

MỘT SỐ LƯU Ý KHI SỬ DỤNG KHÁNG SINH TRONG ĐIỀU TRỊ NHIỄM KHUẨN DO VI KHUẨN KỊ KHÍ

Ds. Lê Thị Hương Giang

Vi khuẩn kị khí là thành phần của hệ vi khuẩn chí ở người, tồn tại khắp nơi trên các màng nhày niêm mạc như da, miệng, đường tiêu hóa dưới (đại tràng), âm đạo,... Các vi khuẩn kị khí tồn tại cân bằng trong hệ vi khuẩn chí, khi có bất thường khiến hàng rào niêm mạc bình thường bị phá vỡ như: phẫu thuật, chấn thương hoặc thiếu máu, hoại tử mô.... sẽ tạo điều kiện cho các vi khuẩn kị khí sinh sôi, phát triển gây tình trạng nhiễm trùng. Nhiễm trùng có thể phát triển tại chỗ nhưng cũng có thể xâm nhập vào máu đến các khoang vô trùng khác của cơ thể để gây bệnh.

- Vi khuẩn kị khí được chia thành 2 nhóm chính gồm vi khuẩn kị khí Gram dương và kị khí Gram âm, các vi khuẩn này phân bố, gây bệnh ở các vị trí khác nhau trên cơ thể người (*Bảng 1*).

- Nhiễm trùng do vi khuẩn kị khí tương đối phổ biến trên lâm sàng, tuy nhiên rất khó phân lập được vi khuẩn kị khí từ các vị trí nhiễm trùng nên thường bị bỏ qua. Để phân lập được vi khuẩn kị khí cần đảm bảo từ thao tác lấy bệnh phẩm, môi trường bảo quản, thời gian vận chuyển bệnh phẩm đến phòng vi sinh đáp ứng các điều kiện của vi khuẩn kị khí. Những vi sinh vật này phát triển rất chậm, thường là đa vi khuẩn kèm theo tỉ lệ đề kháng kháng sinh ngày càng gia tăng, do đó điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn kị khí khá phức tạp. Kháng sinh là một trong những biện pháp điều trị bên cạnh việc dẫn lưu các ổ nhiễm khuẩn và loại bỏ các mô hoại tử.

- Điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn kị khí phụ thuộc vào vị trí nhiễm khuẩn, tác nhân gây bệnh và có hay không có áp xe. Nguyên tắc điều trị chung: luôn phải dẫn lưu ổ áp xe, loại bỏ các mô hoại tử, cấy bệnh phẩm tìm vi khuẩn kị khí và hiếu khí [1], [2]. Sau khi cấy bệnh phẩm, người bệnh được sử dụng kháng sinh theo kinh nghiệm.

- Nhiễm trùng do vi khuẩn kị khí thường có tính chất đa vi khuẩn nên cần lựa chọn kháng sinh có tác dụng chống lại cả vi khuẩn hiếu khí và kị khí.

Thường lựa chọn kháng sinh ít bị đề kháng, đạt nồng độ điều trị ở vị trí nhiễm khuẩn, ít độc tính, có độ ổn định cao. Cần lưu ý metronidazol chỉ có tác dụng trên vi khuẩn kị khí, do đó để điều trị nhiễm khuẩn hỗn hợp việc sử dụng đơn

trị liệu metronidazol là chưa đủ. Trong khi đó, các kháng sinh như carbapenem, tigecyclin, betalactam kết hợp chất ức chế betalactamase có phổ kháng khuẩn rộng, tác dụng trên cả vi khuẩn hiếu khí và kỵ khí. Ngoài ra, vi khuẩn kỵ khí luôn đề kháng với aminoglycosid và co-trimoxazol, do đó không sử dụng những kháng sinh này.

- Phổ và mức độ tác dụng của một số kháng sinh có hiệu quả đối với các nhiễm trùng hỗn hợp được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 1. Phân loại vi khuẩn kỵ khí theo vị trí gây bệnh [4]

Vi khuẩn kỵ khí		Vị trí gây bệnh thường gặp
Gram dương	Peptostreptococcus sp	Nhiễm khuẩn đường hô hấp, nhiễm khuẩn trong phúc mạc, nhiễm khuẩn mô mềm
	Finegoldia sp	
	Micromonas sp	
	Peptoniphilus sp	
Gram âm	Bacteroides fragilis group ^a	Nhiễm khuẩn phúc mạc, nhiễm khuẩn đường sinh dục nữ, nhiễm khuẩn huyết
	Pigmented Prevotella sp ^a	Nhiễm khuẩn vùng miệng / cổ, viêm phổi hít, viêm nha chu
	Porphyromonas sp ^a	
	Prevotella bivia ^a P. disiens ^a	Nhiễm khuẩn đường sinh dục nữ
Fusobacterium sp ^a	Nhiễm khuẩn vùng miệng / cổ, áp xe nội sọ, viêm phổi hít, nhiễm khuẩn huyết	

^a: Vi khuẩn sinh men beta-lactamase

Bảng 2. Lựa chọn kháng sinh trong điều trị nhiễm khuẩn kỵ khí [4]

Vi khuẩn	Kháng sinh đầu tay	Kháng sinh thay thế
Peptostreptococcus sp	Các kháng sinh nhóm penicilin	Clindamycin
Clostridium sp	Các kháng sinh nhóm penicilin	Clindamycin
C.difficile	Metronidazol (uống)	Vancomycin (uống)
Kỵ khí Gram âm (không sinh men beta-lactamase)	Các kháng sinh nhóm penicilin	Clindamycin Piperacillin
Kỵ khí Gram âm (sinh men beta-lactamase)	Carbapenem, penicilin + chất ức chế beta-lactamase	Cefmetazol Flomoxef Clindamycin

Bảng 3. Mức độ tác dụng của các kháng sinh trên kỵ khí và hiếu khí [1]

Chỉ số	Mức độ tác dụng (từ 0 đến +++)			
	Vi khuẩn kỵ khí		Vi khuẩn hiếu khí	
	Gram âm sinh beta- lactamase	Kỵ khí khác	Cầu khuẩn Gram dương	Enterobacteri aceae
Penicilin	0	+++	+	0
Cloramphenicol	+++	+++	+	+
Cefoxitin	++	+++	++	++
Carbapenem	+++	+++	+++	+++
Clindamycin	++	+++	+++	0
Ticarcilin	+	+++	+	++
Amoxicilin/acid clavulanic	+++	+++	++	++
Piperacilin/tazobactam	+++	+++	++	++
Metronidazol	+++	+++	0	0
Moxifloxacin	++	++	++	+++
Tigecyclin	++	+++	+++	++

- Đặc điểm của các kháng sinh có phổ trên vi khuẩn kỵ khí [1]:

Các kháng sinh nhóm penicilin: penicilin G, ampicilin, amoxicilin có phổ tác dụng trên vi khuẩn kỵ khí Gram dương; hầu như không có tác dụng trên *Bacteroides fragilis* và các vi khuẩn kỵ khí Gram âm khác sinh beta-lactamase, không tác dụng đối với một số chủng *Clostridia* (*C.ramosum*, *C.innocuum*) và *Prevotella* sp. Methicilin, nafcilin, oxacilin có tác dụng kém hơn penicilin G. Carbenicilin, piperacilin, ticarcilin có tác dụng với kỵ khí nhưng không được coi là lựa chọn tối ưu để điều trị nhiễm khuẩn liên quan đến *B.fragilis*.

Penicilin/chất ức chế beta-lactamase: các vi khuẩn kỵ khí Gram âm thường sinh beta-lactamase do đó cần sử dụng các kháng sinh phối hợp giữa nhóm penicilin với chất ức chế beta-lactamase như amoxicilin/acid clavulanic đường uống hoặc ampicilin/sulbactam, ticarcilin/acid clavulanic hay piperacilin/tazobactam tiêm, truyền tĩnh mạch.

Cloramphenicol: cloramphenicol có tác dụng tốt đối với vi khuẩn kỵ khí nhưng hiện nay ít được sử dụng do độc tính trên huyết học.

Cephalosporin thế hệ 2: cefoxitin, cefotetan và cefmetazol có hiệu quả tốt hơn đối với *B.fragilis*. Tuy nhiên, tỉ lệ kháng thuốc ngày càng gia tăng, do đó các thuốc này hiện không còn được khuyến cáo sử dụng kinh nghiệm điều trị nhiễm khuẩn nghi ngờ do vi khuẩn kỵ khí mà chủ yếu chỉ còn được sử dụng trong kháng sinh dự phòng cho một số phẫu thuật có nguy cơ nhiễm khuẩn liên quan đến vi khuẩn kỵ khí.

Carbapenem (imipenem, ertapenem, doripenem, meropenem): carbapenem có tác dụng rất tốt đối với kỵ khí, đặc biệt nhóm *B.fragilis* liên quan đến nhiễm khuẩn ổ bụng và các vị trí khác như thần kinh trung ương.

Clindamycin: clindamycin có hoạt tính chống lại nhiều vi khuẩn kỵ khí, tuy nhiên tỉ lệ *B.fragilis* kháng clindamycin ngày càng tăng. Kháng sinh này có thể dùng đường tiêm truyền hoặc đường uống. Thuốc thâm nhập tốt vào các mô trong cơ thể như các ổ áp xe, xương và khớp nhưng không vào được thần kinh trung ương.

Metronidazol: metronidazol có hoạt tính rất tốt đối với kỵ khí Gram âm như *B.fragilis*. Ngoài ra thuốc cũng có tác dụng đối với kỵ khí Gram dương. Sinh khả dụng đường uống của metronidazol rất tốt (100%), có khả năng thấm tốt vào các mô trong cơ thể như hệ thần kinh trung ương, ổ bụng. Khi điều trị bằng metronidazol, người bệnh có thể cảm thấy có vị kim loại trong miệng, đó là một trong số lí do khiến phải ngừng thuốc.

Quinolon: moxifloxacin là quinolon có tác dụng tốt đối với vi khuẩn kỵ khí đặc biệt nhóm *B.fragilis*, thuốc hấp thu tốt khi dùng đường uống và phân bố tốt vào các mô trong cơ thể. Tuy nhiên hiện nay tỉ lệ kháng quinolon ngày càng gia tăng vì vậy nên dự trữ moxifloxacin dành cho các trường hợp dị ứng betalactam.

Macrolid: không có tác dụng đối với *B.fragilis* và *Fusobacterium* nhưng có tác dụng ở mức độ trung bình đến tốt trên các chủng *C.perfringens*, các vi khuẩn kỵ khí Gram dương, *Prevotella*,...

- Tỉ lệ kháng kháng sinh của các chủng kỵ khí *B.fragilis* ghi nhận được trong chương trình giám sát kháng thuốc tại Hoa Kỳ giai đoạn 2005-2007 được trình bày

trong bảng 4 và tỉ lệ kháng kháng sinh của một số chủng kỵ khí tại Hàn Quốc từ năm 2014-2016 được trình bày trong bảng 5.

- Phối hợp 2 trong số các kháng sinh có phổ tác dụng trên vi khuẩn kỵ khí hoặc phối hợp metronidazol đường uống hoặc tiêm với bất kỳ kháng sinh nào dưới đây đều được coi là “thừa”, trùng phổ tác dụng (double coverage) và nên tránh trong thực hành lâm sàng:

+ Penicilin/chất ức chế betalactamase (ampicilin/sulbactam, amoxicilin/acid clavulanic, ticarcilin/acid clavulanic hoặc piperacilin/tazobactam)

+ Carbapenem (meropenem, ertapenem, doripenem hoặc imipenem)

+ Moxifloxacin, clindamycin, cefoxitin, cefotetan hoặc tigecyclin.

Ngoại trừ một số trường hợp sau:

1. Bổ sung metronidazol phối hợp với kháng sinh kỵ khí khác để điều trị nhiễm khuẩn do *C.difficile* [7];

2. Bổ sung clindamycin phối hợp với kháng sinh kỵ khí khác để điều trị viêm cân cơ hoại tử (necro-tizing fasciitis) [3];

3. Bổ sung clindamycin trong điều trị sốc nhiễm trùng hoặc hội chứng sốc nhiễm độc với mục đích trung hòa độc tố hoặc trong điều trị viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* [7];

4. Sử dụng metronidazol để điều trị các bệnh: nhiễm *Trichomonas vaginalis*, bệnh giun chỉ và tiêu chảy do *Giardia* [7].

- Trong thực hành lâm sàng, metronidazol và clindamycin thường được bổ sung vào phác đồ kháng sinh nhằm hướng tới các vi khuẩn kỵ khí theo kinh nghiệm. Tuy nhiên việc phối hợp các kháng sinh này với 1 kháng sinh khác cũng có phổ kỵ khí để điều trị nhiễm khuẩn do kỵ khí chưa được chứng minh ưu việt hơn so với việc chỉ dùng 1 kháng sinh đã có phổ tác dụng với vi khuẩn kỵ khí. Ngoài ra, việc phối hợp này còn làm tăng chi phí điều trị, nguy cơ xảy ra tác dụng không mong muốn liên quan đến thuốc, nguy cơ xuất hiện tương tác thuốc và gia tăng các chủng vi khuẩn kháng kháng sinh [7]. Trường hợp phối hợp 2 kháng sinh có phổ kỵ khí để điều trị cần phải được hội chẩn với chuyên gia truyền nhiễm.

Tóm lại, kháng sinh điều trị vi khuẩn kỵ khí thường được kê đơn theo kinh nghiệm cho các người bệnh có nhiễm khuẩn vùng đầu mặt cổ, răng hàm mặt, ổ

bụng và viêm phần phụ. Ngoài metronidazol còn có nhiều kháng sinh khác có phổ tác dụng trên vi khuẩn kỵ khí. Việc phối hợp các kháng sinh cùng có phổ trên vi khuẩn kỵ khí là không cần thiết, đặt người bệnh trước nguy cơ gặp độc tính do thuốc. Hiện không có hướng dẫn điều trị nào ủng hộ cho việc phối hợp từ 2 thuốc có phổ kỵ khí trở lên trong thực hành lâm sàng trừ một số trường hợp đặc biệt kể trên.

Bảng 4. Tỷ lệ kháng kháng sinh của B.fragilis ghi nhận tại Hoa Kỳ [6]

Kháng sinh (Số chủng kỵ khí phân lập được từ kháng sinh đồ)	Điểm gãy nhạy cảm (mg/L) theo CLSI	Tỷ lệ kháng (%)
Metronidazol (6574)	≥ 32	< 0,1
Piperacilin/tazobactam (1351)	≥ 128	0,6
Ampicilin/sulbactam (1351)	≥ 32	2,8
Cefoxitin (1351)	≥ 64	4,1
Meropenem (1351)	≥ 16	1,2
Ertapenem (1351)	≥ 16	1,4
Clindamycin (1351)	≥ 8	23,9
Moxifloxacin (1351)	≥ 8	32,1
Tigecyclin (1351)	≥ 16	4,7
CLSI (Clinical & Laboratory Standards Institute): Viện lâm sàng và xét nghiệm Hoa Kỳ		

Bảng 5. Tỷ lệ kháng kháng sinh của một số chủng kỵ khí tại Hàn Quốc từ năm 2014-2016 [2]

Kháng sinh	Điểm gây nhạy cảm	Bacteroides Fragilis (60)	Parabacteroides sp (10)	Prevotella sp (33)	Fusobacterium sp (19)	Clostridioides difficile (15)	Clostridium sp (27)	Actinomyces sp (23)	Prevotella sp (33)
Penicilin	≤ 0,5	0	0	6	79	0	74	100	6
Piperacilin tazobactam	≤ 32	95	100	100	100	100	100	100	100
Cefoxitin	≤ 32	82	20	97	100	0	85	100	97
Cefotetan	≤ 16	75	0	88	95	20	78	100	88
Imipenem	≤ 4	95	100	100	100	7	96	100	100
Meropenem	≤ 4	92	NA	NA	100	NA	NA	NA	NA
Clindamycin	≤ 2	60	20	55	58	7	63	90	55
Moxifloxacin	≤ 2	77	60	70	42	47	74	50	70
Chloramphenicol	≤ 8	100	100	91	100	NA	NA	100	9
Metronidazol	≤ 8	100	100	91	100	100	93	NA	6

Lưu ý: NA là không có thông tin

TLTK

1. Brook I et al. Antimicrobial treatment of anaerobic infections. Expert Opin. Pharmacother. (2011) 12(11):1691-1707.
2. Antimicrobial Susceptibility Patterns of Anaerobic Bacterial Clinical Isolates From 2014 to 2016, Including Recently Named or Renamed Species, Ann Lab Med 2019 Mar; 39(2):190-199.

3. Huttner B, Jones M, Rubin MA, et al Double trouble: how big a problem is redundant anaerobic antibiotic coverage in Veterans Affairs medical centres? *J Antimicrob Chemother*, 2012 Jun;67(6):1537-9.
4. Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases 2011 Anaerobic infections (general): selection of appropriate anti-anaerobic agents-surgery, *J Infect Chemother* (2011) 17 (Suppl 1): 35-39.
5. Schmitz, M.; Roux, X.; Huttner; B; Pugin, J. Streptococcal toxic shock syndrome in the intensive care unit. *Ann. Intensive Care* 2018, 8, 88.
6. Snyderman DR, Jacobus NV, McDermott LA, et al. Lessons learned from the anaerobe survey: historical perspective and review of the most recent data (2005-2007). *Clin Infect Dis*. 2010; 50 Suppl 1:S26-33.
7. Song, Y.J.; Kim, M.; Huh, S; Lee, J.; Lee, E; Song, K-H; Kim, E.S; Kim, H.B. Impact of an antimicrobial stewardship program on unnecessary double anaerobic coverage prescription. *Infect. Chemother*. 2015, 47, 111-116.