

LỰA CHỌN KHÁNG SINH TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM PHỔI TỤ CẦU Ở TRẺ EM

Phạm Thu Nga
Trường Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Tụ cầu vàng (*Staphylococcus aureus*) là một vi khuẩn gram dương gây nhiễm trùng sinh mủ phổ biến và có vai trò quan trọng trong nhiễm trùng mắc phải trong cộng đồng và bệnh viện. Viêm phổi do *S.aureus* có thể xảy ra thứ phát sau một nhiễm trùng ở nơi khác hoặc nguyên phát từ đường hô hấp. Hiện nay, việc sử dụng kháng sinh tràn lan và không hợp lý đã dẫn đến tình trạng kháng kháng sinh của tụ cầu ngày càng tăng cao. Vì vậy, để điều trị viêm phổi do tụ cầu một cách hiệu quả, đồng thời tránh nguy cơ vi khuẩn tụ cầu kháng thuốc cần thiết phải có chiến lược sử dụng kháng sinh hợp lý.

Từ khóa: viêm phổi, tụ cầu vàng, kháng sinh

ANTIBIOTIC USE FOR STAPHYLOCOCCUS AUREUS PNEUMONIA IN CHILDREN

Phạm Thu Nga
Hanoi Medical University

Staphylococcus aureus (*S.aureus*) is a gram-positive bacterium that causes common pyogenic infections and plays an important role in community- and hospital-acquired infections. *S.aureus* pneumonia can occur secondary to an infection elsewhere or primarily in the respiratory tract. The widespread and unreasonable use of antibiotics has led to the increasing antibiotic resistance of staphylococcus. Therefore, to effectively treat staphylococcal pneumonia while avoiding the risk of drug-resistant staphylococcus bacteria, it is necessary to have a reasonable antibiotic use strategy.

Keywords: pneumonia, *Staphylococcus aureus*, antibiotic.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tụ cầu vàng là một vi khuẩn gram dương gây nhiễm trùng sinh mủ phổ biến và có vai trò quan trọng trong nhiễm trùng mắc phải trong cộng đồng và bệnh viện. Hiện nay, tình trạng sử dụng kháng sinh tràn lan và không hợp lý là một trong các nguyên nhân làm cho tình trạng kháng kháng sinh của tụ cầu ngày càng cao. Vì vậy, để điều trị viêm phổi do tụ cầu một cách hiệu quả, đồng thời tránh nguy cơ vi khuẩn tụ cầu kháng thuốc cần thiết phải có chiến lược sử dụng kháng sinh hợp lý.

II. NỘI DUNG TỔNG QUAN

2.1. Đặc điểm và cơ chế đề kháng kháng sinh của tụ cầu

2.1.1. Đặc điểm tụ cầu vàng

S.aureus là vi khuẩn Gram dương có kích thước từ 0,8 - 1 μ m, không có lông, không có vỏ, không sinh nha bào và không có khả năng di động, có thể tồn tại ở nhiệt độ cao, có thể tồn tại và gây bệnh sau một thời gian dài ở môi trường bên ngoài [1].

Nhận bài: 28-3-2023; Phản biện: 12-4-2024; Chấp nhận: 24-4-2024

Người chịu trách nhiệm: Phạm Thu Nga

Email: dr.phamnga@gmail.com

Địa chỉ: Trường Đại học Y Hà Nội

2.1.2. Cơ chế đề kháng kháng sinh của tụ cầu

Tụ cầu sản sinh ra các enzym để phân hủy kháng sinh như β -lactamase để phân hủy penicillin.

Thay đổi cấu trúc vách vi khuẩn, làm mất khả năng thấm của kháng sinh vào trong tế bào, tạo ra các "bơm" đẩy kháng sinh ra khỏi vi khuẩn.

Cơ chế đề kháng kháng sinh này do bộ gen của vi khuẩn quy định. Các gen qui định tính kháng chủ yếu nằm trên các plasmid là các sợi DNA vòng có khả năng nhân lên và trao đổi giữa các vi khuẩn cùng loài hoặc khác loài thông qua quá trình tiếp hợp.

Một trong những yếu tố quan trọng liên quan đến khả năng đề kháng kháng sinh của tụ cầu là gen kháng methicillin (*mecA*). Gen này nằm trên SCCmec (Staphylococcal cassette chromosome *mec*). SCCmec được biết đến là "vùng kháng kháng sinh" bởi nó không chỉ chứa gen kháng methicillin mà còn chứa các gen kháng kháng sinh ngoài nhóm beta lactam. Đặc biệt, vùng gen này có thể tự di chuyển ra khỏi hoặc gắn vào nhiễm sắc thể của tụ cầu khuẩn nhờ hoạt động của enzyme tái tổ hợp. Vì vậy, nó có thể được chuyển một cách dễ dàng từ một tụ cầu vàng kháng thuốc sang tụ cầu khuẩn nhạy thuốc. Điều này dẫn tới sự lan truyền ngày càng nhanh chóng và rộng rãi của tụ cầu vàng đa kháng thuốc [2].

2.2. Các kháng sinh sử dụng trong điều trị viêm phổi do tụ cầu

2.2.1. Methicillin

Methicillin là kháng sinh thuộc nhóm beta-lactam bán tổng hợp có thể kháng được men beta-lactamase và là kháng sinh cổ điển nhất dùng để điều trị tụ cầu. Liều dùng: tiêm tĩnh mạch (TTM) 150 đến 200 mg/kg/ngày, chia 6 đến 8 giờ một lần [3].

2.2.2. Vancomycin

Vancomycin là kháng sinh có tác dụng thông qua việc ức chế tổng hợp vách vi khuẩn. Đây là kháng sinh có tác dụng diệt khuẩn theo nồng độ vì vậy liều lượng sử dụng Vancomycin sẽ được điều chỉnh theo nồng độ Vancomycin trong máu người bệnh. Liều dùng với những bệnh nhân viêm phổi phải nhập viện là 15 mg/kg/6 giờ. Nồng độ vancomycin nên được theo dõi chặt

chẽ ở những bệnh nhân bị suy thận và nhiễm trùng nặng [4].

2.2.3. Daptomycin

Daptomycin là một lipopeptide có hoạt tính chống lại các vi khuẩn gram dương bao gồm liên cầu, cầu khuẩn ruột, *S. aureus* nhạy cảm với methicillin (MSSA) và *S. aureus* kháng methicillin (MRSA). Tuy nhiên, Daptomycin bị bất hoạt bởi các chất hoạt động bề mặt phế nang, do đó không nên dùng cho các trường hợp viêm phổi do tụ cầu [5].

2.2.4. Linezolid

Linezolid là một oxazolidinone tổng hợp, được FDA chấp thuận trong điều trị viêm phổi MRSA. Linezolid còn được dùng trong trường hợp nhiễm trùng do MRSA không dung nạp vancomycin hoặc thất bại với điều trị bằng vancomycin. Liều dùng cho trẻ em là 10 mg/kg TTM hoặc uống mỗi 8 giờ (≤ 12 tuổi) hoặc 12 giờ (> 12 tuổi). Linezolid không cần điều chỉnh liều ở người suy gan hoặc suy thận [6].

2.2.5. Telavacin và Dalbavacin

Telavacin và Dalbavacin đều là kháng sinh nhóm lipoglycopeptide tổng hợp có hoạt tính in vitro chống lại hầu hết các sinh vật gram dương, bao gồm *S. aureus* kháng methicillin (MRSA) [7].

Cục quản lý dược và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã cấp phép sử dụng 2 loại kháng sinh này trong điều trị tụ cầu vàng gây nhiễm trùng da, viêm phổi bệnh viện. Tuy nhiên, trên trẻ em chỉ có dữ liệu nghiên cứu về sử dụng Dalabavacin trong điều trị MRSA còn Telavacin chưa có dữ liệu công bố.

2.2.6. Ceftaroline

Ceftaroline là một cephalosporin đường tiêm có hoạt tính kháng khuẩn chống lại *S. aureus* (bao gồm *S. aureus* kháng methicillin, *S. aureus* trung gian vancomycin và *S. aureus* kháng vancomycin). Ngoài ra, ceftaroline còn có hoạt tính in vitro chống lại các vi khuẩn gram âm gây bệnh đường hô hấp như *Moraxella catarrhalis* và *Haemophilus influenzae* [8].

2.2.7. Clindamycin

Clindamycin cũng là một lựa chọn cho điều trị theo kinh nghiệm ban đầu đối với trường hợp

nhễm *S. aureus* không đe dọa tính mạng khi tỷ lệ xâm nhập và lây nhiễm MRSA trong cộng đồng là đáng kể (>10%) và tỷ lệ kháng clindamycin thấp. Không nên sử dụng Clindamycin để điều trị theo kinh nghiệm các bệnh nhiễm trùng xâm lấn ở những cộng đồng có tỷ lệ kháng clindamycin cao và những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ mắc MRSA liên quan đến chăm sóc y tế [9].

2.2.8. Các thuốc khác

Tigecycline: có hoạt tính chống vi khuẩn kháng thuốc Gram âm và Gram dương bao gồm MRSA và Enterococci kháng vancomycin [10]. Tigecycline được khuyến cáo trong các trường hợp không còn lựa chọn điều trị nào khác có hiệu quả và khi lợi ích được đánh giá lớn hơn nguy cơ.

Quinupristin-dalfopristin: vai trò của chúng trong điều trị VPBV do MRSA chưa được khẳng định chắc chắn. Do nhiều tác dụng phụ nên kháng sinh này chỉ dùng cho các nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn kháng Vancomycin khi không còn lựa chọn điều trị khác [11].

Fluoroquinolon: thuốc có hoạt tính chống lại một số chủng MRSA cộng đồng, nhưng không được khuyến cáo dùng thường quy, vì dễ kháng có thể xuất hiện với đơn trị liệu.

III. TIẾP CẬN ĐIỀU TRỊ KHÁNG SINH VIÊM PHỔI DO TỤ CẦU

Dựa vào kết quả nuôi cấy phân lập *S.aureus* và làm kháng sinh đồ, người ta phân loại nhiễm *S.aureus* như sau [12]:

Tụ cầu nhạy Methicillin (methicillin susceptible *S.aureus*- MSSA): *S. aureus* được phân lập có nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của oxacillin ≤ 2 mcg/ml.

Tụ cầu kháng Methicillin (methicillin resistant *S.aureus*- MRSA): *S. aureus* được phân lập có MIC của oxacillin ≥ 4 mcg/ml.

Tụ cầu nhạy Vancomycin (Vancomycin susceptible *S.aureus*- VSSA): *S. aureus* được phân lập có MIC của vancomycin ≤ 2 mcg/ml.

Tụ cầu trung gian Vancomycin (Vancomycin intermediate *S.aureus*- VISA): *S. aureus* được phân lập có MIC của vancomycin 4 - 8 mcg/ml.

Tụ cầu kháng Vancomycin (Vancomycin resistant *S.aureus*- VRSA): *S. aureus* được phân lập có MIC của vancomycin ≥ 16 mcg/ml.

3.1. Liệu pháp điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm

Việc lựa chọn kháng sinh khởi đầu phụ thuộc vào nhiều yếu tố như mức độ nặng, nhiễm trùng mắc phải ở cộng đồng hay bệnh viện, tỷ lệ nhiễm trùng do MRSA trong cộng đồng và sự nhạy cảm của tụ cầu với từng loại kháng sinh trong cộng đồng đó.... Sau khi đã có kháng sinh đồ thì nên điều chỉnh liệu pháp điều trị theo kháng sinh đồ.

a. Nhiễm trùng tụ cầu đe dọa tính mạng (tại cộng đồng hoặc liên quan đến chăm sóc y tế): Sốc, nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi sau cúm, các nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương...

Lựa chọn kháng sinh ban đầu [12]:

- Vancomycin 15 mg/kg TTM mỗi 6h (tối đa 4g/ngày) phối hợp với

- Nafcillin hoặc Oxacillin 37,5 đến 50 mg/kg TTM mỗi 6h (tối đa 12g/ngày)

Với viêm phổi sau cúm có thể phối hợp thêm một kháng sinh khác có khả năng điều trị MRSA (linezolid, ceftaroline, clindamycin...). Sự phối hợp này trong 24 giờ đầu nhập viện giúp giảm tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân.

Sự phối hợp giữa vancomycin với nafcillin hoặc oxacillin có ý nghĩa làm tối ưu hóa khả năng điều trị cả MRSA và MSSA.

Trong trường hợp bệnh nhân viêm phổi không thể dùng vancomycin thì có thể chuyển sang đơn trị liệu với linezolid hoặc ceftaroline. Linezolid được hấp thu qua đường uống khá tốt, vì vậy có thể chuyển dần từ đường tiêm sang đường uống khi tình trạng lâm sàng bệnh nhân cho phép.

b. Nhiễm trùng liên quan đến chăm sóc y tế không đe dọa tính mạng:

Trẻ em có khả năng mắc *S.aureus* liên quan đến chăm sóc y tế thường có nguy cơ cao mắc *S.aureus* kháng clindamycin và các thuốc khác. Các nguy cơ mắc *S.aureus* liên quan đến chăm sóc y tế gồm: tiền sử nhập viện, phẫu thuật, lọc máu; tiếp xúc thường xuyên với môi trường y tế; có can thiệp như catheter, ống nội khí quản, tiền sử đã nhiễm MRSA...

Kháng sinh lựa chọn đầu tay là vancomycin, liều 15mg/kg, TTM mỗi 6 v- 8 giờ (tối đa 4g/ngày).

c. Nhiễm trùng mắc phải tại cộng đồng không đe dọa tính mạng:

Lựa chọn kháng sinh khởi đầu phụ thuộc vào tỷ lệ MRSA trong cộng đồng [12]:

Khi tỷ lệ MRSA cao ($\geq 10\%$):

- Nếu tỷ lệ kháng clindamycin trong cộng đồng cao ($>15\%$): Vancomycin 15mg/kg TTM mỗi 6 - 8 giờ (tối đa 4g/ngày).

- Nếu tỷ lệ kháng Clindamycin trong cộng đồng thấp ($\leq 15\%$): Clindamycin 40mg/kg/ngày TTM, chia 3 - 4 lần (tối đa 2.7 g/ngày).

Khi tỷ lệ MRSA thấp ($<10\%$):

Nafcillin hoặc oxacillin: 150 - 200 mg/kg/ngày TTM chia 4 lần (tối đa 12 g/ngày) có thể được lựa chọn là kháng sinh khởi đầu.

3.2. Điều trị theo kháng sinh đồ

a. Viêm phổi do MSSA

Lựa chọn đầu tay [12]:

- Nafcillin hoặc oxacillin 150-200 mg/kg/ngày chia 4 lần

- Hoặc Cefazoline 100 mg/kg/ngày chia 3 lần, có thể tăng đến 150 mg/kg/ngày.

Nafcillin, oxacillin và cefazolin được chứng minh có hiệu quả hơn vancomycin trong điều trị MSSA.

Với trẻ em bị dị ứng với penicillin và cephalosporin lựa chọn thay thế: vancomycin 60 mg/kg/ngày TTM chia 4 lần hoặc clindamycin 40 mg/kg/ngày chia 3-4 lần.

b. Viêm phổi do MRSA

Nhiễm MRSA liên quan đến chăm sóc y tế:

Liệu pháp điều trị ưu tiên là vancomycin 15mg/kg TTM mỗi 6 giờ (tối đa 4g/ngày).

Đối với các trường hợp nhiễm trùng có liên quan đến việc đặt các thiết bị, dụng cụ y tế vào cơ thể như đặt máy tạo nhịp, khớp giả... thì có thể kết hợp vancomycin với một kháng sinh khác: Gentamycin hoặc Rifampin trong hai tuần đầu của liệu trình điều trị.

Với các trường hợp không dung nạp vancomycin, các lựa chọn có thể thay thế vancomycin: linezolid, ceftaroline và trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX). TMP-SMX và linezolid có thể dùng đường uống, vì vậy có thể chuyển từ đường tiêm sang đường uống khi tình trạng lâm sàng bệnh nhân cho phép.

Nhiễm MRSA cộng đồng:

- Nhiễm trùng đe dọa tính mạng: sốc nhiễm khuẩn, nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi sau cúm, lựa chọn hàng đầu: vancomycin 15mg/kg TTM mỗi 6 giờ (tối đa 4g/ngày).

- Đối với viêm phổi sau cúm nên phối hợp thêm một kháng sinh thứ 2 như clindamycin, ceftaroline, hoặc linezolid. Sự phối hợp này trong vòng 24 giờ đầu nhập viện có thể giúp làm giảm tỷ lệ tử vong ở người bệnh.

- Nhiễm trùng không đe dọa tính mạng: kháng sinh ưu tiên là Clindamycin 40mg/kg/ngày TTM chia 3 - 4 lần (tối đa 2.7 g/ngày) nếu chủng tụ cầu phân lập được còn nhạy với clindamycin.

Đối với các trường hợp chủng tụ cầu phân lập được kháng clindamycin thì lựa chọn thay thế là linezolid.

c. Viêm phổi do VISA

Hiếm gặp ở trẻ em, việc lựa chọn kháng sinh phụ thuộc vào kết quả xét nghiệm tính nhạy cảm của *S.aureus* với các kháng sinh khác.

Lựa chọn ưu tiên:

- Linezolid: <12 tuổi: 30 mg/kg/ngày IV chia 3 lần, ≥ 12 tuổi: 600 mg IV 2 lần/ngày

- Ceftaroline: 15 mg/kg mỗi 8h

- Quinupristin-dalfopristin 7,5 mg/kg/ngày chia 3 lần (tính mạch trung tâm)

Lựa chọn thay thế: vancomycin phối hợp linezolid \pm gentamycin hoặc vancomycin phối hợp với TMX-SMX [12].

d. Viêm phổi do VRSA

Hiếm gặp ở trẻ em, lựa chọn thuốc điều trị phụ thuộc vào loại kháng sinh còn nhạy cảm: linezolid, ceftazoline, quinupristin-dalfopristin.

3.3. Thời gian điều trị

Thời gian điều trị cho nhiễm trùng do MRSA phụ thuộc vào nhiều yếu tố như mức độ nặng, vị trí nhiễm trùng ...

Đối với các trường hợp viêm phổi không có biến chứng thì thời gian điều trị thường kéo dài ít nhất 7 - 10 ngày nếu trẻ đáp ứng tốt với liệu pháp điều trị.

Đối với các trường hợp viêm phổi có biến chứng như viêm phổi hoại tử, áp-xe phổi thì thời gian điều trị có thể kéo dài ít nhất 4 tuần [3].

III. KẾT LUẬN

S.aureus là một trong những căn nguyên thường gặp gây nhiễm trùng cộng đồng cũng như nhiễm trùng bệnh viện ở trẻ em. Trong đó, tụ cầu kháng methicillin (MRSA) có thể gây cả viêm phổi cộng đồng và viêm phổi bệnh viện với tỷ lệ tử vong cao. Việc lựa chọn kháng sinh điều trị cho các bệnh nhân viêm phổi do *S.aureus* tối ưu nhất là theo kết quả kháng sinh đồ. Tuy nhiên với các trường hợp chưa có kết quả kháng sinh đồ, việc lựa chọn kháng sinh khởi đầu phụ thuộc vào nhiều yếu tố như mức độ nhiễm trùng, tình trạng nhiễm MRSA trong cộng đồng hay liên quan tới chăm sóc y tế và sự nhạy cảm của *S.aureus* với từng loại kháng sinh trong cộng đồng đó.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lê Huy Chính.** Tụ cầu vàng. Vi sinh vật y học, Tập 1, Nhà xuất bản Y học 2007:134-141.
2. **Ray MD, Boundy S, Archer GL.** Transfer of the methicillin resistance genomic island among staphylococci by conjugation. *Molecular microbiology* 2016;100(4):675-685. <https://doi.org/10.1111/mmi.13340>
3. **American Academy of Pediatrics.** Staphylococcus aureus. Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases, 32nd ed, Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2021:678.
4. **McNeil JC, Kaplan SL.** Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring in Children: New Recommendations, Similar Challenges. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2020;25(6):472-475. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-25.6.472>
5. **Bamberger DM, Boyd SE.** Management of Staphylococcus aureus Infections. *Am Fam Physician* 2005;72(12):2474-2481.
6. **Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH et al.** Linezolid in methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2012;54(5):621-629. <https://doi.org/10.1093/cid/cir895>
7. **Corey GR, Rubinstein E, Stryjewski ME et al.** Potential Role for Telavancin in Bacteremic Infections Due to Gram-Positive Pathogens: Focus on Staphylococcus aureus. *Clinical Infectious Diseases* 2015;60(5):787-796. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu971>
8. **Esposito S, Blasi F, Curtis N et al.** New Antibiotics for Staphylococcus aureus Infection: An Update from the World Association of Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid) and the Italian Society of Anti-Infective Therapy (SITA). *Antibiotics (Basel)* 2023;12(4):742. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12040742>
9. **Frank AL, Marcinak JF, Mangat PD et al.** Clindamycin treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in children. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2022;21(6):530-534. <https://doi.org/10.1097/00006454-200206000-00010>
10. **Stein GE, Babinchak T.** Tigecycline: an update. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;75(4):331-336. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.12.004>
11. **Liu C, Bayer A, Cosgrove SE et al.** Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011 52(3):285-292. <https://doi.org/10.1093/cid/cir034>
12. **Sheldon L Kaplan.** Staphylococcus aureus in children: Overview of treatment of invasive infections. Uptodate; update Jan 10, 2024.