

Đề kháng kháng sinh và điều trị nhiễm khuẩn do *Staphylococcus aureus* và enterococci tại Bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 6/2021 đến tháng 3/2022

Antimicrobial resistance and treatment of *Staphylococcus aureus* and enterococci infections at University Medical Center Ho Chi Minh City from 6/2021 to 3/2022

Hà Nguyễn Y Khuê*, Đặng Thị Hoa**,
Lương Hồng Loan*, Đặng Nguyễn Đoàn Trang*,**

*Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh,
**Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Mục tiêu: Tỷ lệ đề kháng kháng sinh của *Staphylococcus aureus* và enterococci ngày càng tăng cao và đặt ra nhiều thách thức trong việc lựa chọn kháng sinh phù hợp. Nghiên cứu này tiến hành nhằm khảo sát tình hình đề kháng và việc điều trị nhiễm khuẩn do các vi khuẩn Gram dương này. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả trên 304 bệnh nhân nhiễm khuẩn do ít nhất một trong các tác nhân *S. aureus*, *E. faecalis* và *E. faecium* từ tháng 6/2021 đến tháng 3/2022 tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. **Kết quả:** *S. aureus* kháng methicillin (MRSA) chiếm 76,3% trong tổng số *S. aureus* phân lập. 98,2% *S. aureus* và 13,5% *E. faecalis* kháng penicillin, chưa ghi nhận kháng vancomycin và linezolid. Tỷ lệ đề kháng của *E. faecium* với penicillin G, vancomycin, daptomycin và linezolid là 84,5%, 40,7%, 98,1% và 1,8%. Đa số các vi khuẩn có nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) vancomycin \leq 1mg/L và MIC linezolid \leq 2mg/L. Vancomycin là kháng sinh kinh nghiệm được sử dụng nhiều nhất (45,1%). Phác đồ kháng sinh kinh nghiệm phổ biến nhất là phối hợp 2 kháng sinh (53,6%). Trong nhóm cần điều chỉnh kháng sinh kinh nghiệm, 58,8% trường hợp kháng sinh ban đầu có phổ kháng khuẩn phù hợp với kết quả vi sinh. **Kết luận:** MRSA và *E. faecium* kháng vancomycin được phân lập với tỷ lệ cao. Cần điều chỉnh kháng sinh sau khi có kết quả cấy nhằm nâng cao tính hợp lý trong sử dụng kháng sinh.

Từ khóa: *Staphylococcus aureus*, enterococci, đề kháng kháng sinh, kháng sinh kinh nghiệm.

Summary

Objective: Resistance of *Staphylococcus aureus* and enterococci to antibiotics has increased rapidly worldwide and poses many treatment challenges in selecting the appropriate antimicrobials. This study aims to investigate the antimicrobial resistance of *S. aureus* and enterococci and the antimicrobial regimens in infection treatment due to these pathogens. **Subject and method:** A cross-sectional study was conducted on 304 inpatients infected due to at least one of the three pathogens, including *S. aureus*, *E. faecalis*, and *E. faecium*, from 6/2021 to 3/2022 at University Medical Center Ho Chi Minh City. **Result:** MRSA accounted for 76.3% of *S. aureus* isolates. 98.2% of *S. aureus* and 13.5% of *E. faecalis* isolates

Ngày nhận bài: 25/12/2022, ngày chấp nhận đăng: 30/3/2023

Người phản hồi: Đặng Nguyễn Đoàn Trang, Email: trang.dnd@umc.edu.vn - Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

were resistant to penicillin, and none of them was resistant to vancomycin or linezolid. The proportions of *E. faecium* isolates resistant to penicillin G, vancomycin, daptomycin, and linezolid were 84.5%, 40.7%, 98.1%, and 1.8%, respectively. The value of vancomycin MIC and linezolid MIC for most isolates was $\leq 1\text{mg/L}$ and $\leq 2\text{mg/L}$, respectively. Vancomycin was the most empiric antimicrobial used (45.1%). The combination of two empiric antimicrobials accounted for the highest proportion, with 53.6%. In the group of patients who had to adjust the initial antimicrobial, 58.8% of cases used empiric antimicrobials that were appropriate with these isolates. **Conclusion:** The high proportions of MRSA and vancomycin-resistant *E. faecium* were documented in our study. It is necessary to adjust antibiotic regimens using the susceptibility testing results to enhance the appropriateness of antibiotic use

Keywords: *Staphylococcus aureus*, enterococci, antibiotic resistance, empiric antibiotic.

1. Đặt vấn đề

Đề kháng kháng sinh (KS) là mối đe dọa hàng đầu trên thế giới cũng như tại Việt Nam, làm gia tăng thời gian nằm viện và tăng nguy cơ tử vong [1]. Đề kháng KS của các chủng *S. aureus* và enterococci có xu hướng tăng cao, các lựa chọn điều trị ngày càng thu hẹp hơn. Tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh (BV ĐHYD TP. HCM), năm 2021, có 23,9% vi khuẩn (VK) đa kháng thuốc trên tổng số các VK phân lập được, trong đó 21,7% là *S. aureus* đề kháng methicillin (MRSA) và 0,9% là các chủng enterococci kháng vancomycin [2]. Dữ liệu định lượng về đề kháng của *S. aureus* và enterococci vẫn chưa đầy đủ. Ngoài ra, dữ liệu về việc sử dụng KS và hiệu quả điều trị nhiễm khuẩn do VK Gram dương chưa được ghi nhận thường xuyên. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: **Khảo sát đặc điểm đề kháng kháng sinh của các vi khuẩn *S. aureus* và enterococci, và việc điều trị nhiễm khuẩn do các vi khuẩn này.**

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Bệnh nhân ≥ 18 tuổi điều trị nội trú tại BV ĐHYD TP. HCM từ tháng 6/2021 đến tháng 3/2022 được chẩn đoán nhiễm khuẩn; có phân lập được ít nhất một trong các VK *S. aureus*, *E. faecalis* và *E. faecium*; có kết quả về tính nhạy cảm đối với các KS và giá trị nồng độ ức chế tối thiểu (MIC); loại trừ các bệnh nhân có thời gian sử dụng KS ≤ 3 ngày.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu cắt ngang mô tả, với các tiêu chuẩn.

Tính nhạy cảm của VK: Vi khuẩn được định danh và thử nghiệm kháng sinh đồ bằng hệ thống tự

động BD Phoenix M50 (Becton Dickinson, USA) hoặc Vitek 2 Compact (Bio-Mérieux, Pháp), theo tiêu chuẩn CLSI M100, phiên bản 31 [7].

Đánh giá tính phù hợp của điều trị KS: Phác đồ KS điều trị được đánh giá là phù hợp khi có ít nhất một KS mà VK còn nhạy cảm (xét trên chủng VK Gram dương).

Kết quả điều trị: Được đánh giá bởi bác sĩ điều trị, ghi nhận từ hồ sơ bệnh án.

2.3. Phân tích số liệu

Sử dụng phần mềm Rstudio và Excel 2010, so sánh các tỷ lệ bằng kiểm định Chi bình phương, so sánh hai giá trị trung bình bằng kiểm định t-test (nếu phân phối chuẩn) hoặc Mann Whitney (nếu phân phối không chuẩn), sử dụng hồi quy logistic để đánh giá các yếu tố liên quan đến đáp ứng điều trị, sự khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Có 304 hồ sơ bệnh án thỏa tiêu chuẩn, tuổi trung bình là $61,66 \pm 16,31$, nam giới chiếm tỷ lệ 46,7%, đa phần người bệnh được điều trị tại các khoa không phải hồi sức (75%), chỉ số bệnh kèm Charlson là 3 (1-5) điểm (trung vị ($Q_1 - Q_3$)), thời gian nằm viện trung bình $20,04 \pm 15,84$ ngày.

3.2. Đặc điểm nhiễm khuẩn

Chúng tôi ghi nhận có 310 VK, bao gồm 198 VK *S. aureus* (trong đó *S. aureus* nhạy methicillin (MSSA) chiếm 29,7% và MRSA chiếm 70,3%), 58 VK *E. faecium* và 54 VK *E. faecalis*.

Nhiễm khuẩn da - mô mềm, nhiễm khuẩn huyết và nhiễm khuẩn đường tiết niệu là những loại nhiễm khuẩn được ghi nhận nhiều nhất, với tỷ lệ lần lượt là 38,9%, 19,7% và 14,9%. Có 218 (71,7%) trường hợp là nhiễm khuẩn cộng đồng và 184 (60,5%) bệnh nhân đã được điều trị nhiễm khuẩn với KS tại nhà hoặc các cơ sở điều trị khác trong vòng 90 ngày trước nhập viện.

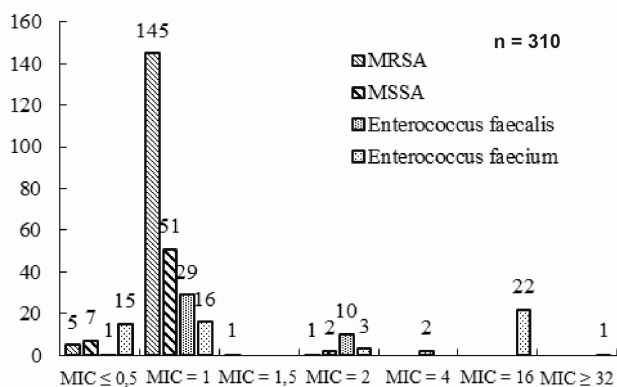
3.3. Đặc điểm đề kháng kháng sinh của VK Gram dương

Có 98,2% *S. aureus* và 13,5% *E. faecalis* kháng penicillin, chưa ghi nhận tình trạng kháng vancomycin, linezolid và daptomycin của hai chủng VK này. Tỷ lệ đề kháng của *E. faecium* với penicillin G, vancomycin, daptomycin và linezolid lần lượt là 84,5%, 40,7%,

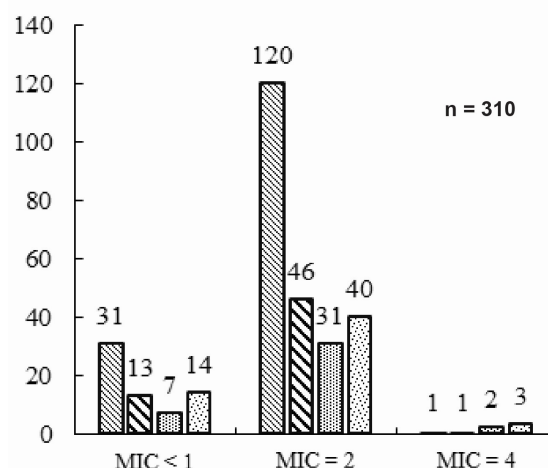
98,1% và 1,8%. Kết quả phân bố giá trị MIC của vancomycin và linezolid với các chủng VK trong nghiên cứu được trình bày trong Hình 1 và Hình 2.

3.4. Đặc điểm sử dụng KS và đáp ứng điều trị

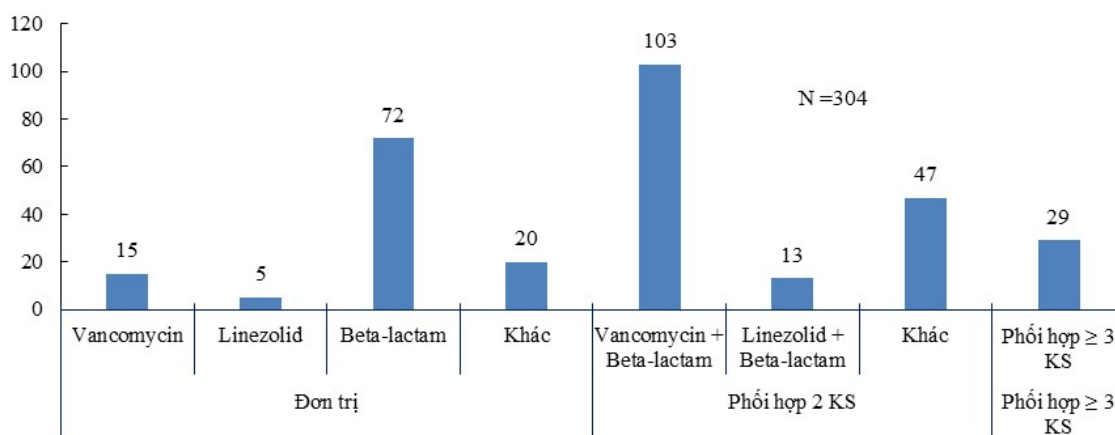
Đặc điểm sử dụng KS kinh nghiệm được trình bày trong Hình 3. Tỷ lệ sử dụng KS kinh nghiệm đơn trị, phối hợp hai KS và ≥ 3 KS lần lượt là 36,8%, 53,6% và 9,5%. Sau khi có kết quả vi sinh, có 51,3% (156/304) bệnh nhân được giữ nguyên phác đồ điều trị và 48,7% (148/304) bệnh nhân thay đổi phác đồ điều trị trước đó. Xét trên nhóm bệnh nhân được thay đổi phác đồ KS, các hình thức điều chỉnh KS gồm có thêm KS, đổi KS, giảm KS. Tính phù hợp của KS kinh nghiệm ban đầu với kết quả vi sinh được trình bày trong Bảng 1.



Hình 1. Phân bố giá trị MIC vancomycin



Hình 2. Phân bố giá trị MIC linezolid



Hình 3. Đặc điểm sử dụng KS kinh nghiệm

Bảng 1. Tính phù hợp của KS kinh nghiệm

Nhóm có điều chỉnh KS kinh nghiệm	Sự phù hợp so với kết quả kháng sinh đồ	
	Tần số	Tỷ lệ %
Nhóm thêm KS (n = 67)	43	64,2
Nhóm đổi KS (n = 61)	32	52,5
Nhóm giảm KS (n = 20)	12	60
Tổng (n = 148)	87	58,8

Kết quả điều trị là kết quả xuất viện được đánh giá bởi bác sĩ điều trị. Tỷ lệ điều trị thành công là 80,9%. Kết quả phân tích hồi quy logistic các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị được trình bày trong Bảng 2, trong đó chỉ có số lượng KS sử dụng là có liên quan đến kết quả điều trị (OR = 0,68, khoảng tin cậy 95% 0,54-0,86, p=0,002).

Bảng 2. Các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị

Yếu tố khảo sát	OR	Khoảng tin cậy 95%	p
Tuổi	1,00	0,98-1,02	0,787
Giới nam	1,10	0,60-2,01	0,748
Chỉ số bệnh kèm Charlson	1,05	0,94-1,31	0,558
Nhiễm khuẩn huyết	0,84	0,42-1,76	0,640
Đồng nhiễm VK Gram âm	0,53	0,27-1,02	0,061
Số lượng KS sử dụng	0,68	0,54-0,86	0,002

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm nhiễm khuẩn và đề kháng kháng sinh

Độ nhạy cảm với KS thay đổi theo từng chủng VK khác nhau. Đối với *S. aureus*, hầu hết các chủng phân lập được đã đề kháng với penicillin và clindamycin. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu tại BV ĐHYD TPHCM 2020 và Bệnh viện Chợ Rẫy 2021 [3], [4]. Ngoài ra, chưa ghi nhận chủng *S. aureus* đề kháng với vancomycin, linezolid và daptomycin, tương tự như kết quả nghiên cứu của Nguyen Thai Son về đề kháng KS của *S. aureus* tại Việt Nam năm 2020 [8]. Bên cạnh đó, khi so sánh với báo cáo tổng kết vi sinh năm 2021 tại BV ĐHYD TPHCM [2], không có sự gia tăng tình trạng đề kháng với các KS này qua các năm. Khi xét đến MRSA, VK này chiếm 70,3% trong tổng số *S. aureus*, cho thấy có sự gia tăng tỷ lệ MRSA so với dữ liệu tại BV năm 2021 và dữ liệu đề kháng của *S. aureus* tại 3 miền Bắc, Trung, Nam Việt Nam trong nghiên cứu của Nguyen Thai Son 2020

(với tỷ lệ MRSA lần lượt là 48,6%, 58,7% và 78,9%) [2, 8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa phần các chủng có giá trị MIC vancomycin \leq 1mg/L, chỉ có 1 trường hợp MIC = 1,5mg/L và 1 trường hợp MIC = 2mg/L. Tương tự như kết quả trong các nghiên cứu gần đây tại BV ĐHYD TPHCM năm 2019 và BV Chợ Rẫy năm 2021, chúng tôi chưa ghi nhận sự xuất hiện các chủng MRSA có MIC vancomycin > 2mg/L [3, 5].

Đối với *E. faecium*, một trong những thách thức lớn trong điều trị là mức độ đề kháng với KS gia tăng nhanh trên toàn cầu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, hầu hết *E. faecium* kháng với penicillin G và daptomycin nhưng còn nhạy cảm với linezolid. Khi xét đến *E. faecium* kháng vancomycin (VRE), tỷ lệ VRE cao hơn khi so với nghiên cứu tại Bệnh viện Chợ Rẫy (40,7% so với 24,1%) [6], tuy nhiên lại thấp hơn so với báo cáo đề kháng KS tại BV ĐHYD năm 2021 (40,7% so với 55,7%) [2]. Kết quả này có thể là do sự khác nhau về cỡ mẫu phân tích và sự cải thiện trong chương trình giám sát sử dụng KS giúp nâng cao việc sử dụng KS có trách nhiệm, góp phần giảm đề

kháng KS. Thêm vào đó, đa phần các chủng VRE trong nghiên cứu của chúng tôi có giá trị MIC vancomycin = 16mg/L, chỉ có 1 trường hợp MIC vancomycin \geq 32mg/L.

Đối với *E. faecalis*, tỷ lệ đề kháng với penicillin G, ampicillin, và levofloxacin ở mức thấp, tương đồng với nghiên cứu tại BV Chợ Rẫy [6]. Ngoài ra, với các KS vancomycin và linezolid, chúng tôi chưa ghi nhận các chủng VK đề kháng với hai KS này, đồng nhất với báo cáo tổng kết đề kháng KS tại BV ĐHYD năm 2021 [2].

4.2. Đặc điểm sử dụng KS

Đa số KS kinh nghiệm sử dụng là phác đồ phối hợp 2 KS và phác đồ đơn trị. Trong đó, phác đồ 2 KS được sử dụng nhiều nhất là vancomycin + carbapenem. Điều này có thể được giải thích do có tới 60,5% trường hợp người bệnh đã được sử dụng KS trong vòng 90 ngày trước khi nhập viện, nguy cơ nhiễm VK đa kháng cũng như VK liên quan đến chăm sóc y tế cao. Do đó, phác đồ KS kinh nghiệm cần đảm bảo điều trị được các chủng VK kháng thuốc. Ngoài ra, trong nghiên cứu cũng ghi nhận tỷ lệ tương đối cao (khoảng 40%) các nhiễm khuẩn mức độ nặng như nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi, nhiễm khuẩn xương khớp, do đó điều trị cần phối hợp KS có phổ tác động trên cả VK Gram dương và Gram âm ngay từ đầu. KS kinh nghiệm đơn trị thường được sử dụng trong các nhiễm khuẩn da - mô mềm và nhiễm khuẩn đường tiết niệu, là những nhiễm khuẩn tương đối nhẹ, với định hướng cho các tác nhân hay phân lập được trong các nhiễm khuẩn này là *S. aureus* hoặc enterococci. Khi xét đến tính phù hợp của KS kinh nghiệm với kết quả VK phân lập được (chỉ xét trên VK Gram dương), chúng tôi nhận thấy 97% bệnh nhân sử dụng KS kinh nghiệm ban đầu có phổ kháng khuẩn phủ được tác nhân gây bệnh và VK vẫn còn nhạy cảm với KS. Điều này có thể được giải thích là do tại BV ĐHYD TPHCM, việc điều trị nhiễm khuẩn tuân theo phác đồ hướng dẫn sử dụng KS đã được xây dựng dựa vào đặc điểm vi sinh và tình hình đề kháng KS ghi nhận tại cơ sở. Ngoài ra, đa phần các VK Gram dương phân lập trong nghiên cứu của chúng tôi vẫn còn nhạy cảm với KS được sử dụng nhiều trong các phác đồ KS kinh nghiệm là vancomycin và linezolid.

Sau khi có kết quả vi sinh, tùy vào kết quả nhận được và tình trạng nhiễm khuẩn hiện tại của bệnh nhân mà phác đồ điều trị nhiễm khuẩn có thể được điều chỉnh như tiếp tục sử dụng, lên thang hoặc xuống thang KS. Trong nghiên cứu, 48,7% bệnh nhân được thay đổi phác đồ theo kết quả vi sinh như đổi KS, thêm KS, giảm số lượng KS. Trong đó, có 58,8% trường hợp có lựa chọn KS kinh nghiệm phù hợp với kết quả kháng sinh đồ trên VK Gram dương. Điều này cho thấy việc điều trị nhiễm khuẩn dựa vào tính nhạy cảm của KS với các tác nhân VK phân lập được giúp làm tăng khả năng lựa chọn hợp lý của KS, từ đó góp phần tăng hiệu quả điều trị nhiễm khuẩn, giảm thời gian nằm viện, giảm chi phí điều trị cũng như giảm nguy cơ chọn lọc và đề kháng thuốc của các chủng VK này. Đây cũng là mục tiêu của chương trình giám sát sử dụng KS tại bệnh viện, thể hiện nỗ lực của nhân viên y tế trong việc nâng cao tính hợp lý trong sử dụng KS. Tuy nhiên, để cải thiện được hiệu quả điều trị, giảm nguy cơ nhiễm khuẩn tái phát cũng như giảm nguy cơ đề kháng KS, cần tích cực hơn nữa trong việc điều chỉnh KS sau khi có kết quả vi sinh.

4.3. Đáp ứng điều trị

Để xác định các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị, chúng tôi tiến hành phân tích hồi quy logistic. Kết quả cho thấy, chỉ có số lượng KS sử dụng là có liên quan đến kết quả điều trị (OR = 0,68, khoảng tin cậy 95%: 0,54-0,86, p=0,002). Với mỗi KS tăng thêm, khả năng điều trị thành công giảm 32%. Điều này có thể được giải thích do đối với những tình trạng nhiễm khuẩn mức độ nặng, điều trị thường tích cực với việc sử dụng phối hợp nhiều KS có phổ tác động rộng trên cả VK Gram dương và VK Gram âm. Còn đối với các trường hợp được đánh giá là nhẹ dựa trên lâm sàng và các chỉ số cận lâm sàng, điều trị KS thường là đơn trị hoặc với số lượng KS hạn chế.

Đồng nhiễm với VK Gram âm, đặc biệt là VK Gram âm đa kháng cũng là một trong các yếu tố tiên lượng điều trị khó khăn và khả năng đạt hiệu quả thấp trong thực hành lâm sàng. Tuy nhiên, trong phân tích này của chúng tôi thì không có sự khác biệt về kết cục điều trị giữa nhóm có hay không có đồng nhiễm vi khuẩn Gram âm.

5. Kết luận

MRSA và VRE được ghi nhận với tỷ lệ tương đối cao trong nghiên cứu của chúng tôi. Để nâng cao tính hợp lý trong sử dụng KS cần tích cực hơn trong việc điều chỉnh KS sau khi có kết quả vi sinh.

Tài liệu tham khảo

1. Bộ Y tế (2015), "Quyết định số 708/QĐ - BYT ngày 02/03/2015. Hướng dẫn sử dụng KS".
2. Bệnh viện Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh (2021) Báo cáo về tình hình đề kháng KS của các chủng VK phân lập được tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh.
3. Nguyễn Thị Thanh Hiền và Nguyễn Như Hồ (2021) Khảo sát việc sử dụng KS trong điều trị nhiễm khuẩn huyết do *Staphylococcus aureus* tại các khoa ICU Bệnh viện Chợ Rẫy. Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh 25(4), tr. 123-129.
4. Nguyễn Thị Huỳnh, Hà Nguyễn Y Khuê, Đặng Nguyễn Đoàn Trang (2021) Khảo sát việc sử dụng KS trong điều trị nhiễm khuẩn da mô mềm tại Bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh. Tạp chí Y Dược lâm sàng 108. Tr. 128-134.
5. Đặng Nguyễn Đoàn Trang (2019) Khảo sát và đánh giá hiệu quả theo dõi nồng độ vancomycin trong trị liệu tại Bệnh viện Đại học Y Dược thành phố hồ chí minh. Nghiên cứu Dược và thông tin thuốc, tr. 30-37.
6. Trần Thị Thanh Nga (2013) Tác nhân gây nhiễm trùng tiểu và tình hình đề kháng KS tại bệnh viện Chợ Rẫy. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh 18(4).
7. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2020) *M100 Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, 31th Edition*. Wayne, PA: CLSI.
8. Thai Son N, Thu Huong VT, Kim Lien VT et al (2020) Antimicrobial resistance profile and molecular characteristics of *Staphylococcus aureus* isolates from hospitalized adults in three regions of Vietnam. *Jpn J Infect Dis* 73(3): 193-200.