

ĐIỀU TRỊ NHIỄM KHUẨN HUYẾT DO TỤ CẦU VÀNG ĐỀ KHÁNG METHICILIN BẰNG PHỐI HỢP KHÁNG SINH FOSFOMYCIN VÀ AMIKACIN TRÊN 1 CA BỆNH NHÂN BÔNG

Theo Oki Nugraha Putra và cộng sự
Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research, 11(3), 2018

Lược dịch: **Trần Quang Phú, Lương Quang Anh**
Bệnh viện Bông quốc gia Lê Hữu Trác

Nhiễm khuẩn do *Staphylococcus aureus* kháng Methicillin (MRSA) được ghi nhận thường xuyên ở hầu hết các trung tâm y tế, đặc biệt là những bệnh nhân có thời gian điều trị kéo dài ở khoa Hồi sức tích cực. Ở những bệnh nhân bông, tử vong do thất bại trong hồi sức ban đầu không còn phổ biến trong những năm gần đây. Nhiễm khuẩn huyết là nguyên nhân chính tử vong ở những bệnh nhân này mặc dù có sự ra đời của nhiều kháng sinh mới. Sự xuất hiện của các vi khuẩn kháng thuốc là hậu quả phổ biến của việc lạm dụng thuốc kháng sinh, được minh họa bằng sự xuất hiện của MRSA.

MRSA là một trong những tác nhân gây bệnh quan trọng nhất có thể dẫn đến sốc nhiễm khuẩn nặng và tử vong. Theo nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân bông nặng dễ bị nhiễm MRSA hơn vì mất hàng rào bảo vệ da và các vấn đề về miễn dịch. Sự bùng phát nhiễm khuẩn do MRSA ở bệnh nhân bông đã được báo cáo rộng rãi và sự tồn tại của MRSA trong các đơn vị điều trị bông đã được chứng minh bằng các bằng chứng thuyết phục. Trong vài năm gần đây, tỷ lệ nhiễm MRSA được phân lập từ lâm sàng tăng mạnh ở Trung Quốc, đặc biệt ở bệnh nhân bông.

Vancomycin là kháng sinh thuộc nhóm glycopeptid, được lựa chọn điều trị cho nhiễm trùng MRSA. Tuy nhiên, việc sử dụng kháng sinh Vancomycin trong lâm sàng gần đây đặt ra một câu hỏi: Điều trị nhiễm trùng MRSA khi nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của Vancomycin là > 1mg/L với các báo cáo về tỷ lệ thất bại trong điều trị tăng lên và tăng nguy cơ tử vong ở bệnh nhân do không có khả năng đạt được mục tiêu dược động học (Pharmacokinetic - PK) và dược lực học (Pharmacodynamic - PD).

Mặc dù các thuốc kháng sinh như Vancomycin đã được chứng minh là có hiệu quả trong việc kiểm soát nhiễm trùng MRSA, nhưng MRSA vẫn là một tác nhân phổ biến gây tử vong ở bệnh nhân bông. Fosfomicin được mô tả ban đầu bởi Hendlin và cộng sự từ hơn ba thập kỷ trước. Fosfomicin có hiệu quả trong việc kiểm soát nhiễm trùng do MRSA, đặc biệt là khi kết hợp với các kháng sinh khác.

Chúng tôi mô tả một ca bệnh nhiễm MRSA do bông nhiệt ướt không đáp ứng với điều trị bằng Ceftazidim ban đầu nhưng đáp ứng lâm sàng với điều trị bằng Fosfomicin-Amikacin.

Mô tả ca lâm sàng: Bệnh nhân nam 31 tuổi bị bông nước sôi khi làm việc cạnh máy phát điện chạy bằng hơi nước vào tháng 8

năm 2016. Bệnh nhân nhập viện ở ngày thứ 9 sau bỏng sau khi đã điều trị tại một bệnh viện tư nhân tại Pati (Trung tâm Java) và chuyển đến bệnh viện Dr. Soetomo.

Thăm khám toàn thân: Bệnh nhân có ý thức tốt, sốt, không thiếu máu, bạch cầu và albumin bình thường, không có tiền sử bệnh đái tháo đường hoặc tăng huyết áp, không có biểu hiện nhiễm trùng huyết. Bệnh nhân bỏng độ II với diện tích bỏng 37,5% ở vùng mặt kèm theo cháy lông mi, ngực bụng, phía trước và sau hai tay, cơ quan sinh dục.

Ban đầu, bệnh nhân được điều trị bằng tiêm Ceftazidim 1g bằng đường tĩnh mạch 3 lần/ngày dùng trong 7 ngày cùng với các loại thuốc hỗ trợ. Trong thời gian nhập viện, phẫu thuật cắt lọc hoại tử được thực hiện 3 lần. Phẫu thuật cắt lọc hoại tử được thực hiện dưới sự giám sát chặt chẽ của bác sĩ. Sau phẫu thuật, vết thương được điều trị bằng băng gạc có chứa Bạc.

Bệnh nhân được điều trị trong 7 ngày bằng Ceftazidim, nhưng đến ngày thứ 5 thì kết quả xét nghiệm cho thấy bạch cầu tăng ($> 27,10^3$) kèm theo sốt, bệnh nhân được được chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết. Bệnh nhân có dấu hiệu không đáp ứng với Ceftazidim. Tiến hành cấy máu, phân lập chủng vi khuẩn từ mẫu máu tĩnh mạch ở cánh tay phải và tay trái, nuôi cấy để phân lập MRSA. Kháng sinh đồ được thực hiện bởi phương pháp khuếch tán trên đĩa Kirby-Bauer, nhận thấy rằng chủng vi khuẩn đã phân lập còn nhạy cảm với Tetracyclin, Erytromycin, Clindamycin, Quinupristin-Dalfopristin, Fosfomycin và Vancomycin.

Chủng vi khuẩn MRSA được phân lập có khả năng kháng Gentamicin, Ampicillin, Ampicillin-Sulbactam, Penicillin G, Oxacillin, Chloramphenicol, Levofloxacin và Moxifloxacin. Bệnh nhân được cô lập và điều trị bằng Fosfomycin 2g tiêm tĩnh mạch

với liều 2 lần/ngày trong 7 ngày đầu tiên và sau đó Fosfomycin được kết hợp với Amikacin IV với liều 500mg mỗi ngày một lần. Bệnh nhân trải qua 14 ngày điều trị bằng Fosfomycin và 8 ngày điều trị bằng Amikacin. Hết đợt kháng sinh, xét nghiệm nuôi cấy vi khuẩn là âm tính.

Bàn luận về ca bệnh: MRSA là mầm bệnh phổ biến cả trong cộng đồng và trong bệnh viện. Nhiễm trùng vết bỏng do MRSA gây tử vong cao, có thể vào khoảng $\frac{3}{4}$ số bệnh nhân có vết thương nhiễm khuẩn. Do được sử dụng không đúng cách và liều kháng sinh dưới mức tối ưu, xuất hiện các chủng vi sinh vật mang gen kháng thuốc. Nó là gánh nặng cho bệnh nhân và gia đình cũng như chi phí của quốc gia trong lĩnh vực chăm sóc sức khỏe.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, MRSA đã được phân lập từ bệnh nhân bỏng nước sôi. Trong bỏng, khi hàng rào bảo vệ như da bị tổn thương, là môi trường thuận lợi để vi khuẩn phát triển và có nhiều nguy cơ lây nhiễm sang các vết thương khác. Điều đó có thể giải thích do thời gian nằm viện kéo dài và diện tích vết thương lớn.

Do đó, cần đặc biệt chú ý đến nhiễm trùng bệnh viện trong các đơn vị bỏng bằng các can thiệp sớm nhằm cải thiện chất lượng điều trị. Kháng sinh thường được dùng một cách ngẫu nhiên, không dựa trên kết quả thu được hoặc không tuân thủ nguyên tắc điều trị kháng sinh. Mặt khác, việc sử dụng kháng sinh là một trong những yếu tố nguy cơ chính gây nhiễm khuẩn. Sử dụng quá nhiều kháng sinh kích thích sự phát triển của vi khuẩn kháng thuốc, làm tăng chi phí điều trị và gây ra các tác dụng phụ. Điều này có thể phòng tránh được bằng cách sử dụng hợp lý các thuốc kháng sinh, chỉ sử dụng khi cần thiết, lựa chọn cẩn thận các loại thuốc phù hợp. Kháng Methicillin ở *S. aureus* là tiêu chuẩn vàng

cho kháng đa kháng sinh, chủ yếu là nhóm penicillin (Cephalosporin, Ampicillin và Amoxicillin), Ticarcillin-acid clavulanic, Piperacillin-tazobactam và Carbapenem.

Cho đến nay, dữ liệu về MRSA ở Indonesia rất hạn chế. Một nghiên cứu được thực hiện năm 2001 đã xác định được 1 chủng MRSA trong số 329 chủng *S. aureus* từ 3.995 bệnh nhân. Đến năm 2011, trong ba bệnh viện có công tác đào tạo (Denpasar, Semarang và Malang) ở Indonesia, sàng lọc 1.502 bệnh nhân trải qua các cuộc phẫu thuật tại thời điểm xuất viện bằng cách nuôi cấy dịch đờm họng và ở các tổn thương da cho thấy tỷ lệ có MRSA là 4%.

Bệnh nhân của chúng tôi được chẩn đoán là bỏng độ II, diện tích 37,5%, phân loại là bỏng nặng. Trong trường hợp bỏng nặng, xác suất nhiễm MRSA tăng lên, kể từ khi bệnh nhân nằm viện và trải qua nhiều lần phẫu thuật cắt lọc hoại tử, thay băng. Có thể lập luận rằng mức độ nghiêm trọng của vết bỏng là lý do phải tiến hành phẫu thuật, chính điều này làm tăng khả năng xét nghiệm dương tính với MRSA.

Ceftazidim được sử dụng rộng rãi để điều trị bệnh nhân bỏng, nhưng có rất ít dữ liệu về sinh khả dụng của nó trong nhóm kháng sinh này. Các khuyến cáo liều lượng tiêu chuẩn đối với kháng sinh beta-lactam có thể dẫn đến nồng độ thuốc trong huyết tương thấp ở các bệnh nhân nằm tại khoa Hồi sức hoặc bệnh nhân bỏng mà không có rối loạn chức năng thận. Trong nghiên cứu này, bệnh nhân được dùng Ceftazidim 1g dùng 3 lần/ngày nhưng không có dấu hiệu cải thiện lâm sàng. Biến đổi sinh lý toàn thân đối với bệnh bỏng làm cho việc dùng thuốc, đặc biệt là thuốc kháng sinh ít có tác dụng đối với bệnh nhân bỏng.

Một nghiên cứu của Conil và cộng sự (2007) đã đánh giá các chỉ số dược động học (PKs) của Ceftazidim trên bệnh nhân bỏng với liều hàng ngày 1g x 6 (n = 17). Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ C (min) tới điểm MIC thấp (4mg/l) thấp hơn 4 trong 52% bệnh nhân được dùng Ceftazidim. C (min) của Ceftazidim là tương quan với độ thanh thải creatinin đo được (Creatinine clearance - CLCR) và cao hơn ở bệnh nhân thở máy so với bệnh nhân không thở máy. Độ thanh thải của Ceftazidim có sự tương quan với độ tuổi. Do đó, điều chỉnh liều lượng các thuốc này trên bệnh nhân bỏng cần phải chú ý đến yếu tố độ tuổi, độ thanh thải và nguy cơ nồng độ thuốc đạt thấp xảy ra khi CLCR > 120ml/phút.

Ở những bệnh nhân bỏng, PK của Ceftazidim thay đổi nhiều hơn so với những người khỏe mạnh. Tuổi và CLCR là những yếu tố dự đoán về việc thải loại kháng sinh này. Rút ngắn khoảng cách liều lượng hoặc truyền tĩnh mạch liên tục sẽ hạn chế hiện tượng nồng độ thuốc trong huyết thanh thấp và giữ ở mức trên MIC trong khoảng thời gian dài.

Fosfomycin có hoạt phổ rộng đối với nhiều loại vi khuẩn gram dương và gram âm. Cơ chế hoạt động độc đáo của nó có thể cung cấp một tác dụng hiệp đồng với các kháng sinh khác bao gồm beta-lactam, aminoglycosid và fluoroquinolon. Gần đây, sử dụng Fosfomycin đường tĩnh mạch đã được chỉ định trong các trường hợp bệnh nhân bỏng nặng do bị nhiễm khuẩn huyết hoặc nhiễm khuẩn bệnh viện do MRSA, *Enterococcus* kháng Vancomycin và vi khuẩn gram âm đa kháng thuốc (MDR), đặc biệt là *Klebsiella pneumoniae* kháng Carbapenem.

Fosfomycin có thể được sử dụng kết hợp với các kháng sinh khác do cơ chế

hoạt động độc đáo và tác dụng chống lại nguy cơ suy thận gây ra bởi aminoglycosid hoặc colistin. Cơ sở lý luận để phối hợp Fosfomycin với các kháng sinh khác là ngăn chặn sự xuất hiện của chủng kháng Fosfomycin. Fosfomycin được chấp thuận ở một số nước châu Âu cho điều trị nhiễm trùng mô mềm và nhiễm khuẩn huyết. Ở bệnh nhân của chúng tôi, amikacin 500 mg mỗi ngày được dùng kết hợp với Fosfomycin.

Ở những người khỏe mạnh, Amikacin gắn kết với protein huyết tương thấp (< 10%) và thể tích phân bố là 0,20 - 0,25L/kg. Amikacin không chuyển hóa được loại bỏ ở dạng hoạt động thông qua các cơ chế của thận, chủ yếu bằng lọc cầu thận. Những thay đổi về PK được ghi nhận ở bệnh nhân bỏng là tăng thể tích phân bố và thay đổi độ thanh thải thận. Do PK thay đổi quan sát thấy ở bệnh nhân bỏng, nồng độ đỉnh (Cmax) không đạt được thường nhận thấy khi sử dụng phác đồ dùng thuốc trong nhiều ngày. Aminoglycosid là kháng sinh diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ, nhiều báo cáo đã cho thấy giá trị của phác đồ dùng thuốc mỗi ngày một lần (once-daily dosing - ODD). Phác đồ ODD dựa trên dược lực học (PD), vi khuẩn học và độc tính. Nó cho phép tối ưu hóa tỷ lệ Cmax/MIC cũng như đảm bảo một khoảng thời gian "aminoglycosid-free" trong 24 giờ, làm giảm độc tính của thuốc.

Trong nghiên cứu này, Amikacin được dùng với liều 500mg 1 lần/ngày. Nghiên cứu của chúng tôi tương tự như tác giả Conil và cộng sự, đã ghi lại nồng độ trong huyết tương sau khi dùng 20mg/kg Amikacin ở bệnh nhân bỏng. Họ kết luận rằng chế độ ODD của Amikacin ở bệnh nhân bị bỏng > 15% diện tích cơ thể và/hoặc với CLCR > 120ml/phút có thể cần liều > 20mg/kg để đạt đủ Cmax. Amikacin là kháng sinh nhóm aminoglycosid nên

giúp độ thanh thải aminoglycosid tăng ở những bệnh nhân bỏng đây là nguyên nhân gây ra giá trị Cmax thấp, diện tích bỏng rộng cũng là nguyên nhân làm giảm aminoglycosid.

Mẫu bệnh phẩm được lấy sau vài ngày dùng kháng sinh và *Acinetobacter baumannii* đã được phân lập. Kháng sinh đồ được thực hiện và vi khuẩn đã kháng Amikacin, Tobramycin, Gentamycin, Astreonam, acid Amoxicillin-clavulanic, Cefazolin, Ceftazidim, Cefotaxim, Cefoperazon+sulbactam, Tetracyclin, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Fosfomycin, Meropenem và Ertapenem. Mặc dù vi khuẩn kháng với Fosfomycin và Amikacin, nhưng khi kết thúc 14 ngày điều trị kháng sinh kết hợp, tiến hành làm xét nghiệm lại đã cho kết quả cấy khuẩn âm tính.

Một nghiên cứu của Montgomery và cộng sự, cho thấy đối với các chủng *A. baumannii*, hiệu quả rõ rệt nhất đối với các chủng đề kháng mạnh với Amikacin (MIC > 1024 μ /ml), nhưng giá trị MIC của Amikacin đã giảm < 256 μ /ml với sự kết hợp Amikacin/Fosfomycin. Vì vậy, kết hợp Amikacin theo tỷ lệ 5:2 với Fosfomycin đã cải thiện rõ rệt khả năng đề kháng Amikacin của vi khuẩn.

Kết luận: Việc kiểm soát MRSA vẫn là một vấn đề đáng lo ngại của các trung tâm bỏng. Mô tả một trường hợp bệnh nhân bỏng được điều trị thành công với Fosfomycin 2g sau mỗi 12 giờ và Amikacin 500mg mỗi ngày một lần đối với nhiễm trùng MRSA được ghi nhận. Các nghiên cứu sâu hơn là cần thiết để tiếp tục đánh giá sự an toàn, hiệu quả và liều lượng thích hợp dựa trên các chỉ số PK thay đổi ở bệnh nhân bỏng. Bác sĩ lâm sàng cần sử dụng hợp lý kháng sinh, điều chỉnh phương pháp điều trị cho phù hợp để cải thiện hiệu quả điều trị đối với bệnh nhân.