

NỒNG ĐỘ ỨC CHẾ TỐI THIỂU (MIC₉₀) CỦA MEROPENEM, IMIPENEM VÀ VANCOMYCIN TRÊN VI KHUẨN GÂY VIÊM PHỔI TẠI BV CHỢ RẼY.

Trần văn Ngọc(*)

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT:

MIC: minimal inhibited concentration

A.B: acinetobacter baumannii

P.A: Pseudomonas aeruginosa

PCT: Procalcitonin

CRP: C reactive Proteine

TM - tĩnh mạch

NKQ: Nội khí quản

BN: bệnh nhân

MRSA: methicillin resistant S.aureus

VPBV: Viêm phổi bệnh viện

VPTM: Viêm phổi kết hợp thở máy

VPCSYT: viêm phổi liên quan đến chăm sóc y tế

BN: bệnh nhân

Tóm tắt: Xác định Nồng độ ức chế tối thiểu MIC₉₀ của meropenem, imipenem và vancomycin trên vi khuẩn gây viêm phổi tại bệnh viện Chợ Rẫy

Đại cương: đề kháng kháng sinh trong viêm phổi, đặc biệt viêm phổi bệnh viện và viêm phổi thở máy đang gia tăng nhanh chóng làm tăng tỉ lệ tử vong và thời gian nằm viện cũng như tăng giá thành điều trị. Xác định MIC có vai trò quan trọng trong đánh giá sự nhạy cảm kháng sinh của các tác nhân này cũng như tiên đoán hiệu quả của kháng sinh được sử dụng trên lâm sàng.

Mục tiêu nghiên cứu:

- Xác định MIC₉₀ của meropenem và imipenem trên *A.baumannii*, *K.pneumoniae* và *P.aeruginosa*.
- Xác định MIC₉₀ của vancomycin và teicoplanin trên MRSA gây VPBV và VPTM
- Xác định tỉ lệ đề kháng của A.B, P.A và MRSA gây VPBV và VPTM tại BV Chợ rẫy

Phương pháp nghiên cứu: đo MIC₉₀ bằng que E test trên 200 chủng vi khuẩn của những bệnh nhân VPBV và VPTM (mỗi tác nhân 50 chủng A.B, P.A và K.P và MRSA) tại BV Chợ rẫy. Điểm cắt MIC₉₀ của CLSI 2013 dùng để tham chiếu

Kết quả nghiên cứu: *Acinetobacter baumannii* đề kháng cao nhất với imipenem (100%) và meropenem(98%). *Pseudomonas aeruginosa* cũng có tỉ lệ đề kháng cao với hai kháng sinh trên (imipenem 72 % và meropenem 74%). Có sự gia tăng đề kháng nhanh chóng imipenem và meropenem, lần lượt 68% và 62% của *K.pneumoniae*. 100% MRSA vẫn còn nhạy cảm với vancomycin và teicoplanin.

Đa số MIC₉₀ của meropenem và imipenem đối với *A.baumannii*, *P.aeruginosa* và *K.pneumoniae* là > 32 mg/l.

MIC₉₀ của MRSA đối với vancomycin ≥ 1 mg/L là 50%, < 1 mg/l là 50%, MIC₉₀ của Teicoplanin ≥ 1 mg/l là 22%, < 1 mg/l là 78%.

Kết luận: Tại bệnh viện Chợ Rẫy, những vi khuẩn gram âm gây viêm phổi bệnh viện và viêm phổi thở máy có tỉ lệ kháng cao với imipenem và meropenem với MIC > 32 mg/l trong đa số trường hợp. Mặc dù còn nhạy cảm 100% với vancomycin và teicoplanin, MIC₉₀ của vancomycin > 1mg/l lên tới 50% trường hợp so với MIC₉₀ của teicoplanin >1mg/l là 22%.

Abstract: Determine the MIC₉₀ of meropenem, imipenem and vancomycin for pathogens causing pneumonia at Choray hospital

Background: Antimicrobial resistance in hospital-acquired pneumonia (HAP) and ventilator-associated pneumonia (VAP) is rising rapidly, with increased morbidity and mortality and higher healthcare costs. Determination of MIC has an important role in evaluating the antibiotic susceptibility of these pathogens as well as predicting antibiotics' clinical efficiency.

Objectives:

- To determine the MIC₉₀ of meropenem and imipenem for *A.baumannii*, *P.aeruginosa* and *K.pneumoniae* causing HAP and VAP
- To determine the MIC₉₀ of vancomycin and teicoplanin for MRSA which caused HAP and VAP
- To determine resistant rates of A.B, P.A, K.P and MRSA causing HAP or VAP in Cho Ray hospital.

Methods: MIC₉₀ by Etest were performed for 200 isolates of HAP or VAP patients (including 50 isolates each of *Acinetobacter baumani*, *Pseudomonas aeruginosa*, *k.pneumoniae* and methicillin resistant *Staphylococcus aureus* - MRSA) at Cho Ray hospital. MIC breakpoints of CLSI 2012 were used.

Results: Most *Acinetobacter baumannii* isolates had high resistant to imipenem (100%) and meropenem (98%). It was the bacteria with the highest antibiotic resistant rates. *Pseudomonas aeruginosa* also had increase resistant rates to imipenem (72%) and meropenem (74%). The rapidly increasing Resistance of *K.pneumoniae* to imipenem 68% and meropenem 62% was recorded in this year. 100% MRSA isolates were susceptible to vancomycin and teicoplanin.

MIC₉₀ of meropenem and imipenem for A.B and P.A was > 32mg/l, two times higher than CLSI 2012 criteria. For MRSA, MIC₉₀ of vancomycin ≥ 1 mg/L was in 50% cases and < 1 mg/l was 50%, MIC₉₀ of Teicoplanin ≥ 1 was 22% and < 1mg/l was 78%.

Conclusions: At Cho Ray hospital, Gram negative bacteria such as *A.baumannii* and *P.aeruginosa* and *K.pneumoniae* causing HAP/VAP had extremely high antibiotic resistant rates to imipenem and meropenem. Although MRSA was still high susceptible to vancomycin and teicoplanin but MIC₉₀ of vancomycin > 1mg/l was in 50% cases and MIC₉₀ teicoplanin > 1mg/l was 22% cases.

Từ khoá: nồng độ ức chế tối thiểu, viêm phổi mắc phải trong bệnh viện, viêm phổi kết hợp thở máy

(*) PGS,TS. Email: tranvannhocdhyd@yahoo.com

I. Đặt vấn đề và mục tiêu nghiên cứu:

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

Đề kháng kháng sinh, đặc biệt viêm phổi bệnh viện ngày càng gia tăng nhanh chóng tại các BV trong cả nước gây khó khăn trong chọn lựa kháng sinh ban đầu do những tác nhân gram âm sinh ESBL, MRSA và những vi khuẩn không lên men.

Hiện nay trên thế giới, để xác định chính xác tình trạng kháng kháng sinh, cần phải xác định nồng độ ức chế tối thiểu của kháng sinh đối với vi khuẩn gây bệnh. Tại VN, vì không có điều kiện nên nhiều trung tâm chưa triển khai kỹ thuật đo MIC của vi khuẩn. Do đó cần thiết tiến hành đo MIC của vi khuẩn vì đó là công cụ chính xác đánh giá tình hình đề kháng và tiên lượng hiệu quả của kháng sinh trên lâm sàng đặc biệt những vi khuẩn đa kháng như *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *K.pneumoniae* sinh ESBL hay carbapenemase và tụ cầu kháng methicillin (MRSA)

Việc xác định MIC cũng giúp tránh dùng kháng sinh có MIC cao nhằm giảm thất bại điều trị và tử vong do dùng kháng sinh không thích hợp.

Đối với nhiễm trùng do tụ cầu kháng methicilline (MRSA), mặc dù tỉ lệ nhạy cảm vẫn là 100%, nhưng trên lâm sàng có tỉ lệ thất bại do dùng vancomycine vì MIC của vancomycin đối với vi khuẩn hiện nay đang gia tăng. Điều này giải thích rõ tại sao vẫn thất bại khi điều trị tụ cầu bằng vancomycin mặc dù test nhạy cảm vẫn còn rất cao.

Mục tiêu nghiên cứu:

- Xác định tỉ lệ đề kháng của VK phân lập trong VPBV, VPTM với các kháng sinh imipenem, meropenem, vancomycin và teicoplanin.

- Xác định MIC₉₀ của các kháng sinh meropenem, imipenem, đối với các vi khuẩn *A.baumannii*, *P.aeruginosa* và *K.pneumoniae* gây viêm phổi bệnh viện, viêm phổi thở máy.

Xác định MIC₉₀ của vancomycin và teicoplanin trên S.aureus kháng methicillin (MRSA) và đề kháng của chúng.

2. Tổng quan tài liệu trong và ngoài nước:

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

Đề kháng kháng sinh ngày càng gia tăng nhanh chóng tại các BV trong cả nước gây khó khăn trong chọn lựa kháng sinh trong bệnh nhiễm trùng, nhất là VPBV và VPTM.

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

Trong một thập niên qua, tốc độ sinh ESBL của các vi khuẩn gram âm tăng rất nhanh chóng và các kháng sinh cephalosporin thế hệ 3, 4, các quinolones. Carbapenem là thuốc chọn lựa điều trị vi khuẩn sinh ESBL nên có hiện tượng các chủng đề kháng carbapenem do kết hợp nhiều cơ chế thay đổi tính thấm màng ngoài vi khuẩn và bơm ngược hay sản xuất carbapenemases (A, B, C, D) trong đó *K. pneumoniae* carbapenemases (KPC) là men có ý nghĩa lâm sàng và dịch tễ học nhất.^[1,10,13,15]

Đề kháng kháng sinh của *S.aureus* kháng methicillin (MRSA) hiện nay từ 70-80% % gây kháng cao với betalactam bao gồm cephalosporin các thế hệ và carbapenem. Mặc dù nhạy cảm của MRSA với vancomycin còn rất cao trên khảo sát qua test nhạy cảm nhưng MIC của *S.aureus* đối với vancomycin gia tăng làm cho điều trị vancomycin trên lâm sàng đạt kết quả không cao và cần thay thế vancomycin bằng kháng sinh khác hiệu quả hơn^[2,5,6,14,16,30]. Tại Việt nam, nghiên cứu trên 100 chủng *S.aureus* năm 2008, Trần thị thanh Nga nhận thấy 100% các chủng *S.aureus* có MIC $\geq 1,5$ mg/l và 51% có MIC ≥ 2 mg/l. Nghiên cứu này chưa đánh giá tương quan giữa MIC cao và kết quả điều trị vancomycin trên lâm sàng^[21]. Tuy nhiên tại VN

chưa có nhiều nghiên cứu đo MIC của các vi khuẩn đối với các kháng sinh sử dụng trong lâm sàng mà chỉ dựa vào test nhạy cảm trên đĩa thạch không được chính xác nhất là những vi khuẩn sinh ESBL hay MRSA.

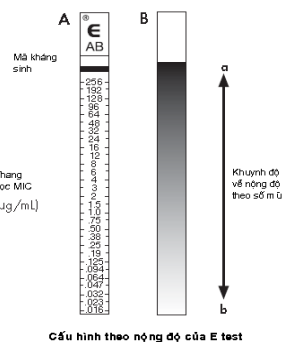
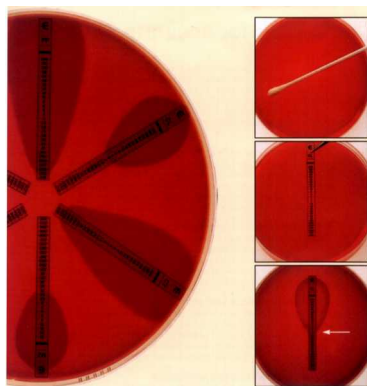
3.Phương pháp nghiên cứu:

3.1. Đối tượng nghiên cứu:

Tất cả BN Viêm phổi BV, VPTM tuổi từ 16 trở lên và đồng ý tham gia nghiên cứu Chúng tôi chọn mỗi nhóm 50 chủng *A.baumannii*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae* và MRSA do kinh phí nghiên cứu giới hạn.

3.2. phương tiện nghiên cứu:

Dụng cụ và các bước tiến hành E test:



Que Etest được sử dụng và bảo quản tại Khoa vi sinh bệnh viện Chợ Rẫy

Quy định được tiến hành 3 bước:

- Cấy vi khuẩn lên đĩa thạch
- Đặt que E test vào đĩa thạch
- Đọc kết quả MIC của VK

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

BN đủ tiêu chuẩn được chọn vào nghiên cứu sẽ được:

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

4. Kết quả nghiên cứu:

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

Tổng số bệnh nhân Viêm phổi bệnh viện và viêm phổi thở máy được đưa vào nghiên cứu là 200 tương ứng với 200 chủng vi khuẩn được phân lập.

Những tác nhân được nghiên cứu là những vi khuẩn hàng đầu gây bệnh với tỉ lệ mắc và kháng thuốc cao như *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *K.pneumoniae* và *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA). Những kháng sinh được làm thử nghiệm MIC₉₀ bao gồm những kháng sinh thường được chỉ định phổi biến tại bệnh viện.

như nhóm carbapenem nhóm hai (imipenem và meropenem) dành cho hai vi khuẩn gram âm không lên men và vancomycin và teicoplanin dành cho MRSA.

1. Kết quả nghiên cứu MIC₉₀ và đề kháng của *Acinetobacter baumannii*

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

1.1.Kết quả MIC₉₀ của các kháng sinh trên chủng *A.baumannii*:

Bảng 1. Kết quả MIC₉₀ của các kháng sinh trên chủng *A.baumannii*

Kháng sinh	MIC ₉₀ > 16 mg/l	MIC ₉₀ > 32mg/l
Meropenem	1 (2%)	49 (98%)
Imipenem	0 (0%)	50(100%)

1.2. Kết quả đề kháng kháng sinh của *A.baumannii*

Bảng 2. Đề kháng kháng sinh của *A.baumannii*

Kháng sinh	Nhạy	Trung gian	Kháng
Imipenem	0 (0%)		50 (100%)
Meropenem	1 (2%)		49 (98%)

2. Kết quả nghiên cứu MIC₉₀ và đề kháng của *Pseudomonas aeruginosa*

50 bệnh nhân viêm phổi bệnh viện và viêm phổi thở máy dương tính với *P.aeruginosa* được thu nhận.

Tuổi trung bình 55,5 ±21,1 (12-86). Bệnh nhân tại Khoa Hô hấp có 18 ca (36%),ICU có 21 ca (42%), và Khoa bệnh Nhiệt Đới có 11 ca (22%).

2.1. Kết quả MIC₉₀ của các kháng sinh trên chủng *P.aeruginosa*:

Bảng 3. Kết quả MIC₉₀ của các kháng sinh trên chủng *P.aeruginosa*:

Kháng sinh	MIC ₉₀ > 16 mg/l	MIC ₉₀ > 32mg/l
Meropenem	13 (26%)	37 (74%)
Imipenem	14 (28%)	36 (72%)

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

Bảng 4. Kết quả đề kháng kháng sinh của *P.aeruginosa*

Kháng sinh	Nhạy	Trung gian	Kháng
Imipenem	12 (24%)	2 (4%)	36 (72%)
Meropenem	13 (26%)		37 (74%)

3. Kết quả nghiên cứu MIC₉₀ và đề kháng của *Klebsiella pneumoniae*:

50 bệnh nhân có mẫu đàm dương tính với *K.pneumoniae* được thu nhận, tuổi trung bình $61,5 \pm 19,3$ (18-93), Khoa Hô hấp 24 ca (48%), ICU 22 (44%), Khoa Bệnh Nhiệt Đới 4 (8%)

3.1. MIC₉₀ của meropenem và imipenem đối với *K.pneumoniae*

Bảng 5. MIC₉₀ của meropenem và imipenem đối với *K.pneumoniae*

MIC ₉₀ (MG/L)	Meropenem n(%)	Imipenem n(%)
≥ 4	19 (38 %)	16 (32 %)
4-12	05 (10 %)	6 (12 %)
>32	26 (52 %)	28 (56 %)
Tổng	50 (100%)	50 (100%)

3.2. Kết quả đề kháng kháng sinh của *K.pneumoniae*

Bảng 6. Kết quả đề kháng meropenem và imipenem của *K.pneumoniae*

Kháng sinh	Nhạy	Kháng
Imipenem	16 (32%)	34 (68%)
Meropenem	19 (38%)	31 (62%)

4. Kết quả MIC₉₀ và đề kháng kháng sinh của *Staphylococcus aureus* kháng methicillin

4.1. Kết quả MIC₉₀ của vancomycin và teicoplanin trên MRSA

50 bệnh nhân có mẫu đàm dương tính với *S.aureus*, tuổi trung bình $59,1 \pm 22,7$ (17-87), gồm Khoa Hô hấp 13 ca (26%), ICU 17 ca (34%), Khoa Bệnh nhiệt đới 9 ca (18%) và khoa khác 11 ca (22%)

Bảng 7. Kết quả MIC₉₀ của các kháng sinh trên chủng *S.aureus* kháng methicillin

MIC ₉₀ (mg/l)	Vancomycin (n/%)	% cộng dồn	Teicoplanin (n/%)	% cộng dồn
< 0,5	1 (2%)	2%	2 (4%)	4%

0,5	17(34%)	36%	22(44%)	48%
0,75	7 (14%)	50%	15(30%)	78%
1	20(40%)	90%	10(20%)	98%
1,5	5 (10%)	100%	1 (2%)	100%
Tổng	50		50	

MIC₉₀ vancomycin ≥ 1 mg/l là 50%, và < 1mg/l là 50%.

MIC₉₀ Teicoplanin ≥ 1 mg/ml là 22%, và < 1 mg/l là 78%

4.2. Kết quả đề kháng vancomycin và teicoplanin của MRSA

Bảng 8. Kết quả đề kháng của S.aureus kháng Methicillin (MRSA)

Kháng sinh	Nhạy	Trung gian	Kháng
Vancomycine	50 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Teicoplanin	50 (100%)	0(0%)	0(0%)

5. Bàn luận:

5.1. Kết quả chung:

Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân VPBV và VPTM do *Acinetobacter baumannii* 65,1 ±19,2 cao hơn các tác nhân khác (*Pseudomonas aeruginosa*: 55,5 ±21,1 K.pneumoniae: 61,5 ±19,3 và MRSA: 59,1 ±22). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p< 0,05).

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

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

Trong nghiên cứu này, 50 bệnh nhân được chẩn đoán VPBV, VPTM do *A.baumannii* được đưa vào nghiên cứu MIC₉₀ của các kháng sinh được sử dụng phổ biến hiện nay, cho thấy tình hình đề kháng rất cao kể cả nhóm carbapenem nhóm 2 như imipenem và meropenem. So với những nghiên cứu tiến hành trên bệnh nhân VPTM do *A.baumannii* trong và ngoài nước, tỉ lệ kháng carbapenem là 60-80% [21,22,23,24,25,26].

Chúng tôi nhận thấy, sự gia tăng đề kháng hiện nay của *A.baumannii* với nhiều kháng sinh phổ rộng như imipenem và meropenem là rất đáng lo ngại, hầu như

không có kháng sinh đơn độc nào có thể sử dụng đạt hiệu quả cao khi nhiễm trùng do tác nhân này vì MIC₉₀ thường > 32 mcg/ml, gấp 2 lần chuẩn CLSI.

Theo chuẩn CLSI 2013, MIC₉₀ của các kháng sinh imipenem và meropenem trên chủng *A.baumannii* đã vượt qua ngưỡng đề kháng từ 2 lần, gây khó khăn thực sự khi sử dụng liều lượng được khuyến cáo

Bảng 9. Kết quả tham chiếu CLSI 2013 của *A.baumannii*

KHÁNG SINH	S	I	R
Imipenem	≤ 4	8	≥ 16
Meropenem	≤ 4	8	≥ 16

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

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

50 chủng *P.aeruginosa* gây VPBV và VPTM được thu nhận vào nghiên cứu MIC cho thấy khả năng kháng thuốc của tác nhân này khá cao đặc biệt carbapenem nhóm 1 và 2 theo chuẩn CLSI 2013. Xu hướng đề kháng gia tăng ở nhóm carbapenem có lẽ do việc sử dụng gia tăng carbapenem nhóm 2 nhằm điều trị nhiễm trùng bệnh viện do vi khuẩn đa kháng nhất là *A.baumannii* trong thời gian vừa qua.

Những kháng sinh bị đề kháng có MIC₉₀ cao hơn 2 lần chuẩn CLSI cho thấy cần phải phối hợp hay thay đổi cách dùng nhưng tăng thời gian truyền như khuyến cáo hoặc tăng liều để đạt hiệu quả điều trị trên lâm sàng

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

Trong công trình nghiên cứu về tỉ lệ tử vong của 314 bệnh nhân nhiễm trùng huyết do *S.aureus* hay *P.aeruginosa*, Osmon và cs nhận thấy tử vong do nhiễm trùng huyết do *P.aeruginosa* cao hơn *S.aureus* nhạy methicillin hay kháng methicillin mặc dù điều trị kháng sinh đầu đủ ^[7]

Trong nghiên cứu này, chúng tôi không làm MIC của aminoglycosides đối với

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

Bảng 10.Kết quả tham chiếu CLSI 2013 của *P.aeruginosa*

KHÁNG SINH	S	I	R
Imipenem	≤ 2	4	≥ 8
Meropenem	≤ 2	4	≥ 8

5.4. Tình hình đề kháng của *K.pneumoniae*.

Vi khuẩn thuộc họ Enterobacteriaceae có khả năng gây nhiễm trùng bệnh viện cao, đặc biệt viêm phổi bệnh viện ngoài ICU. Vi khuẩn này sinh beta lactamase phổ rộng (ESBL) ngày càng gia tăng gây đề kháng hầu hết kháng sinh cephalosporines thế hệ 3 và 4, mặc dù xét nghiệm đề kháng trên đĩa thạch vẫn còn nhạy cảm. Do đó, không nên sử dụng cephalosporin thế hệ 3 và cả thế hệ 4 trong điều trị VPBV do nhóm tác nhân này. ^[1,15,28]

Trong nghiên cứu của chúng tôi, *K.pneumoniae* đề kháng tăng cao với tất cả các kháng sinh sử dụng, kể cả kháng sinh phổ rộng như carbapenem (imipenem 68 % và meropenem 62%), theo chuẩn MIC₉₀ của CLSI 2013. Sự gia tăng đề kháng so với những nghiên cứu trong nước các năm qua là một báo động thật sự vì là vi khuẩn gây nhiễm trùng bệnh viện rất phổ biến và khả năng sinh carbapenamase đang gia tăng trên thế giới và tại Việt Nam ^[1,12,13,31,32].

Thuốc ưu tiên sử dụng hàng đầu là carbapenem và betalactam kết hợp chất ức chế beta lactamase (cefoperazone + sulbactam, piperacillin + tazobactam). Tuy nhiên những vi khuẩn như *Klebsiella* hay *Enterobacter* có thể phát triển đề kháng carbapenem trong quá trình điều trị, làm thất bại điều trị không mong muốn kể cả khi kết quả còn nhạy cảm in vitro. ^[1, 15]

Enterobacteriaceae(chủ yếu là *K. pneumoniae*) sản xuất KPC gây tăng tỉ lệ tử vong và chưa có sự điều trị tốt nhất cho những tác nhân này. Kết hợp điều trị tigecyclin với colistin và meropenem hay fosfomycin, thuốc có tác dụng ức chế sinh tổng hợp thành tế bào vi khuẩn và có hoạt tính chống lại *Enterobacteriaceae* sinh ESBL in

vitro bao gồm *K. pneumoniae* kháng carbapenem và có tác dụng hiệp đồng với nhiều kháng sinh chống lại *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* và *Enterobacteriaceae*.^[1,4,9,11,12,13,17]

Bảng 11. Kết quả tham chiếu CLSI 2013 của *K.pneumoniae*.

VT	KHÁNG SINH	S	I	R
IP	Imipenem	≤ 1	2	≥ 4
MP	Meropenem	≤ 1	2	≥ 4

5.5. Tình hình đề kháng của *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA) :

Là tác nhân gram dương thường gặp trong nhiễm trùng bệnh viện hay viêm phổi bệnh viện đặc biệt *S.aureus* kháng methicillin (MRSA) chiếm 70% nhiễm trùng *S.aureus* trong bệnh viện và có tỉ lệ tử vong cao ^[1,2,5,6,7,30]. Chúng tôi thu thập 50 chủng MRSA và đo lường MIC₉₀ của 2 kháng sinh thông dụng là Vancomycin và Teicoplanin. Vi khuẩn đều còn nhạy cả 2 kháng sinh 100%, Tuy nhiên, MIC₉₀ của vancomycin cao hơn teicoplanin (MIC vancomycin ≥ 1 mg/l là 50%, và < 1mg/l là 50%. MIC Teicoplanin ≥ 1 mg/l là 22%, và < 1 mg/l là 78%).

Andrew Deryke và cs tiến hành nghiên cứu về dịch tễ học, điều trị và tử vong do viêm phổi bệnh viện có nhiễm trùng huyết do *S. aureus* trên 206 bệnh nhân trong 5 năm từ 1999-2004 nhận thấy rằng viêm phổi do *S.aureus* phát triển chậm trên bệnh nhân thở máy tại ICU và tử vong 55,5% so với tử vong chung và không có sự khác nhau về tử vong và thời gian nằm viện giữa điều trị thích hợp sớm và điều trị thích hợp trễ, giữa VPBV do *S.aureus* nhạy methicillin và kháng methicillin khi điều trị vancomycin. Kết quả từ nghiên cứu này cũng phù hợp với nghiên cứu của Osmon và cs ^[7]. Điều này cho thấy nhu cầu một thuốc mới ngoài vancomycin trong điều trị tác nhân này.

Bảng 12. kết quả tham chiếu CLSI 2013 của *S.aureus* kháng methicillin

KHÁNG SINH	S	I	R
Vancomycin	≤ 2	4-8	≥ 16
Teicoplanin	≤ 8	16	≥ 32

Vancomycine được xem là tiêu chuẩn vàng điều trị MRSA trước đây. Trong vòng 2 thập niên qua MIC gia tăng làm giảm nhạy cảm với vancomycin (MIC trung gian

(vancomycin intermediate susceptibility *S. aureus* [VISA]) với MICs 4–8 mg/l hay kháng hoàn toàn (vancomycin-resistant *S. aureus* [VRSA]) với MICs \geq 16 mg/l. Ngoài ra, một số chủng MRSA có hiện tượng giảm nhạy cảm với vancomycin. Những vi khuẩn này vẫn còn nhạy bằng test nhạy cảm nhưng cần nồng độ cao vancomycin gần mức trung gian để ức chế vi khuẩn (MIC # 2 mg/l). Lodise và cs nhận thấy rằng bệnh nhân có MICs >1.5 mg/l sẽ thất bại điều trị gấp 2,4 lần so với bệnh nhân có MICs <1.0 mg/l (36.4 vs 15.4%, $p = 0.049$).^[5]

Như vậy, theo chúng tôi, việc thay thế vancomycin bằng teicoplanin sẽ là một lựa chọn hợp lý trong tình hình hiện nay dựa trên kết quả đạt được trong nghiên cứu in vitro và in vivo.

6. Kết luận:

Qua nghiên cứu nồng độ ức chế tối thiểu MIC₉₀ của imipenem và meropenem đối với *A.baumannii* và *P.aeruginosa* và MIC₉₀ của vancomycin đối với MRSA cho thấy tình hình đề kháng carbapenem nhóm hai là rất cao, cũng như MIC₉₀ của vancomycin > 1 mg/l chiếm đa số trường hợp.

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

Đề kháng kháng sinh của *A.baumannii*: *A.baumannii* đề kháng rất cao với nhóm carbapenem nhóm 2 như imipenem (100%) và meropenem (98%)

Đề kháng kháng sinh của *Pseudomonas aeruginosa*: kháng imipenem (72%), meropenem (74%).

Đề kháng kháng sinh của *K.pneumoniae*: kháng imipenem là 68 % và meropenem là 62%

Đề kháng kháng sinh của MRSA: MRSA còn nhạy cả 2 kháng sinh vancomycin và teicoplanin là 100%

2. MIC₉₀ của các vi khuẩn gây VPBV-VPTM:

MIC₉₀ của imipenem và meropenem > 32 mg/l đối với *A.baumannii* lần lượt là 100% và 98%.

MIC₉₀ của imipenem và meropenem > 32 mg/l đối với *P.aeruginosa* lần lượt là 72% và 74%.

MIC₉₀ của imipenem và meropenem > 32 mg/l đối với *K.pneumoniae* lần lượt là 56 % và 52 %, vượt 4 lần chuẩn đề kháng theo CLSI 2013.

MIC₉₀ của vancomycin đối với MRSA ≥ 1 mg/l là 50%, và < 1 mg/l là 50%.

MIC₉₀ teicoplanin \geq 1mg/l là 22%, và $<$ 1mg/l là 78%).

Tài liệu tham khảo:

- 1. American Thoracic Society Documents.** Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. Statement of the American Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America was approved by the ATS Board of Directors, December 2004 and the IDSA Guideline
- 2. Levita K, Hidayat, Donald I. Hsu, Yan Quist, Kimberly A. Shriner, Annie Wong-Beringer.** High-Dose Vancomycin Therapy for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections. Efficacy and Toxicity. *Arch Intern Med.* 2006;166:2138-2144
- 3. Wen-Chien Ko,** in vitro and in vivo activity of meropenem and sulbactam against a multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strain. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2004) 53, 393–395
- 4. Kuo LC, Lai CC, Liao CH, et al.** Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia: clinical features, antimicrobial therapy and outcome. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13(2):196–198.
- 5. T.P. Lodise, J. Graves, A. Evans, E. Graffunder, M. Helmecke, B.M. Lomaestro, and K. Stellrecht.** Relationship between Vancomycin MIC and Failure among Patients with Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia Treated with Vancomycin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Sept. 2008, p. 3315–3320 Vol. 52, No. 9
- 6. Adina C. Musta, Kathleen Riederer, Stephen Shemes, et al.** Vancomycin MIC plus Heteroresistance and Outcome of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia: Trend over 11 Years. *Journal of Clinical Microbiology*, June 2009, p. 1640–1644 Vol. 47, No. 6.
- 7. Stephen Osmon, Suzanne Ward, Victoria J. Fraser, and Marin H. Kollef,** Hospital Mortality for Patients With Bacteremia Due to *Staphylococcus aureus* or *Pseudomonas aeruginosa*. *CHEST* 2004; 125:607–616.
- 8. D. Plachouras, M. Karvanen, et al.** Population Pharmacokinetic Analysis of Colistin Methanesulfonate and Colistin after Intravenous Administration in Critically Ill Patients with Infections Caused by Gram-Negative Bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2009;53:3430–6.

- 9. Pintip Pongpech, Suparak Amornnopparattanakul, et als.** Antibacterial Activity of Carbapenem-Based Combinations Againsts Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Med Assoc Thai* 2010; 93 (2): 161-71
- 10. Rajesh Chawia.** Epidemiology, etiology, and diagnosis of hospital –acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in Asian countries. Vol.36, No.4 Supplement 2; 36: s93-100, *Am j infect control*, 2008.
- 11. J. Rello, M. Uldemolins, T. Lisboa, D. Koulenti, and the EU-VAP/CAP Study Group.** Determinants of prescription and choice of empirical therapy for hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J* 2011; 37: 1332–1339
- 12. Roberts JA, Kwa A, Montakantikul P, Gomersall C, Kuti JL, Nicolau DP.** Pharmacodynamic profiling of intravenous antibiotics against prevalent Gram-negative organisms across the globe: the PASSPORT Program- Asia-Pacific Region. *Int J Antimicrob Agents* 2011;37:225–9.
- 13. Coleman Rotstein, Gerald Evans, et als.** Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008;19(1):19-53.
- 14. George Sakoulas, Pamela A. Moise-Broder, et als.** Relationship of MIC and Bactericidal Activity to Efficacy of Vancomycin for Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Journal of Clinical Microbiology*, June 2004, p.2398–2402. Vol.42, No.6
- 15. Jae-Hoon Song, and the Asian HAP Working Group.** Treatment recommendations of hospital-acquired pneumonia in Asian countries: first consensus report by the Asian HAP Working Group. the Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology. *Am J Infect Control* 2008;36:S83-92.
- 16. Alex Soriano, Francesc Marco, Jose´ A. Mart´inez, Elena Pisos, et al.** Influence of Vancomycin Minimum Inhibitory Concentration on the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Bacteremia. *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:193–200
- 17. Antoni Torres.** Implementation of Guidelines on Hospital-Acquired Pneumonia. *Chest* 2005;128;1900-1802
- 18. Nguyễn thanh Bảo, Cao Minh Nga, Trần Thị thanh nga, và cs.** Chọn lựa kháng sinh ban đầu trong điều trị nhiễm khuẩn bệnh viện tại một số bệnh viện. TP HCM. *Y học TP HCM – HNKHKT – ĐHYD TP HCM* lần thứ 29. tr 206-214, 2012.

19. Đoàn Ngọc Duy, Trần Văn Ngọc. Đặc điểm viêm phổi bệnh viện do *Pseudomonas aeruginosa* tại BVCR từ 6/2009 – 6/2010. Y học TP HCM – HNKHKT –ĐHYD TP HCM lần thứ 29.tr 87-93, 2012.

20. Cao Xuân Minh. Đặc điểm lâm sàng và mối liên quan giữa kiểu gen và tính kháng thuốc của vi khuẩn *A. baumannii* trong VPBV tại BVCR từ 1/2008-6/2008 – luận văn Thạc sỹ y học –ĐHYD TP HCM -2008

21. Trần thị Thanh Nga và cs.Kết quả khảo sát nồng độ ức chế tối thiểu của vancomycin trên 100 chủng *staphylococcus aureus* được phân lập tại BV Chợ Rẫy từ tháng 5-8/2008. Y Học TP HCM, tập 13, phụ bản của số 1 tr 295-299 -2009

22. Trần thị Thanh Nga. Đặc điểm nhiễm khuẩn và đề kháng kháng sinh tại BV Chợ Rẫy năm 2009-2010. Y học TP Hồ Chí Minh, tập 15, phụ bản của số 4 -2011

23. Trần thị Thanh Nga.Tình hình đề kháng kháng sinh tại bệnh viện Chợ Rẫy năm 2007-2008. Y học thực hành, hội nghị khoa học công nghệ toàn quốc, Trường Đại Học Y Dược cần thơ, 2009 tr 385-387.

24. Cao Minh Nga, Nguyễn thanh Bảo, Vũ Thị Kim Cương. Nhiễm khuẩn do *Acinetobacter baumannii* và tính kháng thuốc. Y học TP HCM-HNKHKT lần 24 chuyên đề nội khoa, 12,tr 188-193, 2008

25. Vũ Quỳnh Nga. Đặc điểm lâm sàng của nhiễm *Acinetobacter baumannii* ở bệnh nhân viêm phổi thở máy. Luận văn thạc sỹ y học –ĐHYD TP HCM -2011

26. Võ Hữu Ngoan. Nghiên cứu tình hình viêm phổi liên quan đến thở máy tại khoa sản sóc đặc biệt BVCR. Luận văn thạc sỹ y học – ĐHYD TP HCM -2010

27. Trần Văn Ngọc. Sự gia tăng kháng thuốc kháng sinh của vi khuẩn gây viêm phổi bệnh viện và phương pháp điều trị thích hợp trong giai đoạn hiện nay. Y học TP HCM, tập 12(1), tr 6-12 – 2007

28. Trần Văn Ngọc. Điều trị viêm phổi bệnh viện và viêm phổi kết hợp thở máy do *Acinetobacter baumannii*.Y học TP HCM – HNKHKT –ĐHYD TP HCM lần thứ 29. tr1-5, 2012

29. Vương thị Nguyên Thảo.khảo sát tình hình viêm phổi bệnh viện tại khoa sản sóc đặc biệt BVCR. Luận văn thạc sỹ y học-2004

30. Phạm Hùng Vân, Phạm Thái Bình. Tình hình đề kháng kháng sinh của vi khuẩn *Staphylococcus aureus*.kết quả nghiên cứu đa trung tâm thực hiện trên 235 chủng vi khuẩn và hiệu quả in vitro của linezolid. Tạp chí y học thực hành. Công trình nghiên cứu khoa học – hội nghị bệnh phổi toàn quốc Cần Thơ 6-2005, số 513 tr 244-248-2005

31. Van P. H., Binh P. T., Anh L. T. K., Hai V. T. C.. (2009). nghiên cứu đa trung tâm khảo sát tình hình đề kháng các kháng sinh của các trực khuẩn gram (-) dễ mọc gây nhiễm khuẩn bệnh viện phân lập từ 1/2007 đến 5/2008. Y học tp. hồ chí minh. tập 13: phụ bản số 2.

32. Phạm Hùng Vân(1,2) và nhóm nghiên cứu MIDAS. Nghiên cứu đa trung tâm về tình hình đề kháng imipenem và meropenem của trực khuẩn gram âm dễ mọc. Kết quả trên 16 bệnh viện tại Việt nam.

PHỤ LỤC

Phụ lục 1. Danh sách BN và Kết quả MIC₉₀ của các kháng sinh trên chủng *A.baumannii*

STT	Họ Tên	Năm Sinh	Số Nhập Viện	MIC						
				IP	MP	CIP	LE	TZ	TZP	CPS
1	Nguyễn T.T	1936	13-53613	>32	>32	>32	>32	64	>256	>256
2	Nguyễn L. S	1946	13-53053	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
3	Đình T G	1955	13-53757	>32	>32	>32	16	>256	>256	96
4	Nguyễn T Đ	1928	13-42899	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
5	Bùi T.T	1950	13-53682	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
6	Nguyễn T. B	1945	13-49260	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
7	Vũ Q. N	1943	13-34196	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
8	Nguyễn T. A	1936	13-45782	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
9	Ông D	1938	13-35854	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
10	Nguyễn T.L	1996	13-54280	>32	>32	>32	>32	>256	>256	32
11	Nguyễn V. T	1954	13-51515	>32	>32	>32	>32	>256	>256	48
12	Nguyễn V L	1943	13-58490	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256

13	Đặng D	1933	13-54919	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
14	Lê V. T	1937	13-59197	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
15	Võ T. T. M	1953	13-55631	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
16	Lư B. C	1936	13-50872	>32	>32	>32	16	>256	>256	64
17	Nguyễn T.S	1948	13-52629	5	3	>32	8	>256	>256	3
18	Hứa V. P	1948	13-62039	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
19	Đặng T. B.L	1982	13-57003	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
20	Nguyễn T. S	1934	13-58763	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
21	Nguyễn T.K.L	1950	13-53338	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
22	Hồ T. N. D	1981	13-35705	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
23	Trương T.T	1929	13-57951	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
24	Lê T. T	1944	13-62675	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
25	Phạm N.T	1930	13-64327	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
26	Đỗ K. A	1998	13-57152	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
27	Nguyễn T.B	1934	13-17049	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
28	Nguyễn T. N	1924	13-2520	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
29	Nguyễn P. T	1940	13-28854	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
30	Trần T.L. T	1928	13-26988	>32	>32	>32	>32	>256	>256	48
31	Nguyễn T.T D	1976	13-27982	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
32	Nguyễn T. N	1960	13-21394	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
33	Đỗ B. C	1988	13-27875	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
34	Trần T. M	1930	13-37083	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256

35	Trần V.Â	1938	13-28418	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
36	Trần V M	1942	13-27980	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
37	Lê N. P	1951	13-30511	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
38	Nguyễn T. S	1957	13-30175	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
39	Lê V. K	1932	13-31279	>32	>32	>32	6	6	>256	48
40	Trần V. N	1985	13-25778	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
41	Mai T.T	1986	13-32241	>32	>32	>32	>32	192	>256	>256
42	Pheng M	1937	13-36398	>32	>32	>32	>32	>256	>256	48
43	Đặng V. T	1931	13-30977	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
44	Phạm H.P	1927	13-30576	>32	>32	>32	>32	96	>256	>256
45	Võ T. X	1935	13-29209	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
46	Nguyễn V.T	1933	13-108230	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
47	Trần V. Đ	1955	13-31348	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
48	Đoàn H.N	1943	13-31654	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
49	Nguyễn T.M	1948	13-34510	>32	>32	>32	8	>256	>256	48
50	Trịnh T.N	1942	13-33738	>32	>32	>32	12	>256	>256	64

Phụ lục 2. Danh sách bệnh nhân và Kết quả MIC₉₀ của các kháng sinh trên chủng *P.aeruginosa*:

STT	Họ Tên	Năm Sinh	Số Nhập Viện	MIC					
				IP	MP	CIP	LE	TZ	TZP

1	Nguyễn T. H	1934	13-53434	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
2	Hồ Q.V	1953	13-87780	>32	>32	>32	>32	>256	32	>256
3	Bùi V.H	1945	13-92512	>32	>32	>32	>32	>256	24	>256
4	Nguyễn V. B	1943	13-50124	>32	>32	>32	>32	>256	32	>256
5	Phạm L	1991	13-43564	>32	>32	0.5	1.5	4	16	96
6	Nguyễn T.L	1996	13-54280	24	>32	0.5	1	6	16	16
7	Nguyễn T	1928	13-52997	>32	>32	0.75	1.5	6	24	192
8	Nguyễn T.N	1957	13-55635	>32	>32	0.5	2	>256	16	12
9	Vòng N M	1931	13-82647	>32	>32	>32	>32	>256	32	>256
10	Lê V. T	1937	13-59197	>32	>32	0.5	1	4	12	96
11	Nguyễn V.T	1969	13-62984	24	>32	0.75	1.5	8	24	12
12	Lê V. H	1953	13-56680	>32	>32	0.5	1	4	12	12
13	Nguyễn T.V	1938	13-107209	>32	>32	>32	>32	>256	48	>256
14	Phạm M. P	1939	13-90112	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
15	Võ T. N	1944	13-91626	>32	>32	>32	>32	>256	32	>256
16	Trần N. K	1937	14-13913	0.75	0.25	>32	>32	4	>256	192
17	Nguyễn T. T	1927	13-45623	>32	>32	0.5	3	4	24	12
18	Manh T	1967	13-58783	>32	>32	0.75	3	6	24	96
19	Trần V.B	1932	14-10340	>32	>32	>32	>32	96	>256	>256
20	Nguyễn V. H	1933	13-63953	>32	>32	0.75	3	6	32	>256
21	Phan V S	1955	13-64969	>32	>32	0.5	2	4	24	64
22	Hean S	1972	14-35665	>32	>32	>32	>32	>256	32	>256

23	Thái T.M.V	1954	14-26014	>32	>32	>32	>32	>256	32	>256
24	Trần V.D	2001	13-65132	>32	16	0.38	0.75	3	8	24
25	Nguyễn V.B	1934	13-79906	>32	>32	0.75	3	6	32	96
26	Huỳnh T.P.T	1995	13-8761	>32	>32	>32	>32	>256	32	>256
27	Nguyễn T.D	1989	13-10706	>32	>32	0.5	1	6	24	64
28	Nguyễn D.L	1980	13-11772	1	0.125	0.25	0.38	2	4	24
29	Ngô T.H	1960	13-21447	1.5	0.25	0.38	1	4	8	24
30	Nguyễn T.T	1991	13-21075	>32	>32	>32	>32	>256	32	>256
31	Lê V.L	1957	13-24301	1.5	0.125	0.75	4	6	16	128
32	Đình V.Đ	1969	13-17123	1	0.38	0.38	1	3	8	16
33	Lý T.G	1983	14-21464	>32	>32	>32	>32	>256	32	>256
34	Lê V.H	1956	14-16914	>32	>32	>32	>32	6	>256	>256
35	Nguyễn N.T	1963	13-23622	2	0.38	0.5	1.5	4	16	192
36	Phạm H.Đ	1986	13-34502	2	0.125	0.25	0.5	3	8	32
37	Hồ T.S	1950	13-38534	2	0.19	0.25	0.5	3	6	48
38	Nguyễn T.K	1955	13-92415	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
39	Phạm V.M	1958	13-44309	>32	>32	>32	>32	256	>256	256
40	Phạm L	1991	13-43564	3	12	>32	>32	>256	16	>256
41	Huỳnh V.M	1951	13-57747	>32	>32	>32	>32	192	32	>256
42	Hồ Q.V	1953	13-87780	>32	>32	>32	>32	>256	48	256
43	Nguyễn X.T	1943	14-28408	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
44	Lê Đ.P	1964	14-31628	2	0.094	0.25	0.38	1.5	6	24

45	Nguyễn P.T	1940	13-28854	1.5	0.38	>32	>32	6	>256	>256
46	Bùi Đ. Đ	1940	14-28127	>32	>32	>32	>32	>256	>256	>256
47	Dương V. A	1938	14-32560	2	1	2	6	8	48	>256
48	Sok C R	1983	14-28771	1	0.094	0.19	0.5	2	8	24
49	Hoàng T.H	1938	13-36116	3	0.5	0.25	0.5	3	4	24
50	Phan T. H	1985	14-35453	>32	>32	>32	>256	>256	48	256

Phụ lục 3. Danh sách bệnh nhân và kết quả MIC90 của vancomycin và teicoplanin trên chủng *S.aureus* kháng methicillin(MRSA)

STT	Họ và Tên	Năm Sinh	SNV	MIC ₉₀ vancomycin	MIC ₉₀ teicoplanin
1	NGUYỄN T. Đ	1928	13-42899	1	0.5
2	TRẦN T.L	1937	13-60727	1	0.5
3	PHẠM T. Đ	1995	13-59903	1.5	0.75
4	TRƯỜNG T. T	1929	13-57951	1	0.5
5	NGUYỄN K. Đ	1939	13-21324	1	0.5
6	NGUYỄN T.B	1934	13-17049	0.5	0.38
7	ĐỖ B. C	1988	13-27875	1	0.5
8	TRẦN V. Â	1938	13-28418	0.5	0.5
9	NGUYỄN V. B	1929	13-32965	0.75	1
10	LÊ T.H	1965	13-35713	0.5	0.75
11	TRẦN V. K	1931	13-112400	0.5	0.5
12	PHẠM N. T	1984	13-74514	0.75	1
13	NGÔ V. T	1949	13-79413	1	0.5
14	TRẦN T T	1983	13-92563	1.5	0.75
15	NGUYỄN T. K. L	1990	13-99208	1	0.75
16	NGUYỄN H. T	1948	13-82946	1.5	0.75
17	VÕ Q. V	1977	13-101566	0.5	0.5
18	LÊ C	1927	13-102666	0.5	0.5
19	NGUYỄN T.L	1929	13-105635	1	1

20	NGUYỄN N. S	1933	13-105071	1	0.5
21	PHAN V. B	1948	13-105717	0.5	0.5
22	NGUYỄN T. C	1932	13-110201	0.5	0.5
23	EL H	1991	13-110982	0.5	0.5
24	ĐẶNG T. N	1928	13-107560	0.5	0.5
25	NGUYỄN V. O	1939	13-101444	0.5	0.05
26	VÕ T. A	1938	14-530	0.5	0.5
27	NGUYỄN T. H	1944	13-103776	0.5	0.5
28	ĐIỀU T. K	1992	14-1028	1	0.75
29	HUỖNH N. M	1951	14-350	0.5	0.5
30	TRẦN T.N	1942	13-72476	0.5	0.75
31	BÙI T.N	1950	13-70156	0.75	0.5
32	NGUYỄN X.V	1945	13-74651	0.75	0.75
33	TRẦN T.S	1996	13-69202	1	0.5
34	NGUYỄN M.T	1938	14-853	1	0.75
35	HUỖNH V. N. H	1989	14-7482	1	1
36	HÀ T. K.C	1944	14-9134	1	1
37	ĐẶNG V. Q	1944	14-6827	0.5	0.75
38	NGUYỄN T. G	1927	14-11653	0.75	0.75
39	LÊ T.M	1951	14-11602	1	0.75
40	TRẦN T. L	1948	14-13451	0.75	0.5
41	PHẠM T. V	1976	14-13915	0.38	0.5
42	MOY.L	1962	14-9866	1	1
43	ĐẶNG H. R	1947	14-16730	1.5	0.75
44	TRỊNH V. T	1932	14-15530	1.5	0.75
45	NGUYỄN T. T	1972	14-18470	0.75	1.5
46	HUỖNH N. T	1990	14-19158	0.5	0.75
47	NGUYỄN T. L	1967	14-28478	1	1
48	BÙI H. P	1966	14-38180	1	1
49	PHÚ V. T	1989	14-37679	1	1
50	BÙI M. L	1944	14-35872	1	1