

HỌC VIỆN QUÂN Y
BỆNH VIỆN BỎNG QUỐC GIA LÊ HỮU TRÁC

BẢN TIN
THÔNG TIN THUỐC
(Lưu hành nội bộ)
Số 1 - 2024



ĐƠN VỊ THÔNG TIN THUỐC - BỆNH VIỆN BỎNG QUỐC GIA LÊ HỮU TRÁC

Địa chỉ: 263 Phùng Hưng - Hà Đông - Hà Nội

Hà Nội, ngày 10 tháng 6 năm 2024

Phê duyệt

**CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG THUỐC VÀ ĐIỀU TRỊ
GIÁM ĐỐC**

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'N.Lâm', with a horizontal line underneath.

Thiếu tướng. GS.TS. Nguyễn Như Lâm

MỤC LỤC

	Trang
Bài 1 Sử dụng kháng sinh trong điều trị viêm phổi bệnh viện và viêm phổi liên quan thở máy	1
Bài 2 Phối hợp hai carbapenem trong điều trị gram âm kháng thuốc	20
Bài 3 Thuốc dễ nhầm lẫn trong sử dụng, cấp phát	26
Bài 4 Báo cáo phân tích, sử dụng thuốc tại Bệnh viện Bỏng Quốc gia Lê Hữu Trác năm 2023	28

Bài 1. Sử dụng kháng sinh trong điều trị viêm phổi bệnh viện và viêm phổi liên quan thở máy

“Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị viêm phổi bệnh viện và viêm phổi liên quan đến thở máy” (2023)

Tổng hợp: Ds Nguyễn Thị Hồng Thắm

1. Nguyên tắc

Trong điều trị viêm phổi bệnh viện và viêm phổi liên quan thở máy, kháng sinh phải được chỉ định sớm nhất có thể được (trong vòng 1 giờ đầu nếu có kèm theo sốc nhiễm khuẩn).

Khi nghĩ đến viêm phổi bệnh viện hoặc viêm phổi liên quan thở máy, khuyến cáo hiện nay là dựa vào tiêu chuẩn lâm sàng đơn thuần, hơn là dựa vào thay đổi nồng độ procalcitonin/protein phản ứng C kết hợp với tiêu chuẩn lâm sàng để quyết định điều trị kháng sinh ban đầu.

1.1. Điều trị kháng sinh ban đầu theo kinh nghiệm

- Các kháng sinh được chọn phải bao phủ được các vi khuẩn có khả năng là tác nhân gây bệnh. Việc dự đoán loại vi khuẩn gây bệnh và chọn kháng sinh nên dựa vào dữ liệu vi khuẩn và mức độ nhạy cảm kháng sinh của vi khuẩn tại mỗi cơ sở điều trị cụ thể.

- Lựa chọn kháng sinh ban đầu cũng cần dựa vào mức độ nặng của viêm phổi và nguy cơ nhiễm vi khuẩn đa kháng.

- Liều lượng và cách dùng thuốc phải tuân thủ các nguyên tắc dược lực và dược động học của kháng sinh được dùng.

1.2. Điều chỉnh kháng sinh khi có kết quả xét nghiệm vi khuẩn và kháng sinh đồ

- Đánh giá hiệu quả của điều trị ban đầu sau 48-72 giờ.
- Nếu bệnh nhân đáp ứng điều trị và kháng sinh ban đầu phù hợp với kháng sinh đồ thì giữ nguyên kháng sinh đang điều trị và xem xét xuống thang kháng sinh. Lưu ý, đáp ứng lâm sàng có ý nghĩa quan trọng.
- Nếu bệnh nhân không đáp ứng với điều trị và kháng sinh ban đầu không phù hợp cần điều chỉnh kháng sinh theo kết quả kháng sinh đồ.

- Nếu bệnh nhân không đáp ứng với điều trị mặc dù kháng sinh đang dùng phù hợp với kết quả kháng sinh đồ, cần làm lại xét nghiệm vi sinh, tìm ổ di bệnh hoặc một nguyên nhân khác gây sốt (nấm, ...).

1.3. Thời gian dùng kháng sinh

- Thời gian điều trị kháng sinh thông thường là 7 ngày nếu không phải là vi khuẩn đa kháng và bệnh nhân có đáp ứng tốt với điều trị ban đầu.

- Quyết định ngừng kháng sinh dựa vào đáp ứng lâm sàng và kết quả xét nghiệm procalcitonin. Nồng độ procalcitonin được khuyến cáo để xem xét ngừng kháng sinh là 0,25 - 0,5 ng/lít.

** Cần chú ý đảm bảo việc điều trị toàn diện: hồi sức tích cực, điều trị biến chứng, chăm sóc hô hấp, điều trị các bệnh kèm theo, nuôi dưỡng, dự phòng tắc mạch, ...*

2. Điều trị kháng sinh ban đầu theo kinh nghiệm

2.1. Viêm phổi bệnh viện

*** Bệnh nhân VPBV có nguy cơ tử vong cao:**

- VPBV phải thở máy.
- Có sốc nhiễm khuẩn.

*** Bệnh nhân VPBV có nguy cơ mắc vi khuẩn đa kháng thuốc:**

Đã dùng kháng sinh tĩnh mạch trong vòng 90 ngày trước đó.

*** Bệnh nhân VPBV có nguy cơ cao mắc trực khuẩn gram âm và *Pseudomonas aeruginosa* đa kháng thuốc:**

- Đã dùng kháng sinh tĩnh mạch trong vòng 90 ngày trước đó.
- Bệnh phổi cấu trúc: giãn phế quản hoặc bệnh xơ nang.
- Đã phân lập được trước đó hoặc có trực khuẩn gram âm và *Pseudomonas aeruginosa* đa kháng cư trú.

*** Bệnh nhân VPBV có nguy cơ cao mắc MRSA:**

- Đã dùng kháng sinh tĩnh mạch trong vòng 90 ngày trước đó.
- Điều trị tại đơn vị có tỷ lệ MRSA > 10%.
- Điều trị tại đơn vị chưa biết tỷ lệ MRSA.

Đã phân lập được trước đó hoặc có MRSA cư trú.

Bảng 3.1. Các kháng sinh ban đầu điều trị theo kinh nghiệm viêm phổi bệnh viện

Viêm phổi bệnh viện không phải mức độ nặng và không có nguy cơ nhiễm vi khuẩn đa kháng	Viêm phổi bệnh viện nặng hoặc có nguy cơ nhiễm vi khuẩn đa kháng	Viêm phổi bệnh viện không phải mức độ nặng nhưng có nguy cơ nhiễm <i>Staphylococcus aureus</i> kháng methicillin
<i>Một trong những lựa chọn sau</i>	<i>Hai trong các lựa chọn sau, tránh dùng 2 beta lactam</i>	<i>Một trong những lựa chọn sau</i>
+ Piperacillintazobactam 4,5g truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, mỗi 6 giờ [51, 52]	+ Piperacillintazobactam 4,5g truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, mỗi 6 giờ. Có thể cân nhắc truyền liên tục 20 g/ngày sau khi dùng liều bolus ban đầu 4,5 g truyền tĩnh mạch trong 30 phút [51, 52]	+ Piperacillin-tazobactam 4,5g truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, mỗi 6 giờ [51, 52]
HOẶC	HOẶC	HOẶC
+ Cefepim 2g truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, mỗi 8 giờ [51, 52]	+ Cefepim [51, 52] hoặc ceftazidim 2g truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, mỗi 8 giờ. Có thể cân nhắc truyền liên tục cefepim hoặc ceftazidim 6 g/ngày sau khi dùng liều bolus 15 mg/kg truyền tĩnh mạch trong 30 phút	+ Cefepim 2g truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, mỗi 8 giờ [51, 52]
+ Levofloxacin. 750mg truyền tĩnh mạch mỗi 24 giờ. hoặc 500 mg truyền tĩnh mạch mỗi 12 giờ	+ Levofloxacin . 750mg truyền tĩnh mạch mỗi 24 giờ hoặc 500 mg truyền tĩnh mạch mỗi 12 giờ+ Ciprofloxacin 400mg truyền tĩnh mạch mỗi 8 giờ	+ Levofloxacin. 750mg truyền tĩnh mạch mỗi 24 giờ hoặc 500 mg truyền tĩnh mạch mỗi 12 giờ+ Ciprofloxacin 400mg truyền tĩnh mạch mỗi 8 giờ
HOẶC	HOẶC	HOẶC
+ Imipenem 500mg truyền tĩnh mạch mỗi 6 giờ*+ Meropenem 1 g truyền tĩnh mạch mỗi 8 giờ	+ Imipenem 0,5 g-1g truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, mỗi 6 giờ hoặc truyền liên tục qua bơm tiêm điện (thay thuốc mỗi 3 giờ)*+ Meropenem 1-2 g truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, mỗi 8 giờ, hoặc truyền liên tục qua bơm tiêm điện (thay thuốc mỗi 3 giờ)*	+ Imipenem 500mg truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, mỗi 6 giờ*+ Meropenem 1 g truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, mỗi 8 giờ[51, 52]
	HOẶC	HOẶC
	+ Amikacin 20mg/kg truyền tĩnh mạch mỗi 24 giờ.**+	Aztreonam 2g truyền tĩnh mạch mỗi 8 giờ

	Gentamycin 5 - 7mg/kg truyền tĩnh mạch mỗi 24 giờ + Tobramycin 5 - 7mg/kg truyền tĩnh mạch mỗi 24 giờ	
	HOẶC	
	Aztreonam 2g truyền tĩnh mạch mỗi 8 giờ	
	Xem xét kết hợp	Kết hợp
	Vancomycin 15 - 20 mg/kg truyền tĩnh mạch trong 1-2 giờ, mỗi 8 giờ hoặc mỗi 12 giờ (cân nhắc liều nạp 25-30 mg/kg trước khi sử dụng liều duy trì với những trường hợp nặng). Cân nhắc hiệu chỉnh liều theo nồng độ thuốc trong máu để đảm bảo hiệu quả điều trị. Có thể cân nhắc chế độ liều truyền liên tục cho các bệnh nhân nặng***	- Vancomycin 15 - 20 mg/kg truyền tĩnh mạch trong 1- 2 giờ, mỗi 8 giờ hoặc mỗi 12 giờ (cân nhắc liều nạp 25-30 mg/kg trước khi sử dụng liều duy trì với những trường hợp nặng). Cân nhắc hiệu chỉnh liều theo nồng độ thuốc trong máu để đảm bảo hiệu quả điều trị. Có thể cân nhắc chế độ liều truyền liên tục cho các bệnh nhân nặng***
	HOẶC	HOẶC
	- Teicoplanin Liều nạp: 6 mg/kg/12 giờ x 3 - 4 liều (400mg) truyền tĩnh mạch trong 30 phút - 1 giờ. Liều duy trì: 6 mg/kg/24 giờ (400mg) truyền tĩnh mạch trong 30 phút - 1 giờ.	- Teicoplanin Liều nạp: 6 mg/kg/12 giờ x 3 - 4 liều (400mg) truyền tĩnh mạch trong 30 phút - 1 giờ. Liều duy trì: 6 mg/kg/24 giờ (400mg) truyền tĩnh mạch trong 30 phút - 1 giờ.
	HOẶC	HOẶC
	Linezolid 600mg truyền tĩnh mạch mỗi 12 giờ	Linezolid 600mg truyền tĩnh mạch mỗi 12 giờ

*** Chú thích:**

(*) Sử dụng imipenem, meropenem: cân nhắc sử dụng liều bolus đầu tiên (đặc biệt cho các bệnh nhân thừa cân ($BMI \geq 30$), các bệnh nhân có giảm albumin máu (dưới 25 g/L), bệnh nhân có tăng thanh thải thận (mức lọc cầu thận ước tính theo thanh thải creatinin > 130 ml/phút), các trường hợp viêm phổi bệnh viện, viêm phổi thở máy nặng, nghi ngờ do tác nhân vi sinh vật đa kháng thuốc): 0,5 g-

1g truyền tĩnh mạch trong 30 phút - 1 giờ trước khi truyền kéo dài hoặc truyền liên tục thuốc để nhanh chóng đạt được nồng độ hữu hiệu của kháng sinh tại mô nhiễm trùng.

(**) Trường hợp nặng nghi ngờ do *Klebsiella pneumoniae* kháng carbapenem cân nhắc sử dụng amikacin liều cao 25-30 mg/kg, kết hợp với giám sát nồng độ thuốc trong máu để xác định khoảng cách đưa liều và giảm thiểu độc tính trên thận của thuốc.

(***) Giám sát nồng độ thuốc trong máu để hiệu chỉnh liều với vancomycin được khuyến cáo theo đồng thuận của Hội Truyền nhiễm Hoa kỳ (IDSA) và Hội Dược sĩ bệnh viện Hoa kỳ (ASHP) năm 2020, áp dụng cho các bệnh nhân có nguy cơ gặp độc tính trên thận, bệnh nhân có chức năng thận không ổn định hoặc những bệnh nhân có thời gian điều trị vancomycin kéo dài hơn 3-5 ngày. Tham khảo quy trình giám sát điều trị vancomycin thông qua nồng độ thuốc trong máu tại các bệnh viện. Với bệnh nhân nặng (đặc biệt bệnh nhân có can thiệp thay thế thận liên tục, CRRT), có thể cân nhắc sử dụng chế độ liều vancomycin truyền tĩnh mạch liên tục (tổng liều 24 h từ 30-40 mg/kg, tối đa 60 mg/kg, sau khi dùng liều nạp) với nồng độ đích trong khoảng 20-25 mg/L.

Lưu ý liều kháng sinh khuyến cáo trong bảng dành cho bệnh nhân không có suy giảm chức năng thận. Liều kháng sinh cần được hiệu chỉnh tùy theo mức lọc cầu thận hoặc khi có can thiệp như lọc máu liên tục hoặc ngắt quãng (CRRT, IHD), thay thế huyết tương (PEX) hoặc trao đổi oxy qua màng ngoài cơ thể (ECMO).

- Do phần lớn các tác nhân gây viêm phổi bệnh viện ở Việt Nam là *Pseudomonas aeruginosa* và các vi khuẩn gram âm khác nên cần chọn kháng sinh có tác dụng trên *Pseudomonas aeruginosa* và vi khuẩn gram âm. Nếu bệnh nhân viêm phổi bệnh viện nặng hoặc có nguy cơ nhiễm vi khuẩn đa kháng cần phối hợp hai kháng sinh. Với các bệnh nhân còn lại có thể dùng đơn trị liệu với một kháng sinh có tác dụng trên *Pseudomonas aeruginosa*.

- Đối với các cơ sở điều trị có tỷ lệ nhiễm *Acinetobacter baumannii* kháng carbapenem cao (tỷ lệ trên 25%), nếu viêm phổi bệnh viện mức độ nặng và bệnh

nhân không đáp ứng với điều trị sau 48 -72 giờ, có thể xem xét chỉ định dùng colistin. Để chọn liều colistin phù hợp phải dựa vào các dữ liệu cập nhật về nồng độ ức chế tối thiểu của vi khuẩn với colistin.

- Khi nghi ngờ viêm phổi bệnh viện do *Staphylococcus aureus*:

+ Nếu viêm phổi bệnh viện không nặng hoặc tại cơ sở điều trị có tỷ lệ nhiễm *Staphylococcus aureus* kháng methicillin dưới 10%: không sử dụng kháng sinh có phổ trên MRSA như nhóm glycopeptid (vancomycin hoặc teicoplanin) hoặc nhóm oxazolidinon (linezolid). Các thuốc đã chỉ định để điều trị vi khuẩn gram âm như piperacillin-tazobactam, cefepim, levofloxacin, imipenem, hoặc meropenem cũng có hiệu quả trên *Staphylococcus aureus* còn nhạy với methicillin (MSSA).

+ Nếu viêm phổi bệnh viện nặng hoặc bệnh nhân có nguy cơ nhiễm *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (cơ sở điều trị có tỷ lệ nhiễm *Staphylococcus aureus* kháng methicillin trên 10% hoặc cơ sở không có dữ liệu về vi sinh): cân nhắc bổ sung kháng sinh có phổ tác dụng trên MRSA như nhóm glycopeptid (vancomycin hoặc teicoplanin) hoặc nhóm oxazolidinon (linezolid). Khi dùng vancomycin nên theo dõi nồng độ thuốc trong máu (nếu có điều kiện) để đảm bảo hiệu quả của thuốc.

- Không dùng aminoglycosid hoặc colistin đơn độc trong điều trị viêm phổi bệnh viện.

2.2. Viêm phổi liên quan thở máy

Phân tần nguy cơ mắc vi khuẩn đa kháng

Bệnh nhân VPLQTM có nguy cơ cao mắc vi khuẩn đa kháng: 1 trong các tiêu chuẩn sau:

- Đã dùng kháng sinh tĩnh mạch trong vòng 90 ngày trước đó.
- Có sốt nhiễm khuẩn tại thời điểm bị VPLQTM.
- ARDS trước bị VPLQTM.
- Nằm viện kéo dài > 5 ngày trước khi xuất hiện VPLQTM.
- Điều trị thay thế thận trước khi bị VPLQTM.

Bệnh nhân VPLQTM có nguy cơ cao mắc trực khuẩn gram âm và *Pseudomonas* đa kháng thuốc:

- Có 1 trong các tiêu chuẩn nguy cơ cao mắc vi khuẩn đa kháng thuốc.
- Điều trị ở đơn vị có tỷ lệ vi khuẩn Gram âm đa kháng > 10%.
- Điều trị ở đơn vị chưa biết tỷ lệ vi khuẩn Gram âm đa kháng.
- Đã phân lập được trước đó hoặc có trực khuẩn gram âm và *Pseudomonas* đa kháng cư trú.

Bệnh nhân VPLQTM có nguy cơ cao mắc MRSA:

- Có 1 trong các tiêu chuẩn nguy cơ cao mắc vi khuẩn đa kháng thuốc.
- Điều trị ở đơn vị có tỷ lệ MRSA > 10%.
- Điều trị ở đơn vị chưa biết tỷ lệ MRSA.
- Đã phân lập được trước đó hoặc có MRSA cư trú.

Bảng 3.2. Các thuốc điều trị ban đầu theo kinh nghiệm viêm phổi liên quan thở máy

A. Kháng sinh tác dụng trên vi khuẩn gram dương - <i>Staphylococcus aureus</i> kháng methicillin	B. Kháng sinh tác dụng trên vi khuẩn gram âm, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>: Nhóm beta-lactam	C. Kháng sinh tác dụng trên vi khuẩn gram âm, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>: Nhóm không phải betalactam
Nhóm glycopeptid:- Vancomycin 15 -20 mg/kg truyền tĩnh mạch trong 1-2 giờ, mỗi 8 giờ hoặc mỗi 12 giờ (cân nhắc liều nạp 25-30 mg/kg trước khi sử dụng liều duy trì với những trường hợp nặng). Cân nhắc hiệu chỉnh liều theo nồng độ thuốc trong máu để đảm bảo hiệu quả điều trị. Có thể cân nhắc chế độ liều truyền liên tục cho các bệnh nhân nặng***- TeicoplaninLiều nạp: 6 mg/kg/12 giờ x 3 - 4 liều (400mg) truyền tĩnh mạch trong 30 phút – 1 giờ. Liều duy trì: 6 mg/kg/24 giờ (400mg) truyền tĩnh mạch trong 30 phút - 1 giờ.	Penicillin kháng <i>Pseudomonas aeruginosa</i> :+ Piperacillintazobactam 4,5g truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, mỗi 6 giờ. Có thể cân nhắc truyền liên tục 20 g/ngày sau khi dùng liều bolus ban đầu 4,5 g truyền tĩnh mạch trong 30 phút [51, 52]	Fluoroquinolon + Ciprofloxacin 400mg truyền tĩnh mạch mỗi 8 giờ + Levofloxacin 750mg truyền tĩnh mạch mỗi 24 giờ Hoặc 500 mg truyền tĩnh mạch mỗi 12 giờ trong nhiễm khuẩn nặng
HOẶC	HOẶC	HOẶC
Oxazolidinon: Linezolid 600mg truyền tĩnh mạch mỗi 12 giờ	Cephalosporin + Cefepim 2g truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, mỗi 8 giờ [51, 52]+ Ceftazidim 2g truyền tĩnh mạch trong 3 giờ mỗi 8 giờ	Aminoglycosid + Amikacin 20 mg/kg truyền tĩnh mạch mỗi 24 giờ** + Gentamycin 5-7 mg/kg truyền tĩnh mạch mỗi 24 giờ + Tobramycin 5-

	+ Có thể cân nhắc truyền liên tục cefepim hoặc ceftazidim 6 g/ngày sau khi dùng liều bolus 15 mg/kg truyền tĩnh mạch trong 30 phút.	7mg/kg truyền tĩnh mạch mỗi 24 giờ
	HOẶC	HOẶC
	Carbapenem + Imipenem 0,5 g-1g truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, mỗi 6 giờ hoặc truyền liên tục qua bơm tiêm điện (thay thuốc mỗi 3 giờ)*+ Meropenem 1-2 g truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, mỗi 8 giờ, hoặc truyền liên tục qua bơm tiêm điện (thay thuốc mỗi 3 giờ)*[51, 52]	Polymyxin + Colistin: sử dụng chế độ liều khuyến cáo theo đồng thuận về kháng sinh Polymyxin 2019 (liều nạp 9 MUI, liều duy trì tương đương với 9 MUI và được hiệu chỉnh theo mức lọc cầu thận, sử dụng sau liều nạp 8-12 giờ tùy theo khoảng cách giữa các lần đưa thuốc) hoặc liều khuyến cáo theo quy trình sử dụng colistin được bệnh viện phê duyệt
	HOẶC	
	Monobactam Aztreonam 2g truyền tĩnh mạch mỗi 6-8 giờ (truyền dài trong 3 giờ)	

*** Chú thích:**

(*) Sử dụng imipenem, meropenem: cân nhắc sử dụng liều bolus đầu tiên (đặc biệt cho các bệnh nhân thừa cân ($BMI \geq 30$), các bệnh nhân có giảm albumin máu (dưới 25 g/L), bệnh nhân có tăng thanh thải thận (mức lọc cầu thận ước tính theo thanh thải creatinin > 130 ml/phút), các trường hợp viêm phổi bệnh viện, viêm phổi thở máy nặng, nghi ngờ do tác nhân vi sinh vật đa kháng thuốc): 0,5 g-1g truyền tĩnh mạch trong 30 phút – 1 giờ trước khi truyền kéo dài hoặc truyền liên tục thuốc để nhanh chóng đạt được nồng độ hữu hiệu của kháng sinh tại mô nhiễm trùng.

(**) Trường hợp nặng nghi ngờ do *Klebsiella pneumoniae* kháng carbapenem cân nhắc sử dụng amikacin liều cao 25-30 mg/kg, kết hợp với giám sát nồng độ thuốc trong máu để xác định khoảng cách đưa liều và giảm thiểu độc tính trên thận của thuốc.

(***) Giám sát nồng độ thuốc trong máu để hiệu chỉnh liều với vancomycin được khuyến cáo theo đồng thuận của Hội Truyền nhiễm Hoa kỳ (IDSA) và Hội Dược sĩ bệnh viện Hoa kỳ (ASHP) năm 2020, khuyến cáo cho các bệnh nhân có nguy cơ gặp độc tính trên thận, bệnh nhân có chức năng thận không ổn định hoặc những bệnh nhân có thời gian điều trị vancomycin kéo dài hơn 3-5 ngày. Tham khảo quy trình giám sát điều trị vancomycin thông qua nồng độ thuốc trong máu tại các bệnh viện. Với bệnh nhân nặng (đặc biệt bệnh nhân có can thiệp thay thế thận liên tục, CRRT) có thể cân nhắc sử dụng chế độ liều vancomycin truyền tĩnh mạch liên tục (tổng liều 24 h từ 30-40 mg/kg, tối đa 60 mg/kg, sau khi dùng liều nạp) với nồng độ đích trong khoảng 20- 25 mg/L.

Lưu ý liều kháng sinh khuyến cáo trong bảng dành cho bệnh nhân không có suy giảm chức năng thận. Liều kháng sinh cần được hiệu chỉnh tùy theo mức lọc cầu thận hoặc khi có can thiệp như lọc máu liên tục hoặc ngắt quãng (CRRT, IHD), thay thế huyết tương (PEX) hoặc trao đổi oxy qua màng ngoài cơ thể (ECMO).

- Do phần lớn các tác nhân gây viêm phổi bệnh viện ở Việt Nam là *Pseudomonas aeruginosa* và các vi khuẩn gram âm đa kháng khác, nên cần chọn kháng sinh có tác dụng trên *Pseudomonas aeruginosa* và vi khuẩn gram âm:

+ Nếu bệnh nhân VPLQTM có bất kỳ yếu tố nào sau đây: một yếu tố nguy cơ đa kháng kháng sinh, điều trị ở đơn vị có > 10% vi khuẩn phân lập được sử dụng đơn trị liệu, điều trị ở đơn vị không biết tỷ lệ nhạy cảm kháng sinh, cần phối hợp hai kháng sinh thuộc các nhóm khác nhau có tác dụng trên *P. aeruginosa* và vi khuẩn gram âm.

+ Với các bệnh nhân VPLQTM không có nguy cơ kháng thuốc, điều trị ở các đơn vị có < 10% vi khuẩn gram âm phân lập kháng với các kháng sinh đang được xem xét dùng đơn trị liệu có thể dùng đơn trị liệu với một kháng sinh có tác dụng trên *P. aeruginosa*.

- Đối với các cơ sở điều trị có tỷ lệ nhiễm *Acinetobacter baumannii* đa kháng cao (tỷ lệ trên 25%), nếu viêm phổi bệnh viện mức độ nặng và bệnh nhân không đáp ứng với điều trị sau 48 -72 giờ, có thể xem xét chỉ định dùng colistin.

Để chọn liều colistin phù hợp phải dựa vào các dữ liệu cập nhật về nồng độ ức chế tối thiểu của vi khuẩn với colistin.

- Khi nghi ngờ VPLQTM do *S. aureus* :

+ Nếu VPLQTM không có yếu tố nguy cơ mắc vi khuẩn đa kháng kháng sinh hoặc tại cơ sở điều trị có tỷ lệ nhiễm *S. aureus* kháng methicillin $\leq 10\%$: không sử dụng nhóm glycopeptid (vancomycin hoặc teicoplanin) hoặc nhóm oxazolidinon (linezolid). Các thuốc đã chỉ định để điều trị vi khuẩn gram âm như piperacillin-tazobactam, cefepim, levofloxacin, imipenem, hoặc meropenem cũng có hiệu quả trên *Staphylococcus aureus* nhạy methicillin (MSSA).

+ Nếu VPLQTM có bất kỳ một yếu tố nào sau đây: có một yếu tố mắc vi khuẩn đa kháng kháng sinh, cơ sở điều trị có tỷ lệ nhiễm *S. aureus* kháng methicillin trên 10% hoặc cơ sở không có dữ liệu về tỷ lệ nhiễm *S. aureus* kháng methicillin, cần chọn kháng sinh nhóm glycopeptid (vancomycin hoặc teicoplanin) hoặc nhóm oxazolidinon (linezolid). Khi dùng vancomycin nên theo dõi nồng độ thuốc trong máu (nếu có điều kiện) để đảm bảo hiệu quả của thuốc.

- Không dùng aminoglycosid hoặc colistin đơn độc trong điều trị VPLQTM.

3. Điều trị đặc hiệu theo tác nhân vi khuẩn

Khi có kết quả phân lập vi sinh vật và kháng sinh đồ:

3.1. *Pseudomonas aeruginosa*

Khuyến cáo lựa chọn thuốc trong điều trị viêm phổi bệnh viện và viêm phổi liên quan thở máy dựa vào kết quả kháng sinh đồ.

Tùy theo kết quả độ nhạy cảm trên kháng sinh đồ, phân loại mức độ kháng thuốc của chủng phân lập:

+ ***Pseudomonas aeruginosa* đa kháng (MDR)**, khi chủng phân lập không nhạy cảm với ít nhất 1 kháng sinh trong 3 nhóm kháng sinh có phổ trên *Pseudomonas aeruginosa* bao gồm: penicillin chống *Pseudomonas aeruginosa* (piperacillin/tazobactam, ticarcillin/acid clavulanic), cephalosporin (ceftazidim, cefepim), quinolon (ciprofloxacin, levofloxacin), aminoglycosid (Gentamycin, tobramycin, amikacin) và carbapenem (imipenem, meropenem, doripenem).

+ *Pseudomonas aeruginosa* kháng thuốc khó điều trị (**difficult-to-treat resistance-DTR**), khi chủng phân lập không nhạy cảm với tất cả các kháng sinh sau đây: piperacillin/tazobactam, ceftazidim, cefepim, aztreonam, meropenem, imipenem, ciprofloxacin và levofloxacin.

Với *Pseudomonas aeruginosa* đa kháng (**MDR**) còn nhạy cảm với các kháng sinh beta-lactam không thuộc nhóm carbapenem như piperacillin/tazobactam, ceftazidim, cefepim, aztreonam (cả trường hợp còn nhạy cảm hay không còn nhạy cảm với carbapenem), ưu tiên sử dụng các kháng sinh này hơn kháng sinh carbapenem. Các kháng sinh này cần được sử dụng với mức liều cao kết hợp với truyền kéo dài hoặc truyền liên tục (bảng 3.1 và bảng 3.2) để đảm bảo hiệu quả điều trị. Với các trường hợp viêm phổi bệnh viện, viêm phổi thở máy khó kiểm soát nguồn ổ nhiễm do các chủng *Pseudomonas aeruginosa* kháng carbapenem nhưng còn nhạy với kháng sinh betalactam không thuộc nhóm carbapenem, có thể cân nhắc sử dụng kháng sinh mới có hoạt tính ưu tiên trên *Pseudomonas aeruginosa* như ceftolozan/tazobactam (2,5 g mỗi 8 giờ, truyền dài trong vòng 3 giờ).

Với các nhiễm khuẩn nặng do *Pseudomonas aeruginosa* kháng thuốc khó điều trị (**DTR**), tùy theo tính sẵn có của thuốc tại bệnh viện và kết quả kháng sinh đồ với chủng vi khuẩn phân lập, cân nhắc sử dụng phối hợp 2 trong 3 kháng sinh: colistin, aminoglycosid (amikacin, tobramycin) (chế độ liều tham khảo tại bảng 3.1 và bảng 3.2) hoặc fosfomycin (4 g mỗi 8 giờ hoặc mỗi 6 giờ, tối đa 24 g/ngày) hoặc sử dụng đơn trị liệu với kháng sinh mới có hoạt tính trên *Pseudomonas aeruginosa* như ceftolozan/tazobactam (3 g mỗi 8 giờ, truyền dài trong vòng 3 giờ).

Đơn trị liệu dựa vào kết quả kháng sinh đồ có thể được sử dụng cho các bệnh nhân viêm phổi bệnh viện, viêm phổi thở máy do *Pseudomonas aeruginosa* không phải mức độ nặng. Trong trường hợp nhiễm khuẩn nặng, ưu tiên phối hợp 2 kháng sinh còn hoạt tính trên kháng sinh đồ.

Không sử dụng aminoglycosid, fosfomycin hoặc colistin đơn độc trong điều trị viêm phổi bệnh viện.

Mặc dù chưa có sự thống nhất giữa các khuyến cáo trên thế giới do bằng chứng về hiệu quả và tính an toàn còn hạn chế, có thể cân nhắc bổ sung kháng sinh

khí dung (colistin: 1- 2 MUI pha trong 6 ml NaCl 0,9% x 2-3 lần/ngày hoặc aminoglycosid: amikacin 15-20 mg/kg, pha trong 6 ml NaCl 0,9%, chia 1-2 lần trong ngày) phối hợp với kháng sinh tĩnh mạch trong trường hợp viêm phổi thở máy do *Pseudomonas aeruginosa* chỉ còn nhạy cảm với colistin hoặc aminoglycosid trên kháng sinh đồ. Khí dung được thực hiện trước mỗi lần sử dụng truyền thuốc qua đường tĩnh mạch, nếu điều kiện cho phép nên sử dụng thiết bị khí dung màng rung (vibrating mesh nebulizer) hoặc thiết bị khí dung theo nguyên lý dòng phụt (jet nebulizer) để tối ưu phân bố thuốc vào mô phổi.

3.2. *Acinetobacter baumannii*

Phối hợp ít nhất 2 kháng sinh còn nhạy cảm trên kháng sinh đồ để điều trị viêm phổi bệnh viện, viêm phổi thở máy do *Acinetobacter baumannii* kháng carbapenem, ít nhất cho đến khi các tình trạng lâm sàng nhiễm trùng được cải thiện. Colistin (liều khuyến cáo trong bảng 3.2) kết hợp với meropenem (liều cao, 2 g mỗi 8 giờ truyền kéo dài 3 giờ); kết hợp với ampicillin/sulbactam (sử dụng liều cao 6-9 g/ngày tính theo sulbactam; tương ứng 3 g sulbactam mỗi 8 giờ, truyền dài 4 giờ (9 g sulbactam/ngày) hoặc 1 g mỗi 4 giờ, truyền trong vòng 30 phút (6 g sulbactam/ngày)), hoặc minocyclin (nếu còn nhạy cảm, liều 200 mg mỗi 12 giờ) hay doxycyclin (200 mg liều nạp, 100 mg mỗi 12 giờ liều duy trì).

Ampicillin/sulbactam được khuyến cáo là thành phần trong phác đồ phối hợp kháng sinh, không phụ thuộc vào chủng *A. baumannii* phân lập có còn nhạy cảm với thuốc hay không.

Phác đồ phối hợp kháng sinh có carbapenem nên cân nhắc chỉ sử dụng nếu MIC với meropenem hoặc imipenem của chủng *A. baumannii* phân lập ≤ 8 mg/L. Imipenem có thể là lựa chọn thay thế cho meropenem, tuy nhiên cần cân nhắc đến độc tính trên thần kinh khi sử dụng liều cao imipenem.

Lưu ý mặc dù không có giá trị điểm gãy (breakpoint) để phiên giải nhạy cảm/đề kháng của *Acinetobacter baumannii* với colistin, tuy nhiên hiệu quả của kháng sinh này sẽ không được đảm bảo nếu MIC > 2 mg/L. Cân nhắc bổ sung kháng sinh khí dung (colistin: 1-2 MUI pha trong 6 ml NaCl 0,9% x 2-3 lần/ngày) phối hợp với kháng sinh tĩnh mạch trong trường hợp viêm phổi thở máy do

Pseudomonas aeruginosa chỉ còn nhạy cảm với colistin trên kháng sinh đồ. Khí dung được thực hiện trước mỗi lần sử dụng truyền thuốc qua đường tĩnh mạch, nếu điều kiện cho phép nên sử dụng thiết bị khí dung màng rung (vibrating mesh nebulizer) hoặc thiết bị khí dung theo nguyên lý dòng phụt (jet nebulizer) để tối ưu phân bố thuốc vào mô phổi. Theo dõi chặt chẽ chức năng thận trong quá trình điều trị bằng phác đồ phổi hợp có colistin.

Tigecyclin mặc dù có hoạt tính trên *Acinetobacter baumannii*, tuy nhiên không được khuyến cáo điều trị viêm phổi bệnh viện, viêm phổi thở máy do có bằng chứng làm gia tăng nguy cơ tử vong trên bệnh nhân.

Cefiderocol, nếu được cấp phép lưu hành, nên được dự trữ cho các trường hợp viêm phổi bệnh viện, viêm phổi thở máy không thể sử dụng các kháng sinh khác do đề kháng, không đáp ứng, hoặc không dung nạp với các kháng sinh này. Cefiderocol nên được sử dụng phối hợp với các kháng sinh khác trong phác đồ điều trị.

3.3. Trực khuẩn gram âm đường ruột sinh ESBL (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*)

Với bệnh nhân viêm phổi bệnh viện và viêm phổi liên quan thở máy do trực khuẩn gram âm đường ruột sinh ESBL, lựa chọn hàng đầu là carbapenem (imipenem, meropenem, liều khuyến cáo trong bảng 3.1 và bảng 3.2). Trong trường hợp viêm phổi bệnh viện không kèm theo sốc nhiễm trùng, bệnh nhân không có giảm albumin huyết thanh, nếu chủng phân lập còn nhạy cảm với ertapenem, có thể cân nhắc sử dụng ertapenem (liều 1 g mỗi 24 giờ, truyền trong 30 phút). Chỉ cân nhắc sử dụng piperacillin/tazobactam hoặc cefepim trong trường hợp viêm phổi nhẹ, không có yếu tố nguy cơ, kết quả còn nhạy cảm trên kháng sinh đồ, vì hiệu quả của các kháng sinh này không chắc chắn so với carbapenem, đặc biệt trong trường hợp viêm phổi mắc kèm nhiễm khuẩn huyết.

3.4. Vi khuẩn đường ruột kháng carbapenem (*Carbapenem resistant Enterobacterales* - CRE)

Lựa chọn kháng sinh điều trị nên dựa trên kết quả độ nhạy cảm của chủng phân lập trên kháng sinh đồ; nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của kháng sinh và kiểu hình carbapenemase (nếu xác định được). Các kháng sinh có thể cân nhắc

trong phác đồ đơn trị liệu hoặc phối hợp để điều trị viêm phổi bệnh viện, viêm phổi thở máy do CRE bao gồm: colistin (liều khuyến cáo trong bảng 3.2), aminoglycosid (amikacin, Gentamycin, liều khuyến cáo trong bảng 3.2), fosfomycin (liều 4 g mỗi 8 giờ hoặc mỗi 6 giờ, tối đa 24 g/ngày), carbapenem (imipenem, meropenem) và kháng sinh mới phối hợp beta-lactam/chất ức chế beta-lactamase (ceftazidim/avibactam, liều 2,5 g mỗi 8 giờ, truyền dài 3 giờ). Ceftazidim/avibactam là lựa chọn ưu tiên điều trị các nhiễm trùng do các chủng sinh KPC hoặc OXA-48. Meropenem/vaborbactam, imipenem/relebactam có thể là các lựa chọn cân nhắc tương tự ceftazidim/avibactam với các nhiễm trùng do các chủng sinh KPC, nếu các thuốc được cấp phép lưu hành. Ở các đơn vị lâm sàng có dịch tễ lưu hành cao các chủng vi khuẩn sinh NDM hoặc các metallo- β -lactamase khác hoặc kết quả phân lập trước đó (quần cư hoặc xác định là căn nguyên gây bệnh) trên người bệnh là chủng sinh metallo- β -lactamase, cân nhắc sử dụng ceftazidim/avibactam phối hợp với aztreonam hoặc đơn trị liệu bằng cefiderocol, nếu các kháng sinh này được cấp phép lưu hành.

Chỉ nên sử dụng carbapenem trong phác đồ phối hợp nếu MIC của chủng vi khuẩn phân lập với meropenem hoặc imipenem ≤ 8 mg/L. Trong trường hợp này, cần sử dụng liều cao kết hợp truyền kéo dài carbapenem (2g mỗi 8h, truyền dài 3h với meropenem; 1 g mỗi 6-8h, truyền dài 3h với imipenem với bệnh nhân không suy giảm chức năng thận).

Khuyến cáo phối hợp ít nhất 2 kháng sinh còn nhạy cảm trên kháng sinh đồ nếu chủng vi khuẩn phân lập chỉ còn nhạy cảm với colistin, aminoglycosid hoặc fosfomycin.

Chế độ liều kháng sinh aminoglycosid cần được tối ưu để đảm bảo hiệu quả điều trị, ưu tiên sử dụng chế độ liều cao (ví dụ 25-30 mg/kg với amikacin) có kèm theo giám sát nồng độ thuốc trong máu.

Cân nhắc sử dụng ceftazidim/avibactam (đơn trị liệu) khi xác định chủng vi khuẩn còn nhạy cảm trên kháng sinh đồ và việc sử dụng colistin hay aminoglycosid không phù hợp cho người bệnh do độc tính trên thận hoặc không có điều kiện giám sát nồng độ thuốc trong máu với kháng sinh aminoglycosid hoặc đáp ứng lâm sàng kém với phác đồ phối hợp có colistin hay aminoglycosid.

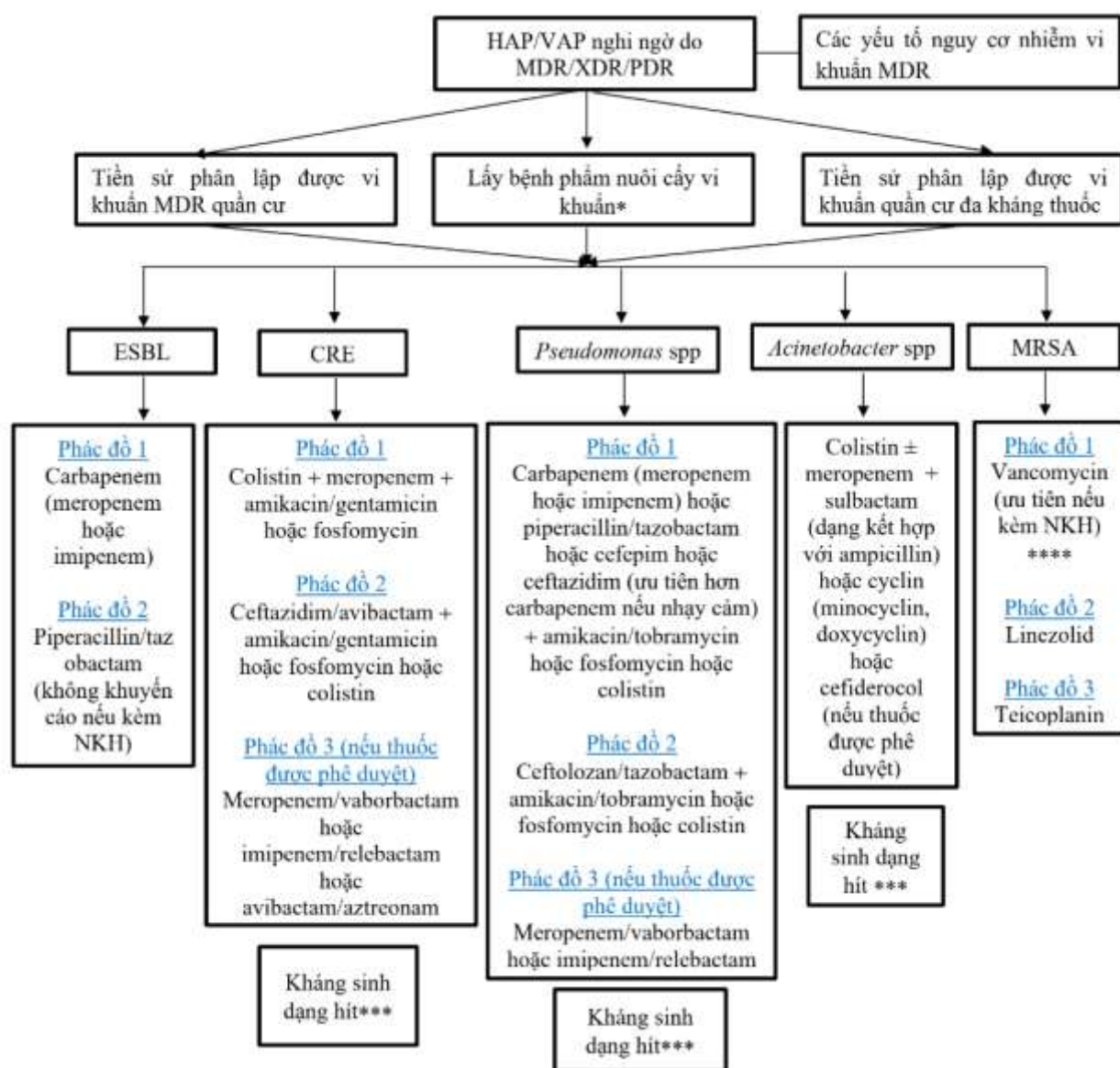
Cân nhắc bổ sung kháng sinh khí dung (colistin: 1-2 MUI pha trong 6 ml NaCl 0,9% x 2-3 lần/ngày hoặc aminoglycosid: amikacin 15-20 mg/kg, pha trong 6 ml NaCl 0,9%, chia 1-2 lần trong ngày) phối hợp với kháng sinh tĩnh mạch trong trường hợp viêm phổi thở máy do CRE chỉ còn nhạy cảm với colistin hoặc aminoglycosid trên kháng sinh đồ. Khí dung được thực hiện trước mỗi lần sử dụng truyền thuốc qua đường tĩnh mạch, nếu điều kiện cho phép nên sử dụng thiết bị khí dung màng rung (vibrating mesh nebulizer) hoặc thiết bị khí dung theo nguyên lý dòng phụt (jet nebulizer) để tối ưu phân bố thuốc vào mô phổi.

3.5. *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA)

Kháng sinh lựa chọn trong điều trị viêm phổi bệnh viện và viêm phổi liên quan thở máy do MRSA là glycopeptid (vancomycin, teicoplanin) hoặc linezolid [5, 18, 54]. Việc lựa chọn linezolid hay kháng sinh glycopeptid tùy thuộc vào người bệnh để giảm thiểu biến cố bất lợi liên quan đến thuốc (giảm bạch cầu và độc tính trên thận với vancomycin, giảm tiểu cầu và các tương tác thuốc với linezolid) và mức độ nhạy cảm của chủng vi khuẩn phân lập với vancomycin (khuyến cáo sử dụng linezolid nếu MIC của tụ cầu với vancomycin $\geq 1,5$ mg/L).

Không khuyến cáo phối hợp các kháng sinh có phổ trên MRSA, hay sử dụng các kháng sinh khác ngoài nhóm glycopeptid và linezolid để điều trị viêm phổi bệnh viện, viêm phổi thở máy.

Liều vancomycin (bảng 3.1 và 3.2) nên được tối ưu theo khuyến cáo đồng thuận của Hội Truyền nhiễm Hoa Kỳ (IDSA) và Hội Dược sĩ bệnh viện Hoa Kỳ (ASHP) năm 2020, để đạt đích AUC/MIC từ 400-600.



Hình 3.1. Đề xuất phác đồ kháng sinh điều trị HAP/VAP do vi khuẩn kháng thuốc

CRE: *Enterobacterales* kháng carbapenem; ESBL: men beta-lactamase phổ rộng; HAP: viêm phổi mắc phải tại bệnh viện; VAP: viêm phổi liên quan đến thở máy; MDR: đa kháng; XDR: kháng mở rộng; PDR: toàn kháng; * mẫu bệnh phẩm hô hấp xâm lấn được lấy bằng kỹ thuật sinh thiết xuyên phế quản như: rửa phế quản phế nang, chải đờm có bảo vệ; mẫu bệnh phẩm hô hấp không xâm lấn như dịch hút nội khí quản. Cây máu đồng thời với bệnh phẩm hô hấp. ** Tùy vào mức độ kháng thuốc ở cơ sở. *** Kháng sinh dạng hít phụ thuộc kháng sinh đồ: colistin 1-2MUI dạng khí dung mỗi 8 giờ; Tobramycin 300mg dạng khí dung mỗi 12 giờ; amikacin 250mg hoặc 500mg dạng khí dung mỗi 12 giờ; gentamycin 80mg dạng khí dung mỗi 12 giờ. **** Khuyến cáo giám sát nồng độ thuốc trong máu để hiệu chỉnh liều.

Bảng 3.3. Hoạt tính in vitro của các kháng sinh BL/BLI mới (phối hợp beta-lactam/chất ức chế beta-lactamase) và cefiderocol trên các chủng vi khuẩn gram âm kháng carbapenem

Cơ chế chính đề kháng carbapenem	<i>Enterobacterales</i>			<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Độ t biến OprD2 Bơm tổng thuốccc MBLd	<i>Acinetobacter baumannii</i> OXAe
	Carbapenemas e nhóm A (KPC)	Carbapenemas e nhóm D (tương tự OXA-48a)	Carbapenemas e nhóm B (MBLb)		
Ceftolozantazobactam	-	-	-	+++ 75%-90% ^f	- g
Ceftazidimavibactam	+++ 96%-99%	+++ 96%-99%	-	++ 60%-70%	- g
Ceftazidimavibactam + aztreonam	+++ 96%-99%	+++ 96%-99%	+++ >90%	± (MBL) 0-25%	- g
Meropenemvaborbactam	+++ 95%-99%	-	-	-	-
Imipenemrelebactam	+++ 88%-95%	±	-	++ 70%-90%	-
Cefiderocol	+++ 84%-91%	+++ 88%-93%	++VIM: 79%-81% NDM: 41%-51%	+++ >90%	+++iMIC ≤ 2mg/L với > 90% các chủng phân lập

Mức độ nhạy cảm chỉ được phân tích trên các chủng kháng carbapenem

Chú thích: KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; MBL: Metallo-beta-lactamase; NDM: New-Delhi MBL; MIC: Nồng độ ức chế tối thiểu; a OXA-48 và các dẫn chất (e.g., OXA-181 and OXA-232) thủy phân các penicillin và carbapenem nhưng không thủy phân các cephalosporin phổ mở rộng; b NDM là tuýp MBL chính trên các chủng *Enterobacterales* (các tuýp khác như VIM ít phổ biến hơn); c Bơm tổng thuốc chính liên quan đến tình trạng *P.aeruginosa* kháng carbapenem là MexAB-OprM và MexEF-OprN; d các type MBL khác (VIM, IMP, NDM, SPM) đôi khi được ghi nhận trên cả *P.aeruginosa* sinh carbapenemase nhóm A (KPC và GES) và nhóm C (cấu trúc tương tự OXA-48); e Chủ yếu là các enzym có cấu trúc tương tự OXA-23, OXA-24/40 và OXA-58; f ceftolozan-tazobactam không có hoạt tính trên các chủng *P.aeruginosa* sinh carbapenemase được phân lập; g khả năng đề kháng nội tại hoặc mức độ nhạy cảm hạn chế; h hoạt

tính dựa trên sự phối hợp của aztreonam và avibactam; i Không có điểm gây nhạy cảm theo EUCAST (dữ liệu không đầy đủ).

Bảng 3.4. Phổ tác dụng của các kháng sinh beta-lactam mới có/không phối hợp với chất ức chế beta-lactamase

	<i>Enterobacterales</i> sinh carbapenemase			Vi khuẩn gram âm không sinh betalactamase	
	Phân loại Ambler				
	Nhóm A (KPC)	Nhóm B=MBL (NDM)	Nhóm D (OXA-48)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> XDR	<i>Acinetobacter baumannii</i> kháng imipenem
Ceftolozantazobactam					
Ceftazidimavibactam					
ImipenemCilastatinRelebactam					
Meropenemvaborbactam					
Cefiderocol					
Avibactam+ Aztreonam					

Chú thích: KPC=*Klebsiella pneumoniae* carbapenemases; MBL=metallo-beta-lactamases; NDM=New-Delhi MBL; OXA-48=oxacilinase-48; XDR=Kháng thuốc mở rộng; màu xanh: Đa số các chủng còn nhạy cảm; màu đỏ: đa số các chủng đã đề kháng; màu cam: Tỷ lệ nhạy cảm cao trong *in vitro*, tuy nhiên hiệu quả lâm sàng không ổn định, tỷ lệ tử vong lớn được ghi nhận trên 1 nhóm bệnh nhân trong thử nghiệm lâm sàng.

4. Theo dõi điều trị và thời gian dùng kháng sinh

- Đánh giá đáp ứng điều trị:

Đánh giá đáp ứng điều trị viêm phổi bệnh viện/viêm phổi liên quan thở máy dựa vào tiêu chuẩn lâm sàng và procalcitonin.

- Thời gian dùng kháng sinh:

+ Thời gian điều trị thông thường là 7 ngày nếu không phải vi khuẩn đa kháng và bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị ban đầu. Thời gian điều trị có thể kéo dài tùy theo loại vi khuẩn gây bệnh và cơ địa bệnh nhân.

+ Quyết định ngừng kháng sinh dựa vào đáp ứng lâm sàng và kết quả xét nghiệm procalcitonin. Nồng độ procalcitonin được khuyến cáo để xem xét ngừng kháng sinh là 0,25 – 0,5 ng/lít hoặc giảm ít nhất 80% so với giá trị cao nhất ghi nhận được trong quá trình điều trị.

- Trường hợp không đáp ứng sau một thời gian điều trị, phải hội chẩn với được lâm sàng, vi sinh, tìm căn nguyên khác...

*** Tài liệu tham khảo**

Nguyễn Gia Bình, Ngô Quý Châu (2023), “*Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị viêm phổi bệnh viện và viêm phổi liên quan đến thở máy*”, Nhà xuất bản Y học, tr 50-78.

Bài 2. Phối hợp hai carbapenem trong điều trị gram âm kháng thuốc

Ds. Nguyễn Thị Thu Hương

Carbapenem, bao gồm imipenem, meropenem, ertapenem và doripenem, là nhóm kháng sinh có phổ kháng khuẩn rộng, tác dụng trên hầu hết các beta-lactamase và cephalosporinase được tìm thấy ở vi khuẩn gram âm. Tuy nhiên việc sử dụng rộng rãi nhóm kháng sinh này khiến cho các carbapenemase ngày càng xuất hiện nhiều, tỷ lệ kháng với nhóm carbapenem ngày càng tăng. Để tăng hiệu quả điều trị, giảm đề kháng kháng sinh, năm 2011 Bulik và Nicolau đề xuất ý tưởng phối hợp carbapenem, bắt đầu có các thử nghiệm invitro và trên động vật. Từ đó đến nay đã có một số nghiên cứu phối hợp hai carbapenem trên invitro và trên lâm sàng.

Hầu hết các nghiên cứu kết hợp ertapenem và 1 kháng sinh khác thuộc nhóm carbapenem (doripenem, meropenem và imipenem), giả thuyết đưa ra là do ertapenem có ái lực cao với các enzyme carbapenemase, do đó sẽ thu hút các enzyme này và tạo khoảng trống để kháng sinh carbapenem còn lại hoạt động hiệu quả [2]. Một số các nghiên cứu trên invitro và động vật cho thấy sự kết hợp này mang lại hiệu quả hiệp đồng so với đơn trị liệu [3,4].

1. Nghiên cứu trên vi sinh

Năm 2022 Jiayue Lu và cộng sự đã thực hiện nghiên cứu Đánh giá hiệu quả phối hợp hai carbapenem trên các chủng vi khuẩn gram âm kháng carbapenem tại Trung Quốc, nghiên cứu thu thập 203 chủng CR-GNB có MIC meropenem ≥ 4 $\mu\text{g/mL}$, hoặc ertapenem MIC ≥ 2 $\mu\text{g/mL}$, được phân lập từ bệnh phẩm đường ruột ($n=40$) và đường hô hấp ($n=163$) từ các khoa HSCC. Các chủng vi khuẩn nghiên cứu được liệt kê trong bảng dưới đây:

Bảng 1. Các chủng và các enzyme carbapenemase tương ứng trong nghiên cứu

Table 1

Species and carriage of carbapenemase genes of clinical carbapenem-resistant Gram-negative isolates in this study.

Bacterial species	Total no. (percentage)	No. (percentage) of bla _{KPC-2} -positive strains	No. (percentage) of bla _{NDM} -positive strains			No. (percentage) of bla _{OXA-24} -positive strains	No. (percentage) of bla _{BMP} -positive strains		
			bla _{NDM-1}	bla _{NDM-4}	bla _{NDM-5}		bla _{BMP-4}	bla _{BMP-26}	bla _{BMP-30}
<i>E. coli</i>	30 (14.78%)	17 (8.37%)	11 (5.42%)	0	1 (0.49%)	0	0	1 (0.49%)	0
<i>K. aerogenes</i>	7 (3.45%)	6 (2.96%)	0	0	0	0	0	0	0
<i>K. pneumoniae</i>	134 (66.01%)	93 (45.81%)	18 (8.87%)	1 (0.49%)	0	7 (3.45%)	4 (1.97%)	0	10 (4.93%)
<i>P. aeruginosa</i>	10 (4.93%)	10 (4.93%)	0	0	0	0	0	0	0
<i>S. marcescens</i>	10 (4.93%)	10 (4.93%)	0	0	0	0	0	0	0
Others ^a	12 (5.91%)	6 (2.96%)	7 (3.45%)	0	0	0	0	0	0
Total	203	142 (69.95%)	36 (17.73%)	1 (0.49%)	1 (0.49%)	7 (3.45%)	4 (1.97%)	1 (0.49%)	10 (4.93%)

^a Others included *K. michiganensis*, *E. hormaechei*, *P. rettgeri*, *R. planticola*, *C. freundii* and *C. roseni*.

Tác giả đánh giá hiệu quả phác đồ phối hợp dựa trên giá trị FIC như sau:

Công thức: $\sum FIC = FIC$ của kháng sinh A + FIC của kháng sinh B, trong đó:

+ FIC của kháng sinh A = MIC của A trong phối hợp / MIC của A đơn lẻ.

+ FIC của kháng sinh B = MIC của B trong phối hợp / MIC của B đơn lẻ.

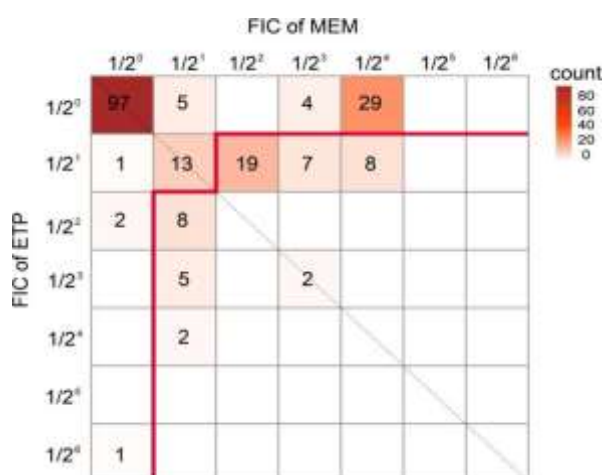
- Hiệp đồng: $\sum FIC \leq 0,5$

- Hiệp đồng 1 phần: $\sum 0,5 < FIC \leq 1$

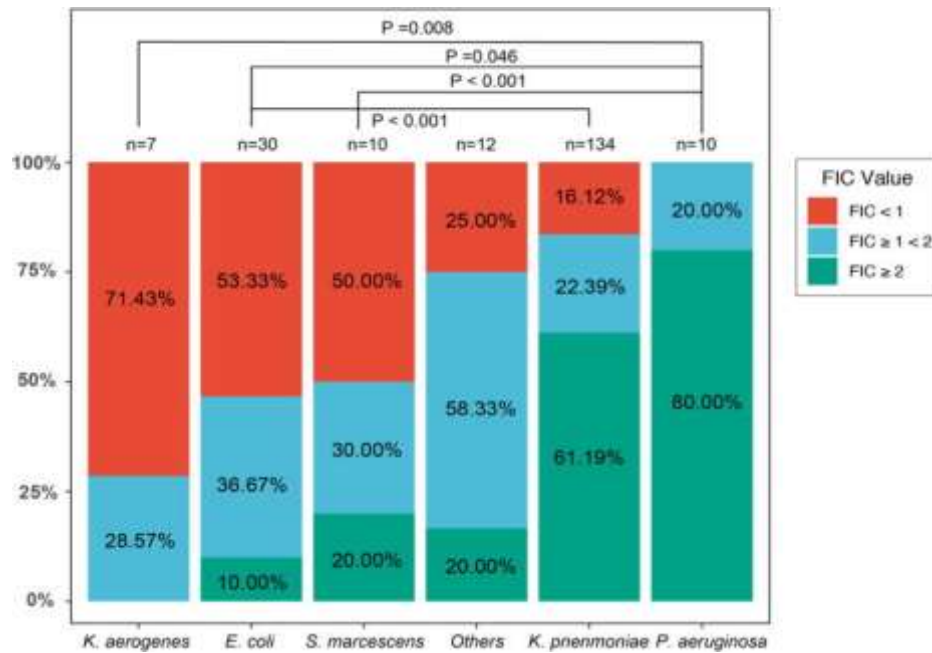
- Cộng tác dụng: $1 < \sum FIC \leq 2$

- Đối kháng: $\sum FIC > 2$

Bảng 2. FIC meropenem, FIC ertapenem và $\sum FIC$ các chủng phân lập được



Trong số các chủng vi khuẩn phân lập được, có 1 chủng cho thấy sự hiệp đồng hoàn toàn, 50 (24,63%) chủng hiệp đồng 1 phần, 97 (47,78%) chủng đối kháng ($FIC \geq 2$).

Bảng 3. Phân bố giá trị FIC ở các chủng vi khuẩn

Có sự khác biệt đáng kể giữa các chủng *K.aerogenes* và *P.aeruginosa* ($P = 0,008$), *E. coli* và *P.aeruginosa* ($P = 0,046$), *E.coli* và *K.pneumoniae* ($P < 0,001$) và *S. marcescens* và *P. aeruginosa* ($P < 0,001$).

Với các chủng *K.aerogenes* và *E.coli*, tỷ lệ hiệp đồng khá cao (71,43% và 53,33%). Trong khi với các chủng *K.pneumonia* và *P.aeruginosa* tỷ lệ đối kháng chiếm 61,19% và 80%. Tra cứu và so sánh theo các carbapenemase thì ta thấy tỷ lệ hiệp đồng trong IMP, NDM cao hơn nhiều so với KPC. Kết quả này khá khác biệt với nghiên cứu năm 2015 của Poirel và cộng sự [6] cho thấy sự hiệp đồng ở KPC cao hơn, điều này có thể do sự khác biệt kiểu gen của đối tượng nghiên cứu.

Một nghiên cứu trên 50 chủng *K. pneumoniae* đa kháng tại Khoa Hồi sức tích cực/ Bệnh viện Bạch Mai [5] cũng cho kết quả tương tự nghiên cứu của Jiayue Lu và cộng sự [2], phác đồ phối hợp hai carbapenem (imipenem + ertapenem và meropenem + ertapenem) cho tỷ lệ hiệp đồng không cao trên các chủng *K. pneumoniae* (14% và 6%), cho dù cách diễn giải FIC của 2 nghiên cứu này có một vài điểm khác biệt nhỏ.

Theo nghiên cứu in vitro của Poirel và cộng sự [6] cũng chỉ ra rằng sự kết hợp chứa imipenem cho hiệu quả cao nhất trong điều trị nhiễm trùng *K. pneumoniae* sinh carbapenemase, trong khi ertapenem có thể không phải là lựa chọn tốt nhất để bất hoạt carbapenemase. Tuy nhiên, dữ liệu in vivo về DCT chứa imipenem vẫn

còn rất hạn chế, có thể là do độc tính trên hệ thần kinh trung ương của imipenem và độ ổn định ngắn của chế phẩm tiêm tĩnh mạch [1].

2. Nghiên cứu trên lâm sàng

Năm 2020, Yuan-yuan Li và cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu tổng quan hệ thống so sánh hiệu quả và độ an toàn phác đồ phối hợp carbapenem với các phác đồ khác trên vi khuẩn gram âm đa kháng [1]. Nghiên cứu này đánh giá trên 3 nghiên cứu đoàn hệ (235 bệnh nhân) và 18 báo cáo ca lâm sàng (90 bệnh nhân).

2.1. Kết quả đánh giá 3 nghiên cứu đoàn hệ:

Bảng 4. Phác đồ kháng sinh sử dụng trong nghiên cứu

Phác đồ hai carbapenem	Phác đồ so sánh
Ertapenem: 1g mỗi 12h Meropenem: 2g mỗi 8h (truyền liên tục 3h)	Colistin, gentamycin, tygecyclin. Đơn trị liệu hoặc phối hợp
Ertapenem: 1g mỗi 24h Doripenem: 2g mỗi 8h (truyền liên tục trong 4h)	Doripenem + colistin
Ertapenem: 1g mỗi 24h Meropenem: 2g mỗi 8h	Colistin Colistin + tygecyclin/ gentamycin/ rifampicin/carbapenem/aminoglycosides. Aminoglycosides + carbapenem Meropenem + fluoroquinolones

Kết quả nghiên cứu cho thấy:

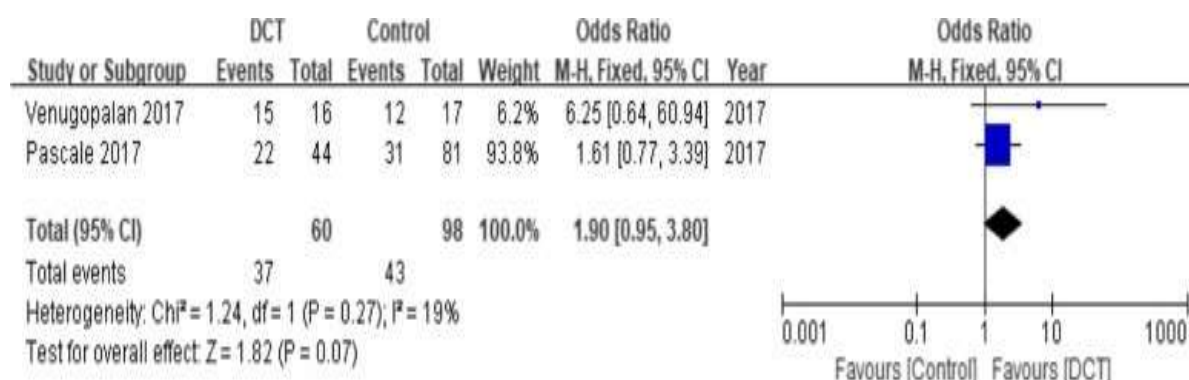
- Về đáp ứng lâm sàng: Không có khác biệt đáng kể giữa BN dùng DCT và Bn được điều trị bằng các kháng sinh khác (OR = 1.74, 95% CI = 0.99–3.06, P = 0.05)

Bảng 5. Biểu đồ về đáp ứng lâm sàng với bệnh nhân nhiễm Enterobacteriaceae kháng carbapenem (CRE)



- Đáp ứng về vi sinh: Hai nghiên cứu (158 BN) đã báo cáo về đáp ứng vi sinh, không có sự khác biệt về vi sinh ở bệnh nhân nhiễm CRE giữa nhóm sử dụng hai carbapenem và nhóm chứng (OR = 1.90, 95% CI = 0.95–3.80, $P = 0.07$)

Bảng 6. Biểu đồ về đáp ứng vi sinh với BN nhiễm CRE

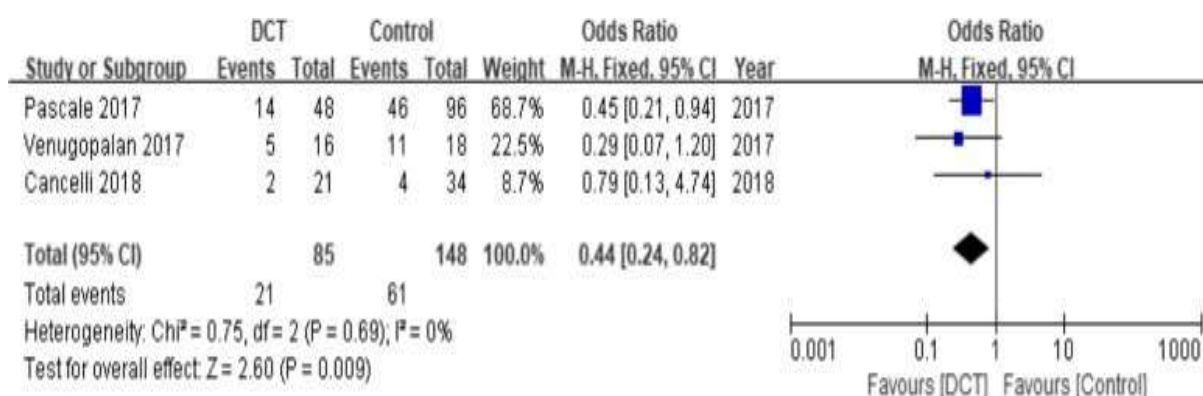


- Tác dụng phụ: Không có nghiên cứu nào có báo cáo về tác dụng phụ

- Tỷ lệ tử vong:

Báo cáo về tỷ lệ tử vong sau 30-60 ngày theo dõi: tỷ lệ tử vong ở nhóm DCT thấp hơn nhóm chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (OR = 0.44, 95% CI = 0.24–0.82, $P = 0.009$)

Bảng 7. Biểu đồ về tỷ lệ tử vong ở BN nhiễm CRE



2.2 Báo cáo ca lâm sàng

Báo cáo 18 ca bệnh với 90 bệnh nhân, trong đó:

- Nhiễm trùng chủ yếu do *K. pneumoniae* đa kháng. Nhiễm trùng máu, phổi, tiết niệu, nhiễm trùng da, vết mổ,...

- Phác đồ phối hợp carbapenem: phối hợp ertapenem (0,5-1g/24h) với meropenem (1-2g mỗi 8h hoặc mỗi 12h) hoặc doripenem (0,5-2g mỗi 8h)

- Đáp ứng lâm sàng: 59 (65.6%) bệnh nhân, đáp ứng vi sinh: 63 (70%) bệnh nhân. đáp ứng cao nhất ở BN nhiễm trùng tiết niệu (21/26-80,8%)

- Báo cáo tác dụng phụ: co giật (3), viêm màng não vô trùng (2), phát ban toàn thân (1), tăng bạch cầu ái toan (1), buồn nôn (1) và tăng natri máu (1). Không có tác dụng phụ nào dẫn đến gián đoạn điều trị.

- Tỷ lệ tử vong: 24,4% (22 BN), trong đó có 10 trường hợp tử vong dù lâm sàng hoặc vi sinh có cải thiện.

Như vậy phác đồ phối hợp 2 carbapenem không cho thấy hiệu quả vượt trội trên lâm sàng khi so sánh với các phác đồ khác ngoại trừ tỷ lệ tử vong thấp hơn [1]. Tuy nhiên có thể cân nhắc lựa chọn phối hợp carbapenem trong trường hợp bệnh nhân không chịu được tác dụng phụ của các kháng sinh như colistin hoặc không đủ khả năng chi trả với các thuốc thế hệ mới có chi phí quá cao.

Tài liệu tham khảo:

1. Yuan-yuan Li, Jin Wang, Rui Wang , Yun Cai. Double-carbapenem therapy in the treatment of multidrug resistant Gramnegative bacterial infections: a systematic review and meta-analysis. (2020) BMC infectious diseases.
2. Jiayue Lu và cộng sự. Effectiveness of a double-carbapenem combinations against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. 2022. Pubmed
3. Bulik C.C., Nicolau D.P. Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob. 2011[[PMC free article](#)]
4. Giamarellou H., Galani L., Baziaka F., Karaikos I. Effectiveness of a double-carbapenem regimen for infections in humans due to carbapenemase-producing pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. 2013;[[PMC free article](#)]
5. Phạm Hồng nhung, Nguyễn Mỹ Linh. Xác định hiệu quả phối hợp hai carbapenem invitro trên các chugnr K.pneumoniae sinh carbapenemase. 2022. TCNCYH 157, 9/2022
6. Poirel L., Kieffer N., Nordmann P. *In vitro* evaluation of dual carbapenem combinations against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. J Antimicrob Chemother 2015

Bài 3. Thuốc dễ nhầm lẫn trong cấp phát, sử dụng

Tổng hợp. Ds Hoàng Mỹ Hạnh



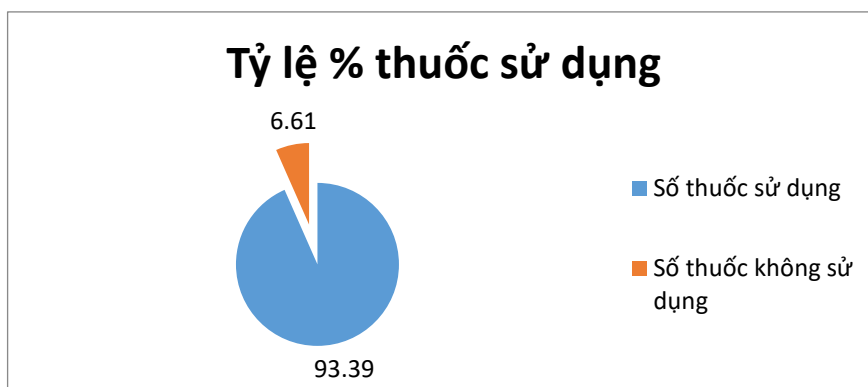


Bài 4. Báo cáo phân tích, sử dụng thuốc tại Bệnh viện Bổng Quốc gia Lê Hữu Trác năm 2023

Tổng hợp. Ds Hoàng Mỹ Hạnh

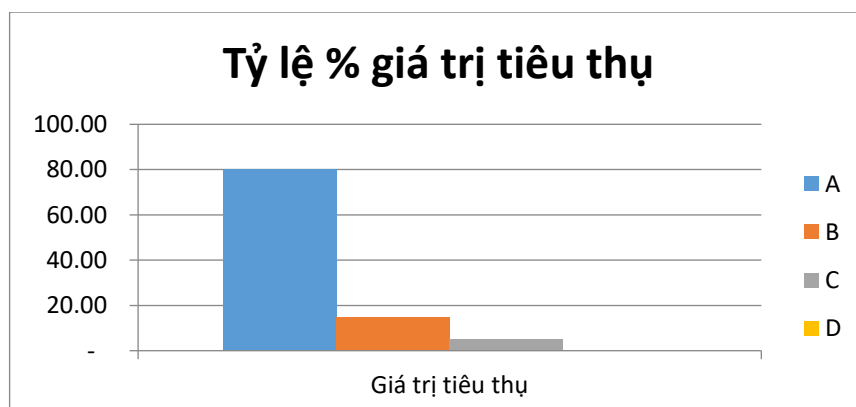
Bảng 1: Tỷ lệ sử dụng thuốc trong bệnh viện

Stt	Chỉ tiêu	Số lượng	Tỷ lệ %
1	Số thuốc sử dụng	226	93.39
2	Số thuốc không sử dụng	16	6.61
3	Tổng số thuốc	242	100



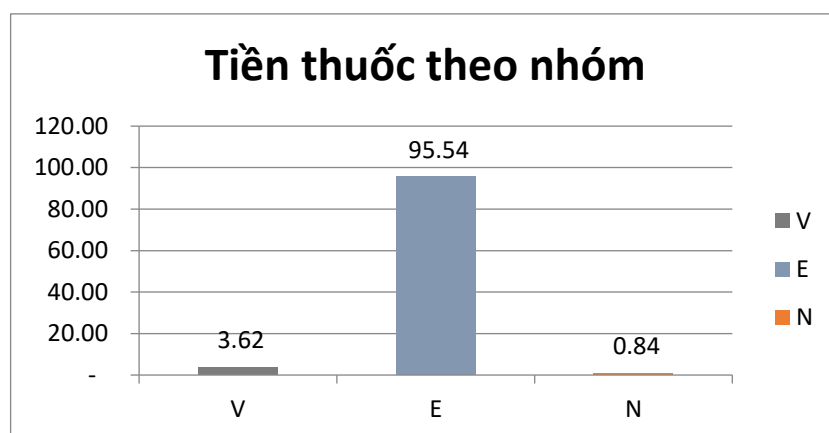
Bảng 2: Cơ cấu sử dụng thuốc theo phương pháp ABC

Hạng	Khoản mục thuốc	% khoản mục	% Giá trị tiêu thụ
A	30	12.40	80.07
B	34	14.05	14.91
C	162	66.94	5.02
D	16	6.61	-
Tổng	242	100.00	100

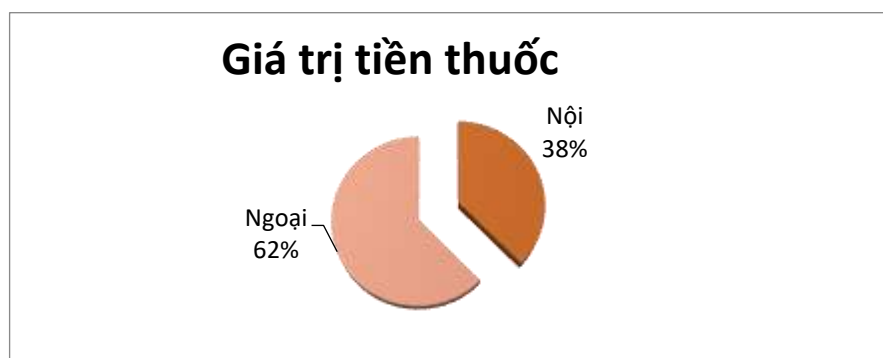


Bảng 3: Kết quả % tiền thuốc theo nhóm VEN

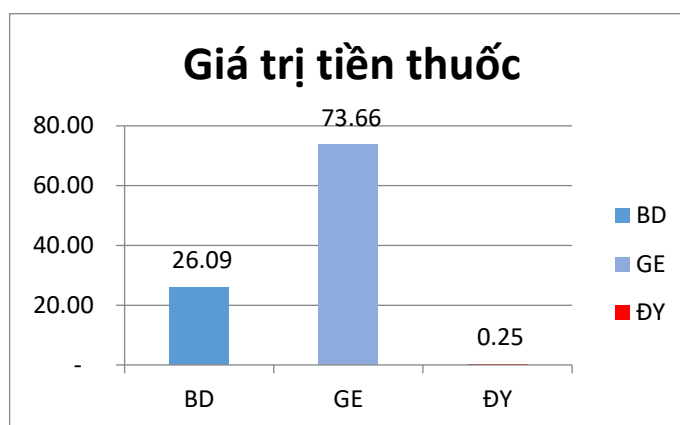
Nhóm	Tiền thuốc theo nhóm	Tỷ lệ %
V	1,331,941,577	3.62
E	35,146,986,462	95.54
N	309,774,920	0.84
Tổng	36,788,702,959	100.00

**Bảng 4: Kết quả phân tích sử dụng thuốc nội, ngoại**

Thuốc	Giá trị tiền thuốc	Tỷ lệ %
Nội	15,176,791,010	37.58
Ngoại	25,213,493,689	62.42
Tổng	40,390,284,699	100.00

**Bảng 5: Phân tích sử dụng thuốc generic- biệt dược - đông y**

Thuốc	Giá trị tiền thuốc	Tỷ lệ %
BD	10,536,412,472	26.09
GE	29,751,604,209	73.66
DL	102,268,019	0.25
Tổng	40,390,284,699	100.00



Bảng 6: Phân tích sử dụng theo nhóm tác dụng dược lý

Stt	Nhóm thuốc	Giá trị tiền thuốc	Tỷ lệ %
1	Thuốc gây tê, gây mê, thuốc giãn cơ, giải giãn cơ	1,080,217,639	2.67
2	Thuốc giảm đau, hạ sốt; chống viêm không steroid; thuốc điều trị gút và các bệnh xương khớp	238,884,491	0.59
3	Thuốc chống dị ứng và dùng trong các trường hợp quá mẫn	10,732,305	0.03
4	Thuốc giải độc và các thuốc dùng trong trường hợp ngộ độc	171,156,600	0.42
5	Thuốc chống co giật, chống động kinh	1,049,048	0.00
6	Thuốc điều trị ký sinh trùng, chống nhiễm khuẩn	24,298,724,243	60.16
11	Thuốc tác dụng đối với máu	1,143,084,540	2.83
12	Thuốc tim mạch	598,777,070	1.48
13	Thuốc điều trị bệnh da liễu	7,235,285,614	17.91
16	Thuốc lợi tiểu	24,574,696	0.06
17	Thuốc đường tiêu hóa	453,426,017	1.12
18	Hocmon và các thuốc tác động vào hệ thống nội tiết	200,094,648	0.50
20	Thuốc làm mềm cơ và ức chế cholinesterase	96,364,098	0.24
21	Thuốc điều trị bệnh mắt, tai mũi họng	5,985	0.00
23	Fung dịch lọc màng bụng, lọc máu	1,928,500,000	4.77
24	Thuốc chống rối loạn tâm thần và thuốc tác động lên hệ thần kinh	8,126,162	0.02
25	Thuốc tác dụng trên đường hô hấp	166,439,817	0.41
26	Dung dịch điều chỉnh nước, điện giải, cân bằng acid-base và các dung dịch tiêm truyền khác	1,566,021,598	3.88
27	Khoáng chất và vitamin	105,607,460	0.26
28	Thuốc hướng thần	529,092,630	1.31
29	Thuốc gây nghiện	351,049,900	0.87
30	Thuốc khác	2,631,300	0.01
31	Thuốc được liệu	180,438,839	0.45
Tổng giá trị tiền thuốc		40,390,284,699	100.00

