

KẾT QUẢ KHÁNG SINH ĐỒ KHÔNG CHỈ LÀ “NHẠY, TRUNG GIAN VÀ KHÁNG”

Hoàng Thị Bích Ngọc

Khoa Vi sinh - Bệnh viện Nhi Trung ương

TÓM TẮT

Thử nghiệm kháng sinh đồ định tính cho biết vi khuẩn nhạy cảm, trung gian hay kháng với kháng sinh thử nghiệm. Kháng sinh đồ định lượng cho biết thêm nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của kháng sinh, giúp lựa chọn kháng sinh, điều chỉnh liều lượng kháng sinh, kết hợp kháng sinh điều trị. Sử dụng kỹ thuật kháng sinh đồ riêng lẻ, tính chỉ số điều trị TI (Therapeutic index) hay dựa kháng sinh suy luận, giúp lựa chọn kháng sinh điều trị hiệu quả hơn. Thử nghiệm tương tác kháng sinh để xác định kháng sinh hiệp đồng, đối kháng hay không khác biệt khi phối hợp kháng sinh. Thông qua chỉ số FIC (Fractional inhibitory concentration) để gợi ý phác đồ điều trị phù hợp với bệnh nhiễm trùng.

Từ khóa: Thử nghiệm kháng sinh đồ, chỉ số điều trị TI, chỉ số tương tác kháng sinh FIC, kháng sinh suy luận.

ABSTRACT

INFORMATIONS OF ANTIBIOGRAM ARE NOT ONLY “SUSCEPTIBLE, INTERMEDIATE OR RESISTANT”

Qualitative antibiogram method is provided information as susceptible, intermediate, or resistant. Quantitative antibiogram method adds more the minimum inhibitory concentration (MIC) of the antibiotic for antibiotic selection, antibiotic dose and combination antibiotic therapy. Using the individual antibiogram method to calculate the therapeutic index (TI) or based on expert rules antibiotic to choose more effective antibiotics. Antibiotic interaction testing to determine whether antibiotics are synergistic interactions, antagonism or indifference when combining antibiotics. Using fractional inhibitory concentration index was suggesting infection treatment regimen

Keywords: Antimicrobial Susceptibility Testing, Therapeutic index, Fractional inhibitory concentration, Expert Rules Antibiotic.

1. THỬ NGHIỆM LỰA CHỌN KHÁNG SINH ĐIỀU TRỊ

Vi khuẩn có thể là tác nhân gây bệnh (pathogen) hoặc trạng thái cư trú bình thường (colonization) khi ở trên hoặc trong cơ thể người. Thực hiện kháng sinh đồ với tác nhân gây bệnh giúp bác sĩ lâm sàng lựa chọn kháng sinh thích hợp điều trị bệnh nhiễm trùng.

Thử nghiệm kháng sinh đồ định tính cho biết vi

khẩn nhạy cảm, trung gian hay kháng với kháng sinh thử nghiệm. Kháng sinh đồ định lượng, ngoài cung cấp thông tin nhạy, trung gian hay kháng của kháng sinh, còn cho biết giá trị nồng độ ức chế tối thiểu MIC (minimal inhibitory concentration) của kháng sinh với vi khuẩn thử nghiệm, giúp lựa chọn kháng sinh điều trị hiệu quả. Giá trị MIC cũng giúp điều chỉnh liều lượng kháng sinh và /hoặc khoảng thời gian dùng kháng sinh để có hiệu quả điều trị tốt hơn, giúp cân nhắc khi kết hợp kháng sinh điều trị.

Nhận bài: 15-8-2022; Chấp nhận: 15-9-2022

Người chịu trách nhiệm: Hoàng Thị Bích Ngọc

Địa chỉ: Khoa Vi sinh, Bệnh viện Nhi Trung ương

Có rất nhiều loại kháng sinh được sử dụng để điều trị nhiễm trùng, tuy nhiên khi thực hiện kháng sinh đồ, chỉ thực hiện với số loại kháng sinh nhất định do kinh phí chi trả giới hạn. Dựa vào kết quả kháng sinh đồ, bác sĩ lâm sàng không chỉ có kết quả nhạy, trung gian hay kháng với các kháng sinh thử nghiệm, mà còn có nhiều thông tin hữu ích cho sử dụng kháng sinh điều trị

2. SUY LUẬN KHÁNG SINH

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) là cầu khuẩn Gram dương, thường gây nhiễm trùng da, nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi. Dựa kết quả thử nghiệm với methicillin, *S. aureus* được chia hai loại: *S. aureus* nhạy cảm với methicillin (MSSA), *S. aureus* kháng với methicillin (MRSA).

Nếu *S. aureus* nhạy cảm với methicillin thì nhạy cảm với tất cả các kháng sinh trong nhóm β -lactam, bao gồm [2-3]:

- Nhóm β -lactam phối hợp chất ức chế β -lactamase (amoxicillin-clavulanate, ampicillin - sulbactam, piperacillin-tazobactam).
- Nhóm cepheems đường uống (cefaclor, cefdinir, cephalixin, cefpodoxime, cefprozil, cefuroxime, loracarbef).
- Nhóm cepheems đường tiêm bao gồm cephalosporins thế hệ I, II, III và IV (cefamandole, cefazolin, cefepime, cefmetazole, cefonicid, cefoperazone, cefotaxime, cefotetan, ceftizoxime, ceftriaxone, cefuroxime, ceftaroline, moxalactam).
- Nhóm carbapenems (doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem).

Ngày nay, mặc dù kháng sinh methicillin không còn lưu hành trên thị trường, nhưng để phát hiện *S. aureus* kháng methicillin, đã được thay thế bằng thử nghiệm kháng oxacillin và/hoặc kháng cefoxitin. Khi *S. aureus* kháng methicillin, đồng nghĩa với kháng tất cả kháng sinh thuộc nhóm β -lactam như nhóm penicillins, nhóm cepheems (trừ ceftaroline), nhóm carbapenems và nhóm β -lactam phối hợp chất ức chế β -lactamase.

Enterococcus là cầu khuẩn Gram dương, thường cư trú ở đường ruột, là tác nhân thường gặp của nhiễm khuẩn đường tiết niệu. Các kháng

sinh thuộc nhóm cephalosporin, aminoglycoside, clindamycin và trimethoprim-sulfamethoxazole không có hiệu quả trên lâm sàng khi điều trị cho *Enterococcus*, do vậy phòng xét nghiệm không thực hiện thử nghiệm cho các nhóm kháng sinh này. Tuy nhiên vẫn thử nghiệm với aminoglycoside nồng độ cao, để xác định hiệu quả của phối hợp kháng sinh khi điều trị. Nếu kết quả thử nghiệm là nhạy cảm, nghĩa là có thể kết hợp kháng sinh có tác dụng ức chế tổng hợp vách vi khuẩn như ampicillin, penicillin hoặc vancomycin với kháng sinh nhóm aminoglycoside để điều trị [2-3].

Streptococcus pneumonia (*S. pneumoniae*) thường cư trú ở đường hô hấp của trẻ, nếu nhạy cảm với levofloxacin, dự đoán nhạy với gemifloxacin và moxifloxacin. Tuy nhiên *S. pneumonia* nhạy với gemifloxacin hoặc moxifloxacin không thể dự đoán nhạy với levofloxacin [2-3].

Haemophilus influenza (*H. influenza*) là tác nhân thường gây nhiễm trùng đường hô hấp ở trẻ. Các chủng *H. influenza* không có enzyme β -lactamase (thử nghiệm nitrocefin âm tính) và kháng ampicillin, khả năng rất cao kháng với amoxicillin-clavulanate, ampicillin - sulbactam, cefaclor, cefamandole, cefetamet, cefonicid, cefprozil, cefuroxime, loracarbef và piperacillin-tazobactam do sự thay đổi cấu trúc vách của vi khuẩn [2-3].

Salmonella và *Shigella* là hai tác nhân gây tiêu chảy, khuyến cáo sử dụng kháng sinh điều trị dựa kết quả thử nghiệm thường quy với ampicillin, fluoroquinolone và trimethoprim-sulfamethoxazole. Kháng sinh cephalosporins thế hệ 1 và thế hệ 2, cephamycins và aminoglycosides không thực hiện thử nghiệm kháng sinh do không có hiệu quả khi điều trị [2-3].

3. CHỈ SỐ LỰA CHỌN KHÁNG SINH ĐIỀU TRỊ

Lựa chọn kháng sinh cho điều trị cũng là thách thức cho các bác sĩ lâm sàng, với kết quả kháng sinh đồ định lượng (có giá trị MIC), có thể giúp bác sĩ lâm sàng lựa chọn kháng sinh có chỉ số điều trị TI (Therapeutic index) cao, dự đoán khả năng thành công cao khi điều trị cho người bệnh [1-4]:

$$\text{Therapeutic index} = \frac{\text{"S" breakpoint}}{\text{MIC}}$$

“S” breakpoint là ngưỡng xác định kháng sinh nhạy cảm với vi khuẩn thử nghiệm, MIC là nồng độ ức chế tối thiểu của kháng sinh với vi khuẩn thử nghiệm.

Ví dụ: Thử nghiệm kháng sinh đồ của vi khuẩn *P. aeruginosa* với các kháng sinh cho kết quả như sau [1]:

Loại kháng sinh	Thử nghiệm kháng sinh	Giá trị MIC (mg/l)	Breakpoint S (≤)	Therapeutic index
Cefepime	S	4	8	2
Amikacin	S	8	16	2
Meropenem	S	2	2	1
Levofloxacin	S	1	2	2
Ciprofloxacin	S	0,12	1	8
Piperacillin-Tazobactam	S	8	16	2
Ceftazidime	S	4	8	2

Chỉ số TI cao nhất là ciprofloxacin (TI =8), ciprofloxacin ngấm tốt vào phổi nên khả năng điều trị thành công cao với ciprofloxacin.

4. THỬ NGHIỆM ĐÁNH GIÁ TƯƠNG TÁC KHÁNG SINH

Sử dụng kháng sinh điều trị vi khuẩn đa kháng kháng sinh là thách thức rất lớn. Khi thử nghiệm kháng sinh riêng biệt thường quy, nhiều chủng vi khuẩn như *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* kháng với các kháng sinh thử nghiệm. Liệu kết hợp kháng sinh có mang lại hiệu quả điều trị cao hơn?

Thử nghiệm tương tác kháng sinh, đánh giá các kháng sinh có thể là hiệp đồng (tăng cường hiệu lực của kháng sinh, mở rộng phổ tác dụng), đối kháng (giảm tác dụng của kháng sinh) hay không khác biệt khi phối hợp. Hiệu quả kết hợp kháng sinh trên invitro được xác định thông qua chỉ số FIC (Fractional inhibitory concentration) [4-5]:

$$FIC = FIC_A + FIC_B$$

$$FIC_A = \frac{MIC \text{ của kháng sinh A khi thử nghiệm phối hợp với kháng sinh B}}{MIC \text{ của kháng sinh A khi thử nghiệm riêng lẻ}}$$

$$FIC_B = \frac{MIC \text{ của kháng sinh B khi thử nghiệm phối hợp với kháng sinh A}}{MIC \text{ của kháng sinh B khi thử nghiệm riêng lẻ}}$$

Nếu $FIC < 0,5$: Kháng sinh tác dụng hiệp đồng,
 $FIC: 0,5 - 4$: Không có sự khác biệt khi phối hợp kháng sinh.

$FIC > 4$: Kháng sinh tác dụng đối kháng

Thử nghiệm kháng sinh là cần thiết cho điều trị bệnh nhiễm trùng, nhất là ngày càng nhiều

các chủng vi khuẩn kháng kháng sinh. Phòng xét nghiệm có thể sử dụng các phương pháp xác định hiệu quả của kháng sinh với vi khuẩn theo kỹ thuật kháng sinh đồ riêng lẻ, phối hợp kháng sinh hay suy luận kháng sinh nhằm mục đích cung cấp thông tin hữu ích nhất tới bác sĩ lâm sàng để điều trị hiệu quả nhất cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Brett Crawley, Etest, Symposium on Etest, Biomérieux.
2. Clinical Laboratory Standards Institute, Performance Standards for antimicrobial Susceptibility Testing, 32nd Edition.
3. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Expert rules and expected phenotypes, https://www.eucast.org/expert_rules_and_expected_phenotypes/.
4. Michigan State University, Use of Antimicrobial Susceptibility data to guide therapy.
5. Saiprasad Vilas Patil, Anoop Laxminarayan Hajare, Manjusha Patankar et al, In Vitro Fractional Inhibitory Concentration (FIC) Study of Cefixime and Azithromycin Fixed Dose Combination (FDC) Against Respiratory Clinical Isolates, J Clin Diagn Res. 2015; 9(2): DC13–DC15.
6. Stephen G. Jenkins, Audrey N. Schuetz, Current Concepts in Laboratory Testing to Guide Antimicrobial Therapy. Symposium on antimicrobial therapy, MayoClinic.