

ACINETOBACTER BAUMANNII KHÁNG ĐA KHÁNG SINH GÂY NHIỄM KHUẨN BỆNH VIỆN - KIỂM SOÁT LÂY NHIỄM VÀ TIẾP CẬN MỖI VỚI ĐIỀU TRỊ

Trần Hữu Luyện¹

TÓM TẮT

A.baumannii chiếm hơn 2/3 số cas gây nhiễm khuẩn do *Acinetobacter*. Vi khuẩn có khả năng đề kháng với kháng sinh rất cao phần lớn với các thế hệ β -lactams khác nhau. Nhiều nghiên cứu trên người bệnh đã khẳng định *A.baumannii* có mặt hầu hết ở các vị trí gây nhiễm khuẩn bệnh viện thường gặp. Vi khuẩn này thường được nuôi cấy từ đờm, dịch tiết đường hô hấp, vết thương, nước tiểu, máu và có cả trong dịch não tủy. Đối với người bệnh có can thiệp hô hấp kéo dài, sử dụng kháng sinh dài ngày nguy cơ nhiễm khuẩn do *A.baumannii* rất cao.

Sử dụng kháng sinh điều trị các nhiễm khuẩn do *A.baumannii* đang gặp rất nhiều khó khăn do vi khuẩn có xu hướng siêu kháng thuốc (superbug). Chúng tôi giới thiệu một số kinh nghiệm giám sát lây nhiễm và điều trị tại các nước châu Âu mấy năm gần đây để giúp đồng nghiệp tham khảo và có lựa chọn phù hợp.

ABSTRACT

NOSOCOMIAL INFECTION BY *ACINETOBACTER BAUMANNII* MULTIPLE DRUG RESISTANCE ANTIBIOTIC - INFECTION CONTROL AND A NEW APPROACH TO TREATMENT

Tran Huu Luyen¹

A.baumannii accounts for more than two thirds of infections caused by *Acinetobacter* cases. Bacteria resistant to antibiotics most highly with other β -lactams generations. Many clinical studies have confirmed that *A.baumannii* presents mostly in the positions to cause hospital infections are common. The bacteria are usually cultured from sputum, respiratory secretions, wounds, urine, blood and cerebrospinal fluid in both. For patients with prolonged respiratory intervention, long-term use of antibiotics by *A.baumannii* risk of infection is very high.

Using antibiotics to treat infections caused by *A.baumannii* are facing many difficulties due to bacterial resistance "Superbug". We introduce some supervisory experience and treatment of infection in the European in recent years to help co-workers and refer suitable option.

I. VI KHUẨN HỌC

Acinetobacter baumannii là vi khuẩn có hình dạng cầu trực khuẩn gram âm (Cocobacillus) xếp

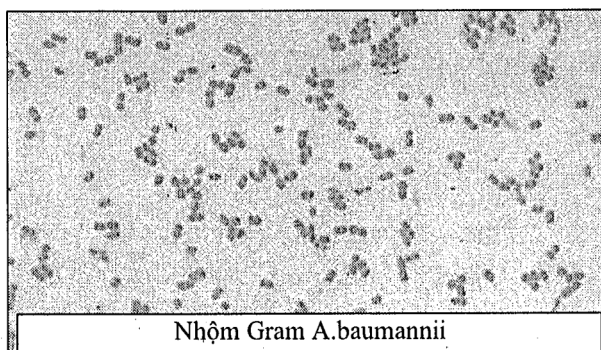
thành cặp, có hình dạng tương tự như *Haemophilus influenzae* khi nhuộm soi Gram, đôi khi tẩy màu có khó khăn. Loài vi khuẩn này có một số đặc điểm được xếp vào loại vi khuẩn không lên men (Non fermentative). Phản ứng Oxidase (-), Nitrate (-),

¹. Khoa kiểm soát nhiễm khuẩn
Bệnh viện TW Huế

Catalase (+), không di động, hiếu khí hoàn toàn, thường phân lập được từ môi trường bệnh viện và bệnh nhân nằm viện. *A.baumannii* là vi khuẩn “ưa” định cư trong môi trường nước, ẩm, có khả năng tồn tại lâu trong dịch mủ, các bề mặt khô. Nhóm vi khuẩn này có 32 loài, trong đó khả năng gây bệnh chủ yếu hay gặp là *A.baumannii* chiếm hơn 2/3 số ca gây nhiễm khuẩn do *Acinetobacter*. Vi khuẩn có khả năng đề kháng với kháng sinh rất cao phần lớn với các loại β -lactams các thế hệ.

Nhiều nghiên cứu trên người bệnh đã khẳng định *A.baumannii* có mặt hầu hết ở các vị trí gây nhiễm khuẩn bệnh viện thường gặp. Vi khuẩn này thường được nuôi cấy từ đờm, dịch tiết đường hô hấp, vết thương, nước tiểu, máu và có cả trong dịch não tủy. Đối với người bệnh có can thiệp hô hấp kéo dài, sử dụng kháng sinh dài ngày nguy cơ nhiễm khuẩn do *A.baumannii* rất cao.

Theo nghiên cứu của Gonzalo Bearman MD, MPH *Acinetobacter* loài có độc tính thấp, nhưng có khả năng gây nhiễm trùng cơ hội rất nặng nề [1]. Hầu hết các chủng *A.baumannii* phân lập từ các bệnh nhân nằm viện là đặc trưng cho các nhiễm khuẩn có xâm lấn.



A.baumannii gây nhiễm trùng là không phổ biến, nhưng khi chúng gây bệnh thường liên quan đến hệ thống cơ quan có can thiệp (ví dụ như đường hô hấp, tủy sống, dịch phúc mạc, đường tiết niệu, tiêm truyền...), biểu hiện như viêm phổi mắc phải tại bệnh viện, nhiễm trùng kết hợp với các thủ thuật thẩm phân phúc mạc liên tục, hoặc đặt ống thông tiểu. Sự hiện diện của *A.baumannii* phân lập được trong dịch tiết đường hô hấp ở bệnh nhân đặt nội khí quản gần như luôn luôn xảy ra viêm phổi do *A.baumannii*.

II. SINH BỆNH HỌC

Nguyên nhân gây nhiễm trùng do *A.baumannii* đã được nhiều nước trên thế giới nói đến từ những năm 80 của thế kỷ XX, các biểu hiện bệnh lý xảy ra thay đổi phụ thuộc vào hệ thống cơ quan liên quan đến đường xâm nhập của vi khuẩn. Những thay đổi bệnh lý, được nhận thấy ở bệnh nhân viêm phổi, gây viêm phổi bệnh viện. *A.baumannii* gây nhiễm trùng đường tiểu có liên quan đến đặt ống thông tiểu kéo dài đã được ghi nhận nhiều vùng trên thế giới trong đó chăm sóc tại Hồi sức cấp cứu (ICU) được quan tâm nhiều nhất.

Một nghiên cứu của Go và Cunha (1999) [3]:

- *Acinetobacter* thường cư trú da, dịch tiết mũi họng, dịch tiết đường hô hấp, và nước tiểu. *A.baumannii* ít khi có định cư đường tiêu hóa.

- Liên quan chặt chẽ giữa người bệnh thở máy và viêm phổi bệnh viện, nhiều nơi được xác định lây lan thành dịch (hoặc thường xảy ra như dịch), văn khuẩn huyết và nhiễm trùng vết thương.

- *A.baumannii* gây nhiễm khuẩn hiếm khi kết hợp với viêm màng não, viêm nội tâm mạc (viêm nội tâm mạc nhiễm trùng van tim và viêm nội tâm mạc van nhân tạo), viêm phúc mạc, nhiễm trùng đường tiết niệu...

2.1. Tỷ lệ tử vong và bệnh cảnh lâm sàng

Mặc dù *A.baumannii* chủ yếu là một căn nguyên gây bệnh xâm nhập cơ hội mới trong môi trường bệnh viện. Tỷ lệ tử vong và bệnh cảnh lâm sàng nặng nhẹ do nhiễm trùng *A.baumannii* liên quan đến tình trạng bệnh kèm như: bệnh tim, phổi, miễn dịch cơ bản của người bệnh, thay vì độc tính thường thấy như vi khuẩn khác. Gây tử vong cao đã được xác nhận từ nhiều nghiên cứu trên thế giới và tại Việt Nam do vi khuẩn đa kháng [1], [3], [5].

Tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh ở những bệnh nhân bị bệnh nặng với nhiều bệnh kèm của người bệnh nằm viện làm tăng lên nguy cơ mắc thêm nhiễm trùng với vi khuẩn *A.baumannii*. Đối với người bệnh có suy giảm sức đề kháng, sử dụng kháng sinh dài ngày, thở máy, khai khí quản, đặt catheter lòng mạch, đặt thông tiểu dài ngày nguy cơ nhiễm khuẩn do *A.baumannii* rất cao [1], [5].

2.2. Bệnh sử liên quan đến gia tăng nhiễm khuẩn *A.baumannii*

Kéo dài thời gian nằm viện hoặc điều trị kháng sinh kéo dài là nguyên nhân hàng đầu dẫn đến nhiễm khuẩn do *A.baumannii* xâm nhập cơ hội.

Bệnh nhân nhiễm *A.baumannii* gây viêm phổi xảy ra trong bối cảnh của một ổ dịch trong chăm sóc đặc biệt thường gặp tại ICU, thường có liên quan trực tiếp đến các chăm sóc hỗ trợ hô hấp hoặc các thiết bị thông khí đường thở. Nhiều người bệnh do kéo dài hoặc điều trị kháng sinh mà có hoặc không có nhạy cảm với *A.baumannii*.

III. ĐIỀU TRỊ VÀ THUỐC KHÁNG SINH

Tác giả Cunha A Burke, trưởng Y khoa tại Stony Brook đã đưa ra kết quả nghiên cứu khả quan trên bệnh nhân nhiễm khuẩn do *A.baumannii* bằng các hướng dẫn sau:

3.1. Điều trị

- Chăm sóc y tế: Tiến hành hỗ trợ chăm sóc, tùy thuộc vào hệ thống cơ quan liên quan có nhiễm khuẩn. Rửa tay ngăn chặn các nguồn lây thông qua chăm sóc y tế.

Loại bỏ các dụng cụ nhiễm bẩn, xử lý triệt để nguồn lây. Hạn chế di chuyển người bệnh ra khỏi khu vực đã mắc nhiễm khuẩn phòng lây nhiễm. Tăng cường vệ sinh môi trường cắt đứt ổ dự trữ nguồn lây. Cần có tham vấn với một chuyên gia bệnh truyền nhiễm để phân biệt nhiễm khuẩn và chọn kháng sinh thích hợp nếu bị nhiễm trùng có mặt *A.baumannii*.

- Thuốc kháng sinh: *A.baumannii* là vi khuẩn có bản chất đa kháng. Theo tổng kết của Go và Cunha (1999), thuốc mà *A.baumannii* thường nhạy cảm bao gồm: Meropenem, Colistin, Polymyxin B, Amikacin. Kháng sinh điều trị theo kinh nghiệm tại Tây Ban Nha nên bao gồm một trong những gợi ý được liệt kê dưới đây:

A.baumannii là một căn nguyên gây nhiễm khuẩn bệnh viện phổ biến, ngày nay, Imipenem điều trị là “tiêu chuẩn vàng” cho các bệnh viêm phổi do *A.baumannii* còn nhạy cảm. Tuy nhiên, do vi sinh vật này phát triển nhanh chóng tính kháng thuốc kháng sinh, bao gồm cả Carbapenem.

Trên thực tế, Polymyxin là một lựa chọn mới đối với sự xuất hiện của sức đề kháng với tất cả các kháng sinh có sẵn. Tuy nhiên, việc sử dụng các thuốc

này bị hạn chế, vì có độc tính tiềm tàng liên quan tới chức năng thận. Hơn nữa, điều trị các nhiễm trùng phổi với polymyxin cũng có một số khó khăn, bởi vì các thuốc này đã thâm nhập không hoàn toàn vào nhu mô phổi.

Trong các thực hành lâm sàng, tỷ lệ thành công là tương tự cho bệnh nhân điều trị với colistin không khác biệt với kết quả cho bệnh nhân điều trị với imipenem nhạy cảm; tỷ lệ tử vong liên quan đến thở máy và tỷ lệ tử vong thô đã gần giống hệt nhau.

- Kiến nghị:

+ Colistin không nên được sử dụng là chỉ định đầu tiên để điều trị cho *A. baumannii* cho người bệnh thở máy nếu tác nhân gây bệnh vẫn còn nhạy cảm với carbapenem. Vai trò của imipenem diệt khuẩn hiệu quả hơn colistin để điều trị viêm phổi gây ra bởi *A. baumannii*.

+ Lựa chọn colistin là một chỉ định để điều trị người bệnh thở máy có nhiễm khuẩn do các chủng *A. baumannii* kháng carbapenem. Trong các mô hình thực nghiệm, đã có kết quả cho rằng sức mạnh tổng hợp giữa colistin và rifampin đã được chứng minh, mặc dù sự kết hợp này đã không được thử nghiệm lâm sàng.

+ Sử dụng tĩnh mạch colistin là một lựa chọn hiệu quả để điều trị viêm phổi thở máy do *A. baumannii* đa kháng không còn sự lựa chọn nào tốt hơn.

+ Colistin điều trị mang lại tỷ lệ thành công tốt trên lâm sàng và vi sinh vật, kết quả đạt được tương tự như thu được với cilastatin-imipenem. Cần theo dõi chức năng thận trong quá trình điều trị bằng Colistin để đảm bảo an toàn cho người bệnh.

IV. GỢI Ý SỬ DỤNG THUỐC

4.1. Colistimethate natri (Coly-Mycin M)

Colistin (polymyxin E) là một polymyxin, kháng sinh này được sản xuất bởi một số chủng *Bacillus polymyxa* và *colistinus*. Colistin là một hỗn hợp của cyclic polypeptide A và B. Colistin có hiệu quả chống lại hầu hết trực khuẩn gram âm và được sử dụng như là một kháng sinh polypeptide. Nó là một trong những thuốc kháng sinh cuối cùng cho các vi khuẩn đa kháng *Paeruginosa*, và *Acinetobacter*.

Có hai hình thức colistin có sẵn thương mại: colistin sulfate và colistimethate natri (colistin methanesulfonate natri, colistin sulfomethate natri). Colistin sulfate là cation, colistimethate natri là anion;

colistin sulfate là ổn định, nhưng colistimethate natri dễ dàng bị thủy phân để tạo thành một loạt các dẫn xuất methanesulfonated. Colistin sulfate và colistimethate natri được loại bỏ khỏi cơ thể bởi các tuyến đường khác nhau. Hai loại thuốc không được hoán đổi cho nhau. Colistimethate natri có thể được dùng để điều trị nhiễm khuẩn *Pseudomonas aeruginosa* gần đây đã đưa vào sử dụng để điều trị cho bệnh nhân đa kháng *Acinetobacter* gây nhiễm trùng. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng colistin có

thể hữu ích cho điều trị nhiễm trùng gây ra bởi *A. baumannii* kháng carbapenem.

Colistin sulfate có thể được dùng để điều trị nhiễm trùng đường ruột. Colistin 2,5-5 mg/kg/ngày tĩnh mạch/IM chia tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của nhiễm trùng

Liều dùng dành cho người lớn:

Theo đề nghị của Gonzalo Bearman sử dụng Colistin điều trị cho người lớn do các nhiễm khuẩn do *A.baumannii* như sau:

Bảng 1. Liều lượng Colistin theo đề nghị của Gonzalo Bearman

Đường dùng	Liều dùng
Đường tĩnh mạch	- 2,5-5 mg/kg (31,250-62,500 IU/kg) mỗi ngày, chia thành 2-4 liều bằng nhau - (1 mg colistin bằng 12.500 IU). Sửa đổi của tổng liều hàng ngày là cần thiết trong trường hợp suy thận
Tiêm bắp	Tương tự tĩnh mạch
Thuốc xông	- 40 mg (500.000 IU) mỗi 12 giờ cho các bệnh nhân <40 kg và 80 mg (1.000.000 IU) mỗi 12 giờ cho các bệnh nhân > 40kg - Đối với các bệnh nhiễm trùng phổi tái phát, liều có thể được tăng lên đến 160 mg (2.000.000 IU) mỗi 8 h
Buồng tim/Nội tủy (FDA chưa chấp thuận)	- Trong tủy sống liều lượng thay đổi từ 3,2 mg (40.000 IU) đến 10 mg (125.000 IU) cho một lần mỗi ngày - Trong buồng tâm thất liều lượng thay đổi từ 10 mg (125.000 IU) đến 20 mg (250.000 IU)/ngày (chia thành 2 liều)

Liều dùng trẻ em: Quản lý sử dụng cũng như ở người lớn

4.2. Polymyxin B (Poly-RX)

Liều dùng dành cho người lớn:

15.000-20.000 U/kg/ngày tĩnh mạch chia mỗi 12h

Liều dùng trẻ em:

Dưới 2 năm: Chưa có chỉ định, trên 2 năm: sử dụng như ở người lớn

4.3. Meropenem (Merrem)

Diệt khuẩn phổ rộng carbapenem thuốc kháng sinh ức chế tổng hợp thành tế bào. Hiệu quả chống lại hầu hết vi khuẩn Gram dương và Gram âm.

Liều dùng cho người lớn

01 gam tĩnh mạch mỗi 8 giờ.

Liều dùng trẻ em

Trên 10 tuổi: sử dụng như ở người lớn.

Nhỏ hơn 10 tuổi: Chưa có chỉ định

4.4. Amikacin

Liều dùng dành cho người lớn

5 mg/kg/ngày tĩnh mạch/tiêm bắp; không quá 1,5g/ngày

Liều dùng trẻ em

Quản lý sử dụng cũng như ở người lớn

V. MỘT SỐ BIỆN PHÁP PHÒNG NGỪA LÂY NHIỄM A.BAUMANNII TẠI BỆNH VIỆN

- Vệ sinh bàn tay trước và sau mỗi lần tiếp xúc và chăm sóc người bệnh nhiễm *A.baumannii*

- Sử dụng dung dịch sát khuẩn pha trong cồn 70 độ.

- Sử dụng biện pháp phòng ngừa bằng đường tiếp xúc: Áo choàng, găng tay

- Khử nhiễm môi trường, các dụng cụ liên quan đến người bệnh, cách ly người bệnh có chế độ chăm sóc riêng.

- Thận trọng sử dụng thuốc kháng sinh kéo dài tạo cơ hội cho *A.baumannii* gây nhiễm khuẩn cơ hội do rối loạn khuẩn chí trên đường hô hấp, tiêu hóa.

- Tránh chuyển bệnh nhân từ khoa khác có nhiễm *A.baumannii* đến ICU hoặc từ ICU đến nơi khác để ngăn ngừa lây lan nguồn nhiễm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Carolyn V. Gould, Craig A. Umscheid, Rajender K. Agarwal et al (2009), *Guideline for prevention of Catheter-Associated urinary tract infections 2009, the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC)*.
2. Garnacho-Montero J., C. Ortiz-Leyba, F. J. Jiménez-Jiménez et al (2008), *Treatment of Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii Ventilator-Associated Pneumonia (VAP) with Intravenous Colistin: A Comparison with Imipenem-Susceptible VAP, Hospital Universitario Virgen Del Rocio, Seville, Spain*.
3. Gretchen Kuntz, David A. Pegues (2005), "Successful Treatment of Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii Central Nervous System Infections with Colistin", *Journal of Clinical Microbiology*, 43, pp.4916-4917.
4. Lisa Maragakis, Federico Perez, Andrea M. Hujer et al (2003), *Hospital Epidemiology/Infection Control Multidrug-Resistant (MDR) Acinetobacter, Global Challenge of Multidrug-Resistant Acinetobacter baumannii*.
5. Đoàn Mai Phương, Nguyễn Xuân Quang, Y. Kato, K. Shimada, N. Takeshita, T. Kirikae và cs (2009), *Giám sát các chủng Acinetobacter baumannii phân lập tại khoa Hồi sức tích cực Bệnh viện Bạch Mai 2008-2009, Khoa Vi sinh - Bệnh viện Bạch Mai, Trung tâm y tế quốc tế Nhật bản (IMCJ)*.