kháng sinh, những điều không chắc chắn xung quanh lợi ích của liệu pháp kháng sinh và khả năng tái phát bao gồm cả tái nhiễm (đặc biệt trong trường hợp bệnh giãn phế quản-nốt)

NTM : WHEN NEED TREATMENT

NGUYEN DINH DUY (*)

The decision to initiate antimicrobial therapy for NTM pulmonary disease should be individualized based on a combination of clinical factors, the infecting species, and individual patient priorities. Factors associated with relatively poor prognosis (e.g. cavitary disease, low body mass index, low albumin, and/or elevated inflammatory markers), isolation of an organism that is more virulent and/or more responsive to antimicrobial therapy (e. g. M. kansasii), and underlying immune suppression were felt to move the balance toward antimicrobial treatment. Major symptoms such as severe fatigue with marked decrease in quality of life can also be major factors in starting therapy. Conversely, mild signs and symptoms of disease, higher potential for medication intolerance/toxicity and organisms less responsive to treatment (e.g. M. abscessus) were felt to move the balance toward watchful waiting. Any treatment decision should include a discussion with the patient that outlines the potential adverse effects of antimicrobial therapy, the uncertainties surrounding the benefits of antimicrobial therapy, and the potential for recurrence including reinfection (particularly in the setting of nodular-bronchiectatic disease) .

(*) BSCK2 ,BV Phạm ngọc Thạch drduybvpnt@yahoo.com , *cell :0903913734*

Tài liệu tham khảo :

1. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline 2020
2. Guidelines for the management of Non Tuberculous Mycobacterial Pulmnary disease(NTM-PD) -BTS- 2017

NHIỂM NẤM CANDIDA XÂM LẤN TẠI ICU – LIỆU PHÁP KHÁNG NẤM TỐI ƯU

BS CK 2 THÁI MINH THIỆN

PGĐ - TRƯỞNG KHOA ICU BV TIM TÂM ĐỨC

Email: thaiminhthien1974@yahoo.com

Nhiểm nấm xâm lấn đã trở thành một vấn đề nghiêm trọng tại ICU. Một trong những nguyên nhân chính là do tình trạng suy giảm miễn dịch, phhần lớn tác nhân được tìm thấy là nấm candida. Để cung cấp đầy đủ thông tin cho điều trị việc hiểu rõ tác nhân nhiểm nấm nguy hiểm này là bắt buộc.

Mục tiêu của bài báo cáo là tổng kết những nghiên cứu khác nhau và từ đó cho một cái nhìn tổng quan về dịch tể, những biến đỗi sinh bệnh học từ thường trú sang xâm lấn và tác động của nó đến tỉ lệ tử vong.

Những phương pháp điều trị mới cũng sẽ được bàn luận và ứng dụng vào các khuyến cáo lâm sàng. Cuối cùng, những chỉ điểm cho việc chọn lựa thuốc kháng nấm cũng sẽ được đánh giá

INVASIVE CANDIADA INFECTIONS IN THE ICU – OPTIMAL ANTIFINGAL THERAPY

THAI MINH THIEN

Invasive fungal infections have become a serious problem in the critically ill. One of the main reasons is the development of an immunocompromised condition . the most frequently found pathogens are Candia species. In order to provide adequate treatment, understanding this potentially life- threatening infections is mandatory.

The aim of this presentation is to view candida infections from a different perspective and to give an overview on epidemiology, the range of pathophysiology from colonization to the invasive infections, and its impact to mortality.

New therapeutic options also be discussed and how these relate to current guideline. Finally, the key issue of the choice of anti - fungal agents wil be evaluatedvasive candida infections in the ICU

Tài liệu tham khảo

1. Peter hankovszky, Domokos Tarst and Zsolt Monar - In the ICU : diagnosis and therapy – 2021
2. ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candiadasis in critilally ill patients
3. Clinical practice guideline for the management of candidiasis : 2016 update by the infectious diseases society of America
4. ECIL 6 guideline for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis in leukemia and hematopoieticstem cell transplant patients
5. Wasmann RE et al . J . Antimicrob. Chemother .2019

DINH DƯỠNG TRONG BỆNH VIÊM PHỔI

LƯU NGÂN TÂM(*)

Tóm tắt

Viêm phổi là một bệnh lý phổ biến trong bệnh viện. Bệnh nhân viêm phổi có tình trạng tăng dị hóa protein, cơ, mỡ, kháng insulin, những rối loạn chuyển hóa khác. Trong viêm phổi nặng, nhiễm khuẩn huyết các rối loạn này trở nên trầm trọng, đặc biệt trong vài ngày đầu hồi sức, có sự suy giảm trầm trọng ty thể, nơi sản sinh năng lượng (ATP), làm giàm khả năng tổng hợp protein. Ty thể hồi phục dần cùng với việc kiểm soát tốt huyết động, tình trạng toàn chuyển hóa, tưới oxi mô. Vì vậy, can thiệp dinh dưỡng ở bệnh nhân viêm phổi nặng không chỉ cần cung cấp đủ năng lượng, protein để hạn chế dị hóa, mất cơ, suy giảm miễn dịch, mà còn cần thận trọng trong việc cung cấp năng lượng, đạm trong vài ngày dầu khi bệnh nhân nhập vào hồi sức. Đặc biệt cần hạn chế bổ sung dinh dưỡng tĩnh mạch trong giai đoạn sớm pha cấp, nhằm tránh dinh dưỡng thừa, giảm nguy cơ biến chứng và tử vong. Chiến lược dinh dưỡng cho bệnh nhân viêm phổi, viêm phổi nặng là quan trọng giúp tăng cường hiệu quả điều trị người bệnh và phòng ngừa biến chứng

NUTRITION THERAPY IN PNEUMONIA

DR. LUU NGAN TAM, PHD

Abstract

Pneumonia is a common disease in the hospital. Pneumonia patients have an increased catabolism of protein, muscle, fat, insulin resistance, and other metabolic disorders. In severe pneumonia or sepsis, these disorders become more exacerbated, especially in the first few days of resuscitation, there is a severe depletion of mitochondria, which is the factory of energy production (ATP), leading to the protein synthesis reduction. Mitochondria gradually recover with the control of hemodynamics, metabolic status, and tissue oxygenation. Therefore, nutritional intervention in patients with severe pneumonia not only needs to provide adequate energy and protein to limit catabolism, muscle loss, and immunodeficiency, but also needs to be cautious in providing energy and protein for the first few days when admitted to ICU. In particular, it is necessary to restrict parenteral nutrition supplementation in the early stage of the acute phase, in order to avoid overfeeding and reduce the risk of complications and mortality. Nutritional strategy for patients with pneumonia, severe pneumonia is important to enhance the effectiveness of treatment and prevent complications.

(*) TS BS . TK Dinh Dưỡng BVCR

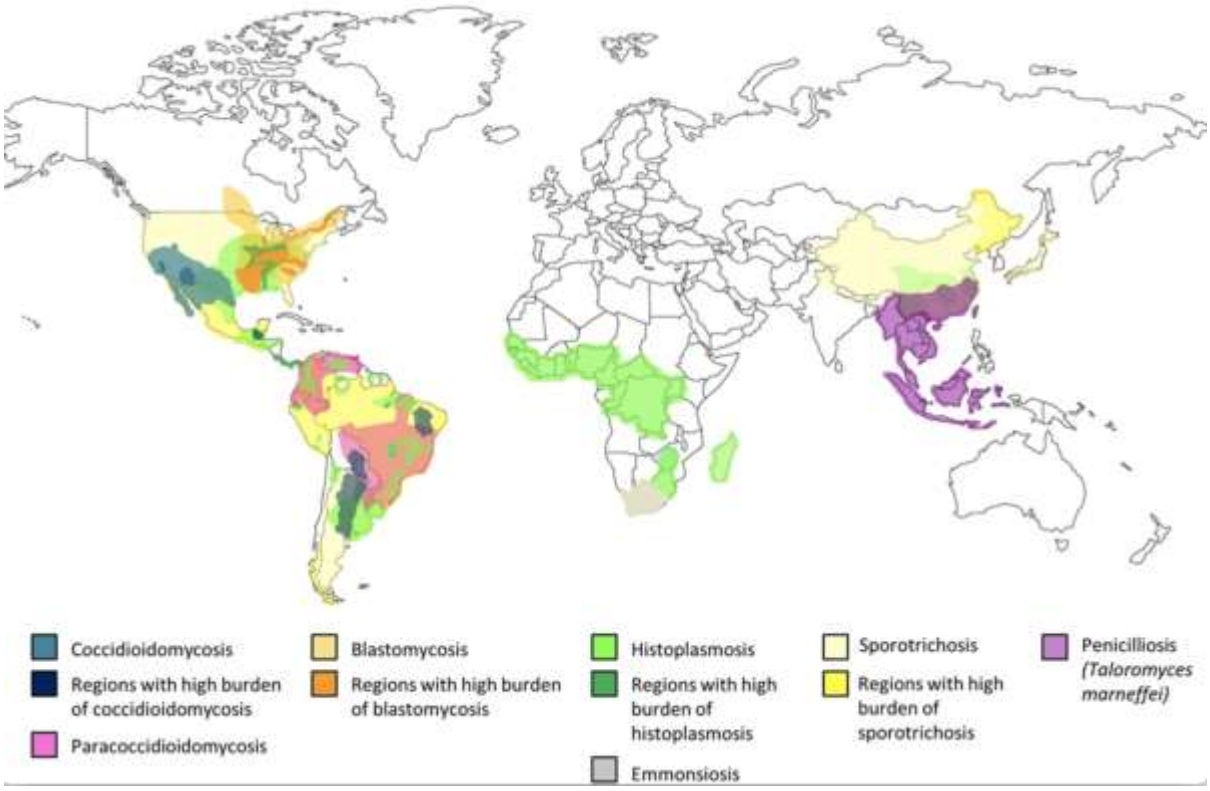
NHIỄM NẤM ĐỊA PHƯƠNG HAY VÙNG DỊCH TỄ (ENDEMIC FUNGAL INFECTION)

TRẦN VĂN NGỌC(*)

Nhiễm nấm địa phương hay vùng dịch tễ dùng để chỉ những vùng dịch tễ mà nấm thường lưu hành .

Khác với nhiễm nấm xâm lấn , thường xảy ra trên những người có cơ địa suy giảm miễn dịch như dùng corticoid lâu ngày , ghép tạng , ung thư hay bệnh nền làm suy yếu hệ miễn dịch tại chỗ hay toàn thân , nhiễm nấm địa phương có thể xảy ra trên người hoàn toàn khoẻ mạnh .

Do bệnh không có triệu chứng hô hấp đặc hiệu , có khi rất mơ hồ kể cả hình ảnh trên X quang , CT scan ngực nên việc chẩn đoán sớm thường khó khăn và muộn . Việc chẩn đoán thường là loại trừ hay gợi ý dựa trên yếu tố dịch tễ vùng hay địa phương .



Căn cứ trên bản đồ phân bố dịch tễ của các vùng trên thế giới , Việt nam , Trung quốc và ĐNA là vùng dịch tễ của Taloromyces marmeffei hay paracoccidioidomycosis .

Nam mỹ là vùng dịch tễ của nhiều chủng loại như Blasmomycosis , histoplasmosis , coccidioidomycosis.

2 ca lâm sàng nhiễm nấm Histoplasma capsulatum nhập BVCR 2007 đều cư ngụ tại Định quán Đồng Nai . Bệnh cảnh lâm sàng của một viêm phổi tiến triển nặng dần không đáp ứng với kháng sinh phổ rộng , có triệu chứng khác ngoài phổi như sang thương dạng hồng ban da , nổi hạch và yếu tố dịch tễ gợi ý chẩn đoán .

Xét nghiệm đàm (soi , cấy) sinh thiết sang thương da , hạch giúp chẩn đoán xác định và điều trị .

Phương pháp nhuộm đặc biệt (TD:mực tàu) giúp chẩn đoán xác định nhiễm cryptococcus neoformans .

Điều trị bao gồm thuốc kháng nấm (itraconazole , amphotericine B …) , nâng tổng trạng và loại trừ yếu tố dịch tễ tránh tái phát .

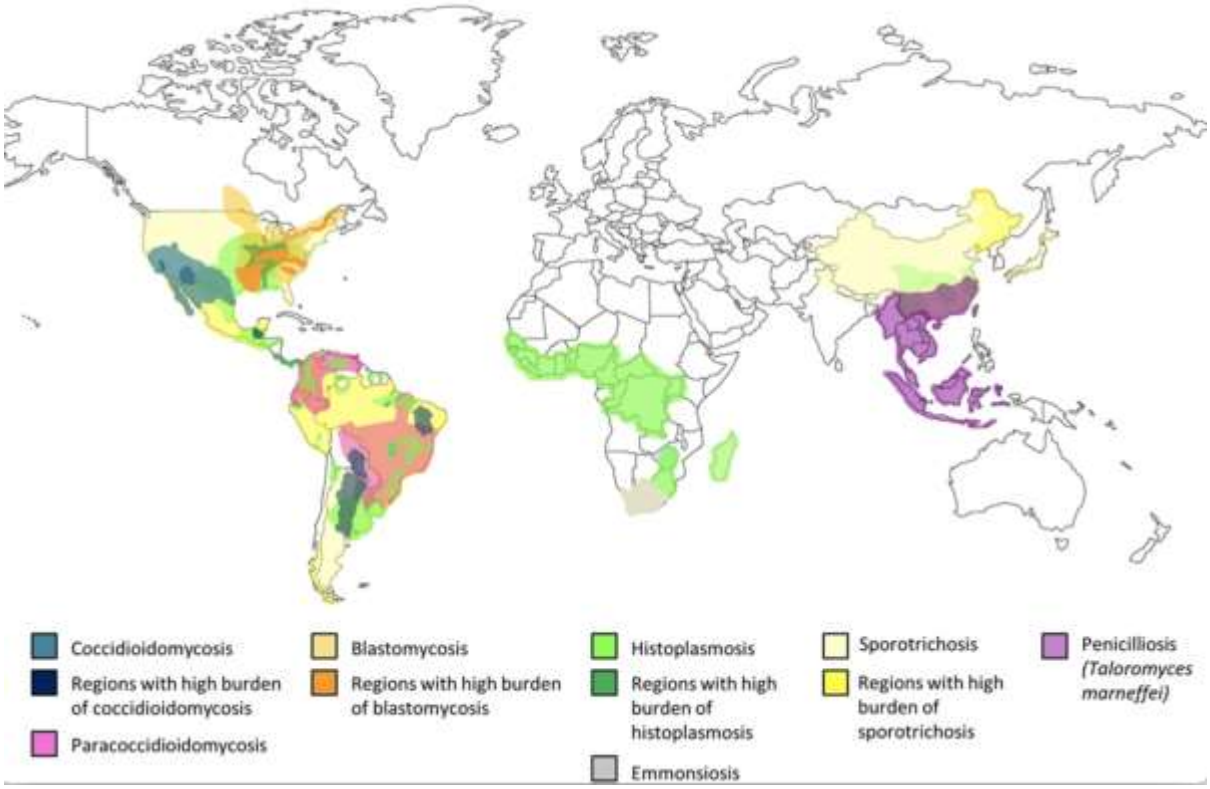
ABSTRACT : REGIONAL FUNGAL INFECTIONS (ENDEMIC FUNGAL INFECTION)

TRAN VAN NGOC

Local or endemic fungal infections refer to endemic areas where the fungus is commonly endemic.

Unlike invasive fungal infections, which often occur in people with decreased immune systems such as long-term use of corticosteroids, organ transplants, cancer or underlying diseases that causing insufficiency of the local or systemic immune system, local endemic fungal infections can occur in healthy people.

Because the disease does not have specific respiratory symptoms, sometimes it is very unclear even in chest X-ray and CT scan images, so early diagnosis is often difficult and posponed. The diagnosis is usually excluded or suggestive based on local or regional epidemiological factors.



Based on the distribution of epidemiological regions in the world, Vietnam, China and Southeast Asia are endemic areas for Taloromyces marmeffei or paracoccidioidomycosis.

South America is endemic for many species such as Blasmomycosis, histoplasmosis, and coccidioidomycosis.

Two clinical cases of Histoplasma capsulatum infection admitted to BVCR 2007 were located in Đinh Quán Đồng Nai with clinical picture of progressive pneumonia unresponsive to broad-spectrum antibiotics. Symptoms other than the lungs such as erythematous skin lesions, lymphadenopathy, and epidemiological factors suggest the diagnosis.

Sputum testing (bronchoscopy , culture) biopsies of skin lesions and lymph nodes help confirm diagnosis and treatment .

The special stain method helps to confirm the diagnosis of cryptococcal neoformans infection.

(*) Chủ tịch LCH Hô hấp TPHCM , PCT và Trưởng VPĐD Hội Phổi VN tại TPHCM , Chủ tịch HĐ Đạo đức BVCR

VIÊM PHỔI Ở BỆNH NHÂN SUY GIẢM MIỄN DỊCH

LÊ THỊ THU HƯƠNG (*)

Viêm phổi là tình trạng nhiễm trùng nhu mô phổi gây ra do vi khuẩn, vi rút hoặc nấm. Bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch có nguy cơ bị viêm phổi cao hơn và cần được quan tâm đến kết cục xấu hơn so với dân số chung. Bệnh nhân suy giảm miễn dịch có nhiều khả năng nhiễm tác nhân kháng thuốc và đa tác nhân. Các tác nhân gây bệnh có thể phụ thuộc vào nhóm khiếm khuyết trong hệ thống miễn dịch. Chẩn đoán sớm và điều trị thích hợp viêm phổi ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch là rất quan trọng để cải thiện khả năng sống sót của họ. Tuy nhiên, bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch có thể không có các triệu chứng điển hình của nhiễm trùng. Điều này có thể gây ra thách thức trong chẩn đoán và làm chậm trễ việc điều trị. Bài báo này tóm tắt các đặc điểm của bệnh nhân suy giảm miễn dịch, các yếu tố vật chủ cụ thể khiến bệnh nhân có nguy cơ nhiễm các mầm bệnh cơ hội, chẩn đoán và điều trị viêm phổi ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

(*) Tiến sĩ bác sĩ, bệnh viện Nhân Dân Gia Định, drhuongle@gmail.com, điện thoại 0909398324

Tài liệu tham khảo :

1. Azoulay E, Russell L, Van de Louw A, et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. Intensive Care Med (2020) 46:298–314

2. McGrath B, Broadhurst M, Roman C. Infectious disease considerations in immunocompromised patients. JAAPA. 2020;33(9):16-25

3. Ramirez JA, Musher DM, Evans SE, et al. Treatment of community-acquired pneumonia in immunocompromised adults: a consensus statement regarding initial strategies. Chest. 2020; 158:1896-1911.

4. Kyong Ran Peck, Tae Jung Kim, Min A Lee, et al. Pneumonia in immunocompromised patients: updates in clinical and imaging features. Precision and Future Medicine 2018;2(3):95-108.

PNEUMONIA IN IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS

LE THI THU HUONG (*)

Pneumonia is infection of the lung parenchyma caused by bacteria, viruses or fungi. Immunocompromised patients are at an increased risk of pneumonia, and need highly concerns for their worse outcome than that of the general population. Immunocompromised patients are more likely to develop drug-resistant and acquire multiple pathogen infections. The pathogens may depend on the type of defect in the defensive immune system. Early diagnosis and appropriate treatment of pneumonia in immunocompromised patients are critical to improve their survival. However, immunocompromised patients may not have the typical symptoms of infection. This can cause a diagnostic challenge and delay treatment. This article summarises the characteristics of immunocompromised patients, the specific host factors that put the patients at risk of infection with opportunistic pathogens, diagnosis and treatment of pneumonia in immunocompromised patients.

(*) MD., PhD., Nhan Dan Gia Dinh hospital, drhuongle@gmail.com, telephone 0909398324

Reference :

1. Azoulay E, Russell L, Van de Louw A, et al. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients. Intensive Care Med (2020) 46:298–314

2. McGrath B, Broadhurst M, Roman C. Infectious disease considerations in immunocompromised patients. JAAPA. 2020;33(9):16-25

3. Ramirez JA, Musher DM, Evans SE, et al. Treatment of community-acquired pneumonia in immunocompromised adults: a consensus statement regarding initial strategies. Chest. 2020; 158:1896-1911.

4. Kyong Ran Peck, Tae Jung Kim, Min A Lee, et al. Pneumonia in immunocompromised patients: updates in clinical and imaging features. Precision and Future Medicine 2018;2(3):95-108.

INVANZ®
(ertapenem)

Liều sử dụng: 1 g, ngày một lần [1]

NHẠY CẢM TRÊN: *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae & Bacteroides fragilis* [1]

✓ **Điều trị cho trẻ em (từ 3 tháng đến 17 tuổi) và người lớn mắc các bệnh nhiễm khuẩn từ trung bình tới nghiêm trọng do các vi khuẩn nhạy cảm & điều trị khởi đầu theo kinh nghiệm trước khi xác định vi khuẩn gây bệnh[1]:**

- *Nhiễm khuẩn ổ bụng có biến chứng.*
- *Nhiễm khuẩn da và tổ chức da có biến chứng, bao gồm nhiễm khuẩn chi dưới và bàn chân do đái tháo đường.*
- *Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng.*
- *Nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng bao gồm viêm thận - bể thận.*
- *Nhiễm khuẩn vùng chậu cấp, bao gồm viêm nội mạc-cơ tử cung sau sinh, nạo phá thai nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn phụ khoa sau mổ.*
- *Nhiễm khuẩn huyết.*

✓ **Dự phòng nhiễm trùng tại chỗ phẫu thuật ở người lớn trong phẫu thuật đại trực tràng theo chương trình mổ phiên[1].**

INVANZ có hoạt tính chống được hầu hết các chủng của những vi khuẩn sau đây cả *in vitro* và trong nhiễm khuẩn lâm sàng (xem CHỈ ĐỊNH)

VI KHUẨN GRAM ÂM ƯA KHÍ VÀ KỴ KHÍ KHÔNG BẮT BUỘC	VI KHUẨN KỴ KHÍ	VI KHUẨN GRAM DƯƠNG ƯA KHÍ VÀ KỴ KHÍ KHÔNG BẮT BUỘC
• *Escheria coli* • *Haemophilus influenzae* (bao gồm chủng tiết β-lactamase) • *Klebsiella pneumoniae* • *Moraxella catarrhalis* • *Proteus mirabilis*	• *Bacteroides Fragilis* và các loài khác trong nhóm *B.fragilis* • Loài *Clostridium* (trừ C.*difficile*) • Loài *Eubacterium* • Loài *Peptostreptococcus* • *Porphyromonas asaccharolytica* • Loài *Prevotella*	• *Staphylococcus aureus* - tụ cầu vàng (bao gồm chủng tiết penicillinase) • *Streptococcus agalactiae* • *Streptococcus pneumoniae* • *Streptococcus pyogenes* Chú thích: Tụ cầu kháng methicillin kháng INVANZ. Nhiều chủng *Enterococcus Faecalis* và hầu hết chủng *Enterococcus faecium* cũng kháng INVANZ.

** Các vi khuẩn khác xem thông tin kê toa chi tiết*

Bản quyền © 2020 Merck Sharp & Dohme Corp., công ty con của Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. All Rights Reserved
Số giấy xác nhận thông tin thuốc của Cục Quản Lý Dược - Bộ Y Tế: 152/2021/XNTT/QLD, ngày cấp 2/6/2021
Xem thông tin sản phẩm ở trang 2
Code: VN-CAR-00358 07102022

MSD
INVENTING FOR LIFE

CẬP NHẬT CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ VIÊM PHỔI DO NẤM

VŨ VĂN GIÁP(*)

TÓM TẮT:

Nấm có thể sống quần cư tại các vị trí trên cơ thể mà không gây bệnh tuy nhiên có thể là tác nhân bệnh thực sự, gây ra những bệnh cảnh lâm sàng khác nhau. [3]. Viêm phổi do nấm là một quá trình nhiễm trùng ở phổi do một hoặc nhiều loại nấm cơ hội hoặc đặc hữu gây ra.

Căn nguyên gây viêm phổi do nấm:

Vi nấm gây bệnh đặc hữu (Histoplasma capsulatum, Cryptococcus neoformans,…) gây nhiễm trùng ở vật chủ khỏe mạnh và người bị suy giảm miễn dịch.

Vi nấm gây bệnh cơ hội (Candida, Aspergillus,…) có thể gây viêm phổi cho những bệnh nhân có suy giảm miễn dịch bẩm sinh hoặc mắc phải, làm suy yếu hệ thống phòng thủ miễn dịch của con người.

Chẩn đoán viêm phổi do nấm:

Chẩn đoán viêm phổi do nấm rất khó trên lâm sàng và thường được thực hiện trên cơ sở loại trừ các căn nguyên nhiễm trùng khác. Cần phối hợp bệnh cảnh lâm sàng, yếu tố nguy cơ, chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm vi sinh, PCR, huyết thanh,..

Điều trị viêm phổi do nấm:

Nguyên tắc điều trị cần (1) phục hồi tình trạng suy giảm miễn dịch của bệnh nhân (dùng thuốc kích bạch cầu đối với những bệnh nhân có giảm bạch cầu ở bệnh nhân sau hóa trị và ghép tủy xương; (2) dừng hoặc giảm các loại thuốc ức chế miễn dịch và corticoid; (3) loại bỏ các catheter, ống dẫn lưu, ống thông bị nhiễm trùng hoặc có nhiều khuẩn lạc ở bệnh nhân nhiễm nấm Candida; (4) dùng thuốc kháng nấm điều trị viêm phổi do nấm (tuỳ theo căn nguyên).

UPDATE ON DIAGNOSIS AND MANAGEMENT FUNGAL PNEUMONIA

A.PROF VU VAN GIAP – RESPIRATORY CENTER – BACH MAI HOSPITAL

Overview:

Fungi may colonize body sites without causing disease or they can be a true pathogen, generating a broad variety of clinical conditions. Fungal pneumonia is an infectious process in the lungs caused by one or more opportunistic or endemic fungi.

Etiology:

Endemic fungal organisms (Histoplasma capsulatum, Cryptococcus neoformans,…) cause infection in healthy hosts and immunocompromised individuals.

Opportunistic fungal pathogens (Candida, Aspergillus) can cause pneumonia in congential or accquired immunosuppressed patients, weakening the human immune defense system.

Diagnosis:

Diagnosis of fungal pneumonias is challenging clinical practice and usually based on exclusion of other infectious etiologies. It requires a combination of clinical, risk factors, imaging patterns, microbiological tests, PCR, …

Management:

Principle of treatments include (1) restoring immunocompromised state of the hosts (administration of G-CSF for patients with chemotherapy or bone marrow transplantation related leukopenia; (2) withdrawing or reducing immunosuppressive medications and corticosteroids; (3) removing of catheters, drains, infectious or colonized catheters in Candidiasis cases; (4) selecting antifungal agents relied on the particular pathogen that is isolated or this is clinically suspected.

(*) *PGS TS BS . PGĐ Trung tâm Hô hấp- Bệnh viện Bạch Mai*

ĐẶC ĐIỂM VIÊM PHỔI HẬU SỞI Ở TRẺ EM TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 2

LÊ THỊ NGỌC*, PHẠM THỊ MINH HỒNG**

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: *Mặc dù đã có thuốc chủng ngừa sởi nhưng số ca mắc sởi vẫn gia tăng trên toàn thế giới kể từ năm 2018 đến nay. Virus sởi đã gây ra tình trạng ức chế miễn dịch của cơ thể nên viêm phổi hậu sởi rất thường gặp và là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong liên quan đến bệnh sởi.*

Mục tiêu nghiên cứu*: Xác định đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị viêm phổi hậu sởi ở trẻ em.*

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: *Mô tả loạt ca các bệnh nhi dưới 16 tuổi được chẩn đoán viêm phổi hậu sởi tại bệnh viện Nhi Đồng 2 trong thời gian từ 01/01/2018 đến 01/06/2020.*

Kết quả*: Trong 110 bệnh nhi viêm phổi hậu sởi có 29,1% trẻ dưới 9 tháng, 34,6% trẻ từ 9 đến 12 tháng, 36,3% trẻ từ 12 đến 60 tháng với tỷ lệ nam/nữ là 2,1/1. Có 72,8% các ca viêm phổi xảy ra trong vòng 4 tuần sau mắc sởi. Chỉ có 14,1% trẻ được chủng ngừa sởi. Bệnh đi kèm thường gặp nhất là suy dinh dưỡng (17,3%), kế đến là tiêu chảy (7,3%), nhiễm trùng da (2,7%) và nhiễm trùng tiểu (1,8%). Triệu chứng lâm sàng gồm ho (100%), ran ẩm/nổ (95,5%), thở nhanh (85,5%), rút lõm lồng ngực (81,8%), sốt cao (67,3%), khò khè (67,3%), co kéo cơ hô hấp phụ (20%). Có 37,2% bệnh nhi bị suy hô hấp. Vi khuẩn thường gặp nhất trong cấy đàm là S. pneumoniae (16,67%), H. influenzae (16,67%), A. baumannii (13,33%), K. pneumoniae (10%), E. coli (10%) và S. aureus (10%). Loại kháng sinh sử dụng nhiều nhất là Ceftriaxone (41,8%) và Cefepime (34,5%). Thời gian điều trị trung bình là 14,9 ngày. Không có tử vong.*

Kết luận*: Viêm phổi hậu sởi gặp chủ yếu ở trẻ từ 9 tháng trở lên. Cần đẩy mạnh hơn nữa chương trình tiêm phòng sởi cho trẻ em.*

Từ khóa*: Viêm phổi hậu sởi, trẻ em*

* Tác giả liên lạc Lê Thị Ngọc, ĐT: 0979522271, Email: lengoc27021993@gmail.com
** Bộ môn Nhi, Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh

CHARACTERISTICS OF POST-MEASLES PNEUMONIA IN CHILDREN AT CHILDREN'S HOSPITAL No2

LE THI NGOC, PHAM THI MINH HONG

ABSTRACT

Background: *Although a measles vaccine is available, the number of measles cases has increased worldwide since 2018. Measles virus causes immunosuppression of the body, so post-measles pneumonia is very common and is the leading cause of death related to measles.*

Objectives: *To determine the epidemiological, clinical, paraclinical and treatment characteristics of post-measles pneumonia in children at the Children's hospital No2.*

Materials and methods*: In this case-series study, all patients aged 16 years and younger with post-measles pneumonia at the Children's hospital No2 from January 1, 2018 to June 1, 2020 were described.*

Results: *Among 110 children diagnosed post-measles pneumonia, there were 29.1% of children aged under 9 months, 34.6% aged 9-12 months, 36.3% aged 12-60 months with the male/female ratio was 2.1/1. There were 72.8% of pneumonia cases occurred within 4 weeks of getting measles. The most common comorbidities were malnutrition (17.3%), followed by diarrhea (7.3%), skin infection (2.7%) and urinary*

tract infection (1.8%). Clinical symptoms included cough (100%), fine crackles (95.5%), fast breathing (85.5%), chest indrawing (81.8%), high fever (67.3%), wheezing (67,3%), and use of accessory muscles (20%). There were 37.2% of children suffering from respiratory failure. The most common types of bacteria isolated from the nasotrachea aspiration were S. pneumoniae (16.7%), H. influenzae (16,7%), A. baumannii (13,3%), K. pneumoniae (10%), E. coli (10%), and S. aureus (10%). Antibiotics used the most were Ceftriaxone (41.8%) and Cefepime (34.5%). The average duration of treatment was 14.9 days. There was no death.

Conclusions: *Post-measles pneumonia occurs mainly in children aged 9 months and older. There is a need to further strengthen the measles vaccination program for children.*

Key words: *post-measles pneumonia, children*

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gadroen Kartini, Dodd Caitlin N, Masclee Gwen MC, *et al.* (2018). Impact and longevity of measles-associated immune suppression: a matched cohort study using data from the THIN general practice database in the UK. *BMJ open*, 8(11): 214-65.
2. Ben-Chetrit E, Oster Y, Jarjou'i A, Megged O, *et al*. (2020). Measles-related hospitalizations and associated complications in Jerusalem, 2018-2019. *Clin Microbiol Infect*, 26(5):637.
3. Nguyễn Ngọc Tuyền (2010). *Đặc điểm viêm phổi trên bệnh nhi phát ban dạng sởi tại bệnh viện nhi đồng 2.* Luận văn Thạc sĩ Y học, Chuyên ngành Nhi, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
4. Vries R. D, McQuaid S, van Amerongen G (2012). Measles immune suppression: lessons from the macaque model. *PLoS Pathog*, 8(8): 274-82.
5. Gadroen Kartini, Dodd Caitlin N, Masclee Gwen MC, et al. (2018). Impact and longevity of measles-associated immune suppression: a matched cohort study using data from the THIN general practice database in the UK. *BMJ open*, 8(11): 214-65.
6. Gremillion D. H, Crawford G. E. (1981). Measles pneumonia in young adults. An analysis of 106 cases. *Am J Med*, 71(4): 539-42.
7. Huỳnh Văn Tường, Phan Hữu Nguyệt Diễm, Trần Anh Tuấn (2012). Đặc điểm lâm sàng và vi sinh của viêm phổi cộng đồng ở trẻ em từ 2 tháng đến 5 tuổi. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 1(16): 76-80.
8. Beckford AP, Kaschula RO, Stephen C (1985). Factors associated with fatal cases of measles. A retrospective autopsy study. *S Afr Med J*., 68(12): 858.
9. James Cherry (2017). Measles. In: Feigin and Cherry. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 8th, p.1763, Elsevier, Philadelphia.
10. Mina MJ, Metcalf CJ, de Swart RL, Osterhaus AD, Grenfell BT (2015). Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. *Science*, 348 (6235): 694. Epub 2015 May 7.

TÓM TẮT: PHÁT HIỆN ĐỒNG NHIỄM VI KHUẨN Ở TRẺ VIÊM PHỔI NẶNG BẰNG REAL-TIME PCR

TRẦN QUANG KHẢI (*)

Trước đây, vi rút là nguyên nhân phổ biến nhất gây viêm phổi mắc phải tại cộng đồng ở trẻ em. Hiện nay, đồng nhiễm vi khuẩn đang là vấn đề được quan tâm nhiều vì tác động của nó đến định hướng điều trị cho các bác sĩ lâm sàng. Real-time PCR là một xét nghiệm hiện đại giúp phát hiện nhiều tác nhân mới, đặc biệt tình trạng đồng nhiễm vi sinh vật. Kỹ thuật Real-time PCR được sử dụng cho nghiên cứu này nhằm xác định 70 tác nhân gây viêm phổi nặng. Kết quả phân tích mẫu bệnh phẩm dịch khí quản hút qua ngã mũi NTA (nasotracheal aspiration) từ 239 trẻ bị viêm phổi nặng mắc phải tại cộng đồng ghi nhận, tỷ lệ phát hiện tác nhân qua Real-time PCR rất cao (93,6%). Đa số trẻ có tình trạng đồng nhiễm vi sinh vật (85,0%), trong đó, đồng nhiễm vi rút-vi khuẩn chiếm tỷ lệ cao nhất (67,5%), kế đến đồng nhiễm vi khuẩn-vi khuẩn (16,2%), đồng nhiễm vi rút-vi rút (1,3%). Ba tác nhân vi khuẩn chính được phát hiện bằng Real-time PCR là *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* non-type b và *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA). Như vậy, điều trị sống còn đối với viêm phổi nặng là kháng sinh; lựa chọn kháng sinh trong điều trị viêm phổi nặng mắc phải tại cộng đồng nên tập trung vào các vi khuẩn này.

Abstract: DETECTING BACTERIOLOGICAL CO-INFECTION IN CHILDREN WITH SEVERE PNEUMONIA BY REAL-TIME PCR

TRAN QUANG KHAI

Viruses have historically been the most common cause of community-acquired pneumonia in children. Currently, bacterial co-infection is a matter of great concern because of its impact on treatment orientation for clinicians. Real-time PCR is a modern test that helps to detect many new agents, especially microbial co-infection. Real-time PCR technique was used for this study to identify 70 pathogens causing severe pneumonia. The analysis results of nasotracheal aspiration (NTA) samples from 239 children with severe community-acquired pneumonia showed that the detection rate of the agent through Real-time PCR was very high (93.6%). The majority of patients had microbial co-infection (85.0%), in which, virus-bacterial co-infection accounted for the highest rate (67.5%), followed by bacterial-bacterial co-infection (16.2%), virus-virus co-infection (1.3%). The three main bacterial agents detected by Real-time PCR were

Streptococcus pneumoniae, *Haemophilus influenzae* non-type b and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). Thus, the survival treatment for severe pneumonia is antibiotics; antibiotic treatment for severe community-acquired pneumonia should focus on these bacteria.

(*) Học vị: Tiến sĩ bác sĩ, nơi công tác: trường Đại học Y Dược Cần Thơ, email: tqkhai@ctump.edu.vn, điện thoại: 0948 99 55 38

Tài liệu tham khảo:

1. McAllister DA, Liu L, Shi T, et al. Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: a systematic analysis. *The Lancet Global health.* 2019;7(1):e47-e57.
2. Marcelo CS, Paulo JCM, Renato TS. Pneumonia in children. In: Wilmott RW, ed. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children.* 9th ed. Philadelphia: PA: Elsevier; 2018:1597-1644.
3. Nolan VG, Arnold SR, Bramley AM, et al. Etiology and Impact of Coinfections in Children Hospitalized With Community-Acquired Pneumonia. *The Journal of infectious diseases.* 2018;218(2):179-188.
4. WHO. *Pocket book of Hospital care for children - Guidelines for the Management of common childhood illnesses.* 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2013.
5. Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax.* 2011;66 Suppl 2:ii1-23.
6. Phạm Hùng Vân. Đờm, dịch hút đờm qua mũi, dịch hút rửa phế quản qua nội soi và cấy đờm, bệnh phẩm chứa đờm. In: *Kỹ thuật xét nghiệm vi sinh lâm sàng.* Hà Nội, Việt Nam: Bộ Y tế, Nhà xuất bản Y học; 2006:67-77.
7. Murdoch DR, Morpeth SC, Hammitt LL, et al. Microscopic Analysis and Quality Assessment of Induced Sputum From Children With Pneumonia in the PERCH Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2017;64(suppl_3):S271-s279.

8. Chi H, Huang YC, Liu CC, et al. Characteristics and etiology of hospitalized pediatric community-acquired pneumonia in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association.* 2020;119(10):1490-1499.

9. Bénet T, Picot VS, Awasthi S, et al. Severity of Pneumonia in Under 5-Year-Old Children from Developing Countries: A Multicenter, Prospective, Observational Study. *The American journal of tropical medicine and hygiene.* 2017;97(1):68-76.

10. The Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *Lancet (London, England).* 2019;394(10200):757-779.

11. Jonnalagadda S, Rodríguez O, Estrella B, Sabin LL, Sempértegui F, Hamer DH. Etiology of severe pneumonia in Ecuadorian children. *PloS one.* 2017;12(2):e0171687.

12. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *The New England journal of medicine.* 2015;372(9):835-845.

13. le Roux DM, Zar HJ. Community-acquired pneumonia in children - a changing spectrum of disease. *Pediatric radiology.* 2017;47(11):1392-1398.

14. Oumei H, Xuefeng W, Jianping L, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 1500 hospitalized children. *Journal of medical virology.* 2018;90(3):421-428.

15. Nathan AM, Teh CSJ, Jabar KA, et al. Bacterial pneumonia and its associated factors in children from a developing country: A prospective cohort study. *PloS one.* 2020;15(2):e0228056. doi: 0228010.0221371/journal.pone.0228056.

16. Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, et al. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15. *The Lancet Global health.* 2018;6(7):e744-e757.

17. Bénet T, Sánchez Picot V, Messaoudi M, et al. Microorganisms Associated With Pneumonia in Children <5 Years of Age in Developing and Emerging Countries: The GABRIEL Pneumonia Multicenter, Prospective, Case-Control Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2017;65(4):604-612.

18. Marangu D, Zar HJ. Childhood pneumonia in low-and-middle-income countries: An update. *Paediatric respiratory reviews.* 2019;32:3-9.

VIÊM PHỔI HOẠI TỬ VÀ TÌNH TRẠNG ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH

PHAN HỮU NGUYỆT DIỄM(*)

Viêm phổi hoại tử là một biến chứng nặng của viêm phổi. Đặc trưng bởi hình thành nhiều ổ hoại tử hình bóng khí đơn thuần hay kèm mức khí dịch đường kính ≤ 2 cm trong nhu mô phổi. Chiếm tỷ lệ 0,8-7% tổng số trường hợp viêm phổi cộng đồng và lên đến 20% ở những trẻ viêm phổi kèm viêm mủ màng phổi. Phế cầu và tụ cầu là hai tác nhân gây bệnh phổ biến nhất.

Trong khi tỷ lệ mắc bệnh viêm phổi ở trẻ em nhập viện đã giảm ở các quốc gia đã đưa vào sử dụng vắc xin liên hợp phế cầu (PCV), tỷ lệ bệnh viêm phổi có biến chứng tăng lên trong hai thập kỷ qua. Các lý do cho sự thay đổi dịch tễ học này rất phức tạp, có thể do: khả năng chẩn đoán được nâng cao; thay đổi thói quen kê đơn kháng sinh và độc lực vi trùng .

Hầu hết các týp huyết thanh phế cầu liên quan đến viêm phổi hoại tử không bao gồm trong PCV 7, đặc biệt là các týp huyết thanh 3, 5, 7F và 19A. Trong số này, các týp huyết thanh 3 và 19A có liên quan chặt chẽ nhất với viêm phổi hoại tử . Serotype 3 có bao nang rất dày, chống lại quá trình thực bào, gây ra phản ứng viêm rõ rệt, bao gồm thâm nhiễm bạch cầu kèm theo hoại tử nung mủ . Ngược lại, các chủng huyết thanh 19A có khả năng xâm lấn nhiều hơn, có thể có lợi thế phát triển hơn các týp huyết thanh phế cầu khác ở những vị trí bình thường vô trùng và thường kháng nhiều loại kháng sinh

Các nghiên cứu gần đây cho thấy tụ cầu với yếu tố độc lực Panton-Valentine leukocidin (PVL) gây bệnh nặng ở trẻ em khỏe mạnh và người lớn . Trong nhiều trường hợp, tụ cầu sản xuất PVL cũng là các dòng tụ cầu kháng Methicillin (MRSA). PVL là một ngoại độc tố tạo lỗ (pore -performing), kích hoạt và sau đó phá hủy các tế bào miễn dịch, bạch cầu trung tính, phóng các chất gây hại vào các mô xung quanh. Các yếu tố liên quan đến tử vong là ho ra máu, phát ban trong vòng 24 giờ sau khi nhập viện và giảm bạch cầu máu ngoại vi <3000 / mm3.

NECROTIZING PNEUMONIA AND ANTIBIOTIC RESISTANCE

PHAN HUU NGUYET DIEM

Necrotizing pneumonia is a serious complication of pneumonia. Characterized by the formation of multiple foci of gaseous necrosis alone or with a gas-fluid level ≤ 2 cm in diameter in the lung parenchyma. It accounts for 0.8-7% of total community-acquired pneumonia cases and up to 20% in VP children with empyema. Pneumococcus and staphylococcus are the two most common pathogens.

While the incidence of pnemonia in hospitalized children has decreased in countries that have introduced the pneumococcal conjugate vaccine (PCV), the rate of complicated pneumonia has increased over the past two decades. The reasons for this epidemiological change are complex, possibly due to: enhanced diagnostic capacity; changing antibiotic prescribing habits and virulence of bacteria

Most of the pneumococcal serotypes associated with necrotizing pneumonia are not included in PCV 7, especially serotypes 3, 5, 7F, and 19A. Of these, serotypes 3 and 19A are most closely associated with necrotizing pneumonia. Serotype 3 has a very thick capsule, resists phagocytosis, and causes a marked inflammatory response, including leukocyte infiltration with pyogenic necrosis. In contrast, 19A serotypes are more invasive, may have an advantage over other pneumococcal serotypes in normally sterile sites and are often resistant to many antibiotics.

Recent studies have shown that staphylococci with virulence factor Panton-Valentine leukocidin (PVL) cause severe illness in healthy children and adults. In many cases, the staphylococci that produce PVL are also strains of methicillin-resistant staphylococcus (MRSA). PVL is a pore-performing exotoxin that activates and then destroys immune cells, neutrophils, and releases harmful substances into surrounding tissues. Factors associated with mortality were hemoptysis, rash within 24 h of admission, and peripheral leukopenia <3000/mm3.

(*)GV CAO CẤP - BỘ MÔN NHI ĐHYD TP HCM

NHIỄM KHUẨN DO ACINETOBACTER VÀ SỰ ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH

PHÙNG NGUYỄN THẾ NGUYÊN (*)

Acinetobacter là một trong những tác nhân hàng đầu gây nhiễm khuẩn bệnh viện hiện nay. Vi khuẩn này có thể gây nhiễm khuẩn đường hô hấp, đường tiêu hóa, viêm màng não, nhiễm khuẩn huyết và vết mổ; trong đó hai nhiễm trùng nặng nề và thường gặp nhất là viêm phổi liên quan thở máy và nhiễm khuẩn huyết ở những bệnh nhân trong các đơn vị chăm sóc tích cực. Trong chi *Acinetobacter* thì *Acinetobacter baumannii* thường gây nhiễm trùng bệnh viện. Một trong những đặc điểm nổi trội của *Acinetobacter baumanii* đó là tính kháng thuốc nhanh. Hội các bệnh truyền nhiễm Hoa Kì báo động *Acinetobacter* là một trong 6 mầm bệnh "ESKAPE" gia tăng tính kháng thuốc từ năm 2009. Tổ chức y tế thế giới xếp loại *Acinetobacter baumanii* kháng carbapenem là ưu tiên hàng đầu trong số 12 họ vi khuẩn nguy hiểm nhất, làm tăng gánh nặng lên nền y tế toàn cầu.

Theo trung tâm kiểm soát và phòng ngừa bệnh tật Hoa Kì có 8.500 ca nhiễm *Acinetobacter baumannii* kháng carbapenem năm 2017 ở Hoa Kì. *Acinetobacter* là một trong 3 tác nhân hàng đầu viêm phổi liên quan thở máy ở nhiều quốc gia châu Á. Tại Việt Nam một số nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ kháng carbapenem 80-90%. Có nghiên cứu cho thấy tỉ lệ kháng carbapenem 100%.

Trong chẩn đoán ngoài phương pháp cấy định danh thông thường chúng ta còn xét nghiệm gen và chẩn đoán bằng sinh học phân tử, các gen thường gặp của chủng *Acinetobacter baumannii* kháng carbapenem là ^{bla}OXA-23, ^{bla}OXA-51 và ^{bla}OXA-58.

Đối với nhiễm khuẩn nặng do *Acinetobacter*, đặc biệt viêm phổi bệnh viện và nhiễm trùng huyết, việc phối hợp kháng sinh giúp làm tăng tác dụng hiệp động và giảm kháng thuốc của vi khuẩn. Trước đây carbapenem có hiệu quả trong điều trị, tuy nhiên tỉ lệ kháng ngày càng gia tăng. Colistin được xem là lựa chọn cuối cùng, tuy nhiên gần đây nhiều nghiên cứu cho thấy ampicillin-sulbactam liều cao mang lại hiệu quả điều trị, cải thiện tỉ lệ tử vong hơn so với phác đồ có colistin; đồng thời giảm được tác dụng phụ độc thận. Tuy nhiên, *Acinetobacter* không ngừng thay đổi cơ chế đề kháng kháng sinh, do đó việc nghiên cứu để tạo ra những kháng sinh mới là cần thiết.

ACINETOBACTER INFECTION AND ANTIMICROBIAL RESISTANCE

A/PROFESSOR PHUNG NGUYEN THE NGUYEN

Acinetobacter is one of the leading pathogens causing hospital-acquired infections nowadays. This can cause infections of the respiratory tract, gastrointestinal tract, meningitis, bacteremia and surgical site; of which the two most severe and frequent infections were ventilator-associated pneumonia and sepsis in critically ill patients. Among *Acinetobacter species*, *Acinetobacter baumannii* is the most important member associated with hospital-acquired infections. A key aspect of *A. baumannii* physiology is the propensity to develop rapid resistance. The Infectious Diseases Society of America declared that *Acinetobacter baumannii* is one of the most serious ESKAPE organisms that have increased drug resistance since 2009. The World Health Organization ranked carbapenem-resistant *Acinetobacter baumanii* as a top priority among the 12 most dangerous families of bacteria, increasing the burden on global health.

According to the Centers for Disease Control and Prevention, there were 8,500 carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in 2017 in the United States. *Acinetobacter* is one of the top 3 causative agents of ventilator-associated pneumonia in many Asian countries. In Vietnam, some studies shown that carbapenem resistance rates of 80-90%. There are studies showing 100% carbapenem resistance rate.

Aside from culture is a routine test, molecular tests is also used for diagnosis. Most common genes of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* strain ^{bla}OXA-23, ^{bla}OXA-51 và ^{bla}OXA-58.

For severe infections caused by *Acinetobacter*, especially nosocomial pneumonia and sepsis, the combination of antibiotics helps to increase the synergistic effect and reduce the resistance of bacteria. In the past, carbapenems were effective in treatment, but the prevalence of resistance is increasing. Colistin is considered as a last resort, but recently many studies have shown that high-dose ampicillin-sulbactam is more effective in treatment, improving mortality than colistin-based regimens; and reduce nephrotoxic side effects. However, *Acinetobacter* is constantly innovating the mechanism of antibiotic resistance, so research to create novel antibiotics is necessary.

Tài liệu tham khảo:

1. Nguyễn Hà Châm, Phùng Nguyễn Thế Nguyên, Ngô Ngọc Quang Minh, Trần Diệp Tuấn, (2020), "Nhiễm khuẩn bệnh viện tại khoa hồi sức tích cực-chống độc nhi", Y học thành phố Hồ Chí Minh, 24 (2), pp. 26-31.
2. Lê Thị Ánh Phúc Nhi, Nguyễn Thanh Bảo, (2017) , "tình hình kháng kháng sinh *Acinetobacter baumannii* tại bệnh viện đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh", Y học thành phố Hồ Chí Minh, 21 (2), pp. 37-41
3. De Oliveira D M P, Forde B M, (2020), "Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens", 33 (3), pp.
4. IDSA 2022 guideline, https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance-2.0
5. Munoz-Price L S, Weinstein R A, (2008), "Acinetobacter infection", *N Engl J Med*, 358 (12), pp. 1271-1281.
6. Liu J, Shu Y, Zhu F, Feng B, et al, (2021), "Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review and network meta-analysis", *J Glob Antimicrob Resist*, 24 pp. 136-147.
7. (2021), Pediatric Ventilator-Associated Event (PedVAE) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) & National Healthcare Safety Network (NHSN), pp.
8. 1. Shi J, Sun T, Cui Y, Wang C, et al, (2020), "Multidrug resistant and extensively drug resistant *Acinetobacter baumannii* hospital infection associated with high mortality: a retrospective study in the pediatric intensive care unit", 20 (1), pp. 597.

(*) PGS TS . Giảng viên BM Nhi ĐHYD TPHCM

IMEXPHARM
Sự cam kết ngay từ đầu

TÀI LIỆU THÔNG TIN THUỐC

Hiệu quả trong điều trị

NHIỄM KHUẨN TAI MŨI HỌNG & HÔ HẤP

do vi khuẩn nhạy cảm

Claminat®

Amoxicillin | acid Clavulanic

Số Giấy xác nhận nội dung thông tin thuốc của Bộ Y tế: 0068/2018/XNTT/QLD, ngày 27 tháng 03 năm 2018.

IMEXPHARM

Sự cam kết ngay từ đầu

TÀI LIỆU THÔNG TIN THUỐC

ĐIỀU TRỊ NHIỄM KHUẨN do vi khuẩn nhạy cảm

BACTAMOX®

Amoxicillin | Sulbactam

Số Giấy xác nhận nội dung thông tin thuốc của Bộ Y Tế: 306/2020/XNTT / QLD, ngày 22 tháng 09 năm 2020.

TÓM TẮT : ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH CỦA PHẾ CẦU

TRỊNH HỒNG NHIÊN*

Streptococcus pneumonia hay phế cầu, là nguyên nhân phổ biến nhất của các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp, mắc phải ở cộng đồng. Đây còn là nguyên nhân thường xuyên gây ra bệnh viêm màng não, nhiễm khuẩn huyết, viêm tai. Vào đầu những năm 1990, các báo cáo đầu tiên về S. pneumoniae không nhạy cảm với penicillin (PNSP) bắt đầu xuất hiện ở Hoa Kỳ. Trong những thập kỷ qua, các báo cáo về sự gia tăng khả năng đề kháng của S. pneumoniae đối với penicilin và cephalosporin vẫn tiếp tục

S. pneumoniae kháng penicilin được xác định theo nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của penicilin. Sự đề kháng của S. pneumoniae đối với β-lactam là do đột biến gen dẫn đến sự thay đổi ở ba hoặc bốn trong số năm protein liên kết với penicilin trọng lượng phân tử cao (PBP). S. pneumoniae đề kháng với macrolide thông qua hai cơ chế: dòng chảy thuốc hoạt động (kiểu hình M) hoặc biến đổi ribosome (kiểu hình MLSβ). Trong khi sự đề kháng của S. pneumoniae đối với fluoroquinolones chủ yếu là kết quả của đột biến gen parC và gyrA.

ABSTRACT : ANTIBIOTICS RESISTANCE OF PNEUMOCOCCUS

TRINH HONG NHIEN

Streptococcus pneumonia, the most common cause of respiratory infections, is acquired in the community. It is also a frequent cause of meningitis, bacteremia, otitis media. In the early 1990s, the first reports of penicillin-insensitive S. pneumoniae (PNSP) began to appear in the United States. Over the past decades, reports of increasing resistance of S. pneumoniae to penicillins and cephalosporins have continued.

Penicillin-resistant S. pneumoniae was determined by the minimum inhibitory concentration (MIC) of the penicillin. S. pneumoniae's resistance to β-lactams is caused by a genetic mutation that results in changes in three or four of the five high-molecular-weight penicillin-binding proteins (PBPs). S. pneumoniae is resistant to macrolides through two mechanisms: active drug efflux (M phenotype) or ribosomal variation (MLSβ phenotype). While the resistance of S. pneumoniae to fluoroquinolones is mainly the result of mutations in the parC and gyrA genes.

(*) Thạc sĩ, bệnh viện Nhi Đồng Thành Phố, nhienpedic@gmail.com. 0944414094.

Tài liệu tham khảo :

1. Regine Cherazard. Antimicrobial Resistant Streptococcus pneumoniae: Prevalence, Mechanisms, and Clinical Implications Am J Ther . 2017 May;24(3):e361-e369.
2. Martha von Specht. Resistance to β-lactams in *Streptococcus pneumonia.* Revista Argentina deMicrobiología 53 (2021) 266---271.
3. R.R.Reinert. The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumonia.* Clinical Microbiology and Infection. Volume 15, Supplement 3, April 2009, Pages 7-11.
4. Mattias Larsson. Multi-drug resistance in *Streptococcus pneumoniae* among children in rural Vietnam more than doubled from 1999 to 2014. Pediatric Pulmonology. Volume110, Issue6. June 2021. 1916-1923