27. Ryan, D.H. and S.R. Yockey, Weight Loss and Improvement in Comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and Over. *Curr Obes Rep*, 2017. 6(2): 187-194, doi: 10.1007/s13679-017-0262-y.
28. Alruwaili, H., B. Dehestani, and C.W.l. Roux, Clinical Impact of Liraglutide as a Treatment of Obesity. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, 2021. 13: p. 53–60, doi: 10.2147/CPAA.S276085.
29. A Romero-Corral and S.M. Caples, Interactions Between Obesity and Obstructive Sleep Apnea Implications for Treatment. *CHEST*, 2010. 137(3): p. 711-719, doi: 10.1378/chest.09-0360.
30. Garcia, J.M., et al., Weight and metabolic effects of CPAP in obstructive sleep apnea patients with obesity. *Respiratory Research*, 2011. 12:80, doi: 10.1186/1465-9921-12-80.
31. Coughlin, S.R., et al., Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. *Eur Respir J*, 2007. 29: p. 720–727, doi: 10.1183/09031936.00043306.
32. O'Donnell, C., et al., Liraglutide-Based Weight Loss versus CPAP Therapy in improving Sleep Quality and Quality of Life of Patients with Obstructive Sleep Apnoea - an Explorative, Proof of Concept Study. *ERJ Open Research*, 2023. 9: p. 110, doi: 10.1183/23120541.sleepandbreathing-2023.110.
33. Chen, B., et al., Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Weight and Local Adiposity in Adults with Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*, 2021. 18(10): p. 1717–1727, https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202101-060OC.

VIÊM PHỔI DO TỤ CẦU KHÁNG METHICILLIN: TỔNG QUAN VỀ BỆNH HỌC VÀ CÁC LỰA CHỌN THUỐC TRONG ĐIỀU TRỊ

Nguyễn Thiên Vũ[1]*, Võ Phạm Minh Thư[2], Trần Công Đăng[2], Phan Việt Hưng[2]
1. Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ
2. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ
** Email: ntvu.bv@ctump.edu.vn*
Ngày nhận bài: 25/9/2023
Ngày phản biện: 12/10/2023
Ngày duyệt đăng: 06/11/2023

TÓM TẮT

Mặc dù Staphylococcus aureus kháng methicillin (MRSA – methicillin resitant Stapjhylococcus aureus) chiếm tỉ lệ không nhiều, nhưng có khuynh hướng ngày càng gia tăng và đóng vai trò quan trọng trong các bệnh cảnh viêm phổi nặng với nhiều biến chứng và tỷ lệ tử vong cao. Đánh giá nguy cơ nhiễm tác nhân MRSA là một thực hành quan trọng trước khi quyết định lựa chọn kháng sinh ở bệnh nhân viêm phổi, bao gồm cả các trường hợp viêm phổi cộng đồng nặng nhập viện và viêm phổi bệnh viện. Trên những bệnh nhân có nguy cơ cao hoặc có bằng chứng nhiễm MRSA, vancomycin và linezolid là những lựa chọn đầu tay trong các lựa chọn điều trị. Mỗi thuốc có ưu điểm và nhược điểm riêng về mặt dược động học, dược lực học và không có thuốc nào vượt trội về hiệu quả và tính an toàn trong điều trị viêm phổi với những dữ liệu lâm sàng hiện tại, đòi hỏi sự theo dõi, đánh giá để tối ưu hóa điều trị trên từng bệnh nhân cụ thể. Một số kháng sinh mới, như cephalosporin thế hệ 5, có thể là lựa chọn tiềm năng để điều trị viêm phổi do MRSA trong tương lai.

Từ khóa: *MRSA, viêm phổi, lựa chọn điều trị.*

ABSTRACT

METHICILLIN-RESISTANT STAPHYLOCOCCAL PNEUMONIA: A REVIEW OF PATHOLOGY AND PHARMACOLOGICAL THERAPY

Nguyen Thien Vu[1*], Vo Phạm Minh Thu[2], Tran Cong Đang[2], Phan Viet Hung[2]

1. Can Tho University of Medicine and Pharmacy Hospital

2. Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA), which is not a prevelant pathogen, tends to emerge and plays an vital role in severe pneumonia with many complications and high mortality. Assessing the risk of MRSA infection is an important practice while deciding the antibiotic choice in pneumonia patients (including severe community-acquired pneumonia and hospital-acquired pneumonia). In patients at high risk or with evidence of MRSA infection, vancomycin and linezolid are the first-line treatment options. Each drug has its own advantages and disadvantages in terms of pharmacokinetics and pharmacodynamics. Neither of drug is superior in terms of effectiveness and safety in treating pneumonia than the other, requiring careful monitoring and evaluating to optimize treatment for individuals. Some new antibiotics, such as 5th generation cephalosporins, may be potential antibiotic of choices for treating MRSA pneumonia in the future.

Keyword: *MRSA, pneumnia, pharmacological therapy.*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm phổi là một trong những căn nguyên hàng đầu gây tử vong trên thế giới, với tỷ lệ tử vong ở các bệnh nhân viêm phổi nặng có thể thay đổi từ 4-40%. Tác nhân vi khuẩn gây viêm phổi khác đa dạng và có sự khác nhau giữa các bệnh cảnh có nguồn gốc từ cộng đồng và bệnh viện. Trong đó, mặc dù *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA – *Nethicillin-resistant Staphylococcus aureus*), chiếm tỉ lệ không nhiều, nhưng tần suất gặp có khuynh hướng ngày càng tăng và đóng vai trò quan trọng trong các bệnh cảnh viêm phổi nặng với nhiều biến chứng và tỷ lệ tử vong cao dù được điều trị tích cực [1]. Tại Việt Nam, theo kết quả của nghiên cứu đa trung tâm năm 2010 được thực hiện bởi Nguyễn Thanh Bảo và cộng sự tại năm bệnh viện lớn của thành phố Hồ Chí Minh, với tổng số 785 chủng phân lập được, tỉ lệ viêm phổi bệnh viện do vi khuẩn gram dương chiếm 12,61% chủ yếu là Staphylococcus aureus (4,97%) với tỉ lệ đề kháng methicillin chiếm 50-60% [2]. Do vậy, việc xem xét và đánh giá nguy cơ nhiễm MRSA trong viêm phổi (kể cả viêm phổi cộng đồng và viêm phổi bệnh viện) là một thực hành quan trọng để tối ưu hóa phác đồ điều trị, đặc biệt là lựa chọn kháng sinh.

Để điều trị viêm phổi nghi ngờ hoặc xác định do MRSA, vancomycin và linezolid được khuyến cáo là lựa chọn ưu tiên [3]. Mỗi thuốc có những thuận lợi và thách thức riêng về các đặc tính dược động học, dược lực học (PK/PD), cũng như những vấn đề về theo dõi điều trị và dự phòng biến cố bất lợi của thuốc. Bên cạnh đó, doxycyclin và cotrimoxazol cũng là những lựa chọn thay thế để khuyến cáo trong một số bệnh cảnh lâm sàng. Một số thuốc thế hệ mới, như cephalosporin thế hệ 5 cũng có triển vọng trong lựa chọn điều trị MRSA [4]. Bài tổng quan này hướng đến việc tổng kết các đặc điểm dịch tễ học của MRSA trong viêm phổi, từ đó phân tích ưu, nhược điểm của các lựa chọn kháng sinh trong điều trị viêm phổi do MRSA để làm cơ sở tối ưu hóa phác đồ điều trị kháng sinh trong thực hành lâm sàng.

II. NỘI DUNG TỔNG QUAN

2.1. Đại cương

Viêm phổi là tình trạng nhiễm khuẩn hô hấp dưới cấp tính do nhiều tác nhân khác nhau gây ra (virus, vi khuẩn, vi nấm,…) và mô hình tác nhân gây bệnh có sự khác nhau giữa các nhóm bệnh bệnh cảnh lâm sàng [3]. *Streptococcus pneumoniae* là tác nhân phổ biến nhất trong viêm phổi do vi khuẩn ở cả cộng đồng và bệnh viện, bên cạnh đó còn có các tác nhân không điển hình (như *Mycoplasma pneumoniae và Chlamydia pneumoniae*) và các trực khuẩn gram âm (như *Escherichia Coli, Klebsiella pneumoniae* và *Pseudomonas aeruginosa*). *Staphylococcus aurues* là một trong những tác nhân thuộc nhóm tụ cầu gram dương có thể gây viêm phổi [3]. Mặc dù không phải là tác nhân phổ biến, nhưng vai trò trò *S.aureus* trở nên ngày càng quan trọng trong những thập kỷ gần đây vì có những đặc điểm lâm sàng đặc trưng, tiên lượng tử vong cao và đòi hỏi tiếp cận điều trị kháng sinh đặc thù [6].

2.2. Dịch tễ học

Trong viêm phổi cộng đồng, mặc dù tần suất gặp *S.aureus* rất thấp, nhưng tỉ lệ này đã được ghi nhận là cao hơn ở bệnh nhân Châu Á so với các khu vực khác. Trong một nghiên cứu thuần tập, đa trung tâm, tiến hành tại 54 quốc gia trên toàn thế giới năm 2016, ghi nhận tỷ lệ nhiễm MRSA trong viêm phổi nói chung là 3%, trong đó châu Á có MRSA chiếm 4,0% cao hơn so với châu Âu là 1,4%. Tại Việt Nam, tỉ lệ phân lập được MRSA trong các mẫu bệnh phẩm từ bệnh nhân viêm phổi cũng ghi nhận những kết quả tương tự: 5,62% trong 89 chủng phân lập được từ những bệnh nhân bị viêm phổi nhập viện ở một bệnh tuyến tỉnh là MRSA [5].

Trong viêm phổi bệnh viện, *S. aureus* là một trọng những tác nhân gây bệnh quan trọng, được phân lập với tần suất khá cao khoảng 20%, trong đó MRSA chiếm từ 20%-55%. Theo hướng dẫn của Hiệp hội Bệnh nhiễm trùng Hoa Kỳ và Hiệp hội Lồng ngực Hoa Kỳ (IDSA/ATS) năm 2016, *S. aureus* nhạy methicillin được phân lập chủ yếu ở những bệnh nhân viêm phổi bệnh viện khởi phát sớm và chưa điều trị kháng sinh. Ngược lại, *S. aureus* kháng methicillin được ghi nhận rất phổ biến ở những bệnh nhân viêm phổi bệnh viện khởi phát muộn, đã điều trị kháng sinh, bệnh nhân có nguy cơ nhiễm vi khuẩn kháng thuốc. *S. aureus* là tác nhân gây viêm phổi bệnh viện thường gặp, chiếm tỉ lệ 15-20% viêm phổi bệnh viện không liên quan thở máy và 20-30% viêm phổi bệnh viện liên quan thở máy và đang tăng dần tỉ lệ trong nhóm vi khuẩn gram dương do sự phổ cập của vaccine ngừa phế cầu trong dân số chung [7].

Đánh giá nguy cơ nhiễm tác nhân MRSA là một thực hành quan trọng trước khi quyết định lựa chọn kháng sinh ở bệnh nhân viêm phổi, bao gồm cả các trường hợp viêm phổi cộng đồng nặng nhập viện và viêm phổi bệnh viện [3][7]. *S.aureus* thường gặp ở trẻ em và người già, những, bệnh nhân sau nhiễm cúm và thường có biểu hiện viêm phổi hoại tử nặng. Có nhiều yếu tố liên quan đến nhiễm MRSA ở bệnh nhân viêm phổi như hút thuốc, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, tiền sử nhập viện, dùng kháng sinh tĩnh mạch trong 90 ngày… Bên cạnh đó, Việt Nam cũng thuộc nhóm các quốc gia có khí hậu nhiệt đới ẩm, mật độ dân cư đông, nghề nông, điều kiện kinh tế-xã hội và cơ sở hạ tầng y tế ở nhiều địa phương chưa đáp ứng đầy đủ, tính trạng lạm dụng kháng sinh phổ rộng (bao gồm quinolon) có thể tạo điều kiện thuận lợi cho *S.aureus* gây bệnh với nhiều bệnh cảnh khác nhau (viêm phổi, nhiễm khuẩn da/vết thương, nhiễm khuẩn huyết…). Điều này cũng góp phần giải thích nguyên

nhân về tính phổ biến của *S.aureus* trong cộng đồng ở Việt Nam (và châu Á nói chung) so với các quốc gia phương Tây [7].

2.3. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tiên lượng tử vong của viêm phổi do *S.aureus*

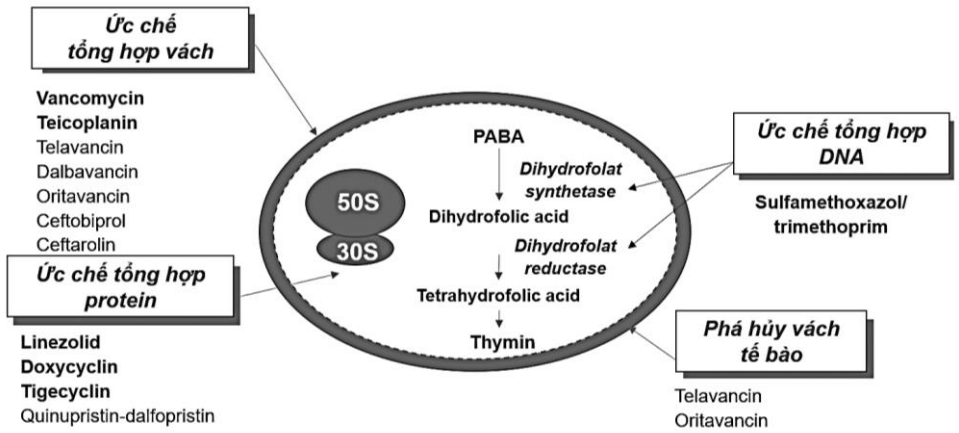
Viêm phổi do *S.aureus* mắc phải tại cộng đồng thường được mô tả với các đặc điểm lâm sàng như thường xảy ra ở người trẻ, khỏe mạnh có tiền sử biểu hiện giống cúm, đặc trưng bởi sự khởi nhanh các triệu chứng hô hấp nghiêm trọng, khó thở, đau ngực, ho khạc đàm nhầy mủ vàng hoặc có thể ho ra máu, sốt cao, rét run, giảm bạch cầu, mức protein phản ứng C (CRP – C-reactive protein) rất cao (>400 g/L), hạ huyết áp và phim X quang phổi cho thấy thâm nhiễm phế nang nhiều thùy, biến đổi nhanh, có nhiều ổ áp xe nhỏ rải rác hai phổi, có thể có biến chứng tràn mủ màng phổi.

Một nghiên cứu thuần tập quan sát trên phạm vi toàn thế giới ghi nhận 3 yếu tố nguy cơ độc lập liên quan đến viêm phổi do MRSA là: nhiễm trùng hoặc phân lập được MRSA trước đó, nhiễm trùng da tái diễn và viêm phổi tiến triển nặng. Viêm phổi do *S. aureus* cũng có thể là thứ phát sau một nhiễm trùng huyết từ ổ nhiễm trùng tiên phát do *S. aureus* (nhiễm trùng ngoài da, đặt catheter tĩnh mạch trung tâm), vi khuẩn này theo đường máu đến xâm nhập và gây ra tình trạng viêm, hoại tử nhu mô phổi. Chẩn đoán xác định dựa vào kết quả cấy đàm, cấy máu tìm thấy *S. aureus*.

Viêm phổi bệnh viện do *S. aureus* kháng methicillin thường xảy ra trên bệnh nhân cao tuổi và có các bệnh lý nền nghiêm trọng, bệnh nhân suy nhược, đặc biệt là những người đang được thông khí hỗ trợ bằng máy thở. Viêm phổi do *S. aureus* kháng methicillin ở những bệnh nhân này về mặt lâm sàng tương tự như viêm phổi bệnh viện thứ phát đối với các vi khuẩn gram âm. Nhiễm khuẩn huyết ở bệnh nhân viêm phổi do tụ cầu xảy ra muộn (trung bình 9 ngày sau khi khởi phát các triệu chứng viêm phổi) trong đợt viêm phổi bệnh viện hoặc viêm phổi liên quan đến thở máy. Các trường hợp viêm phổi này có tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân cao, mặc dù đã được điều trị sớm và thích hợp [8].

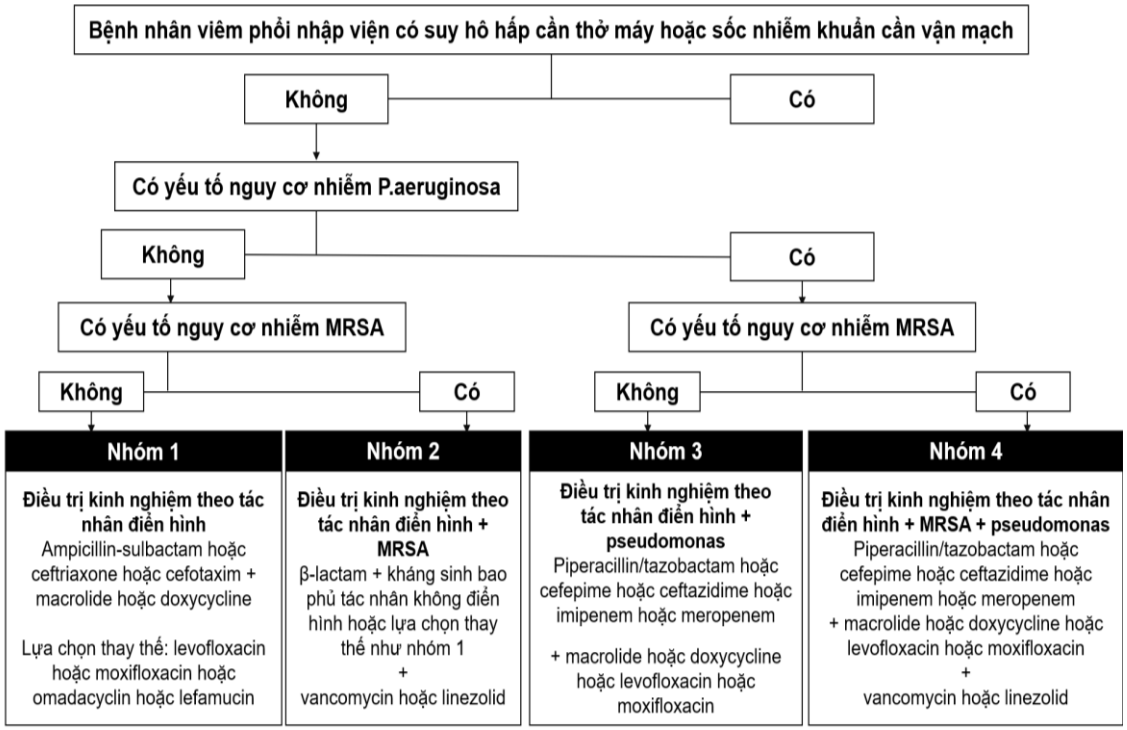
2.4. Các lựa chọn kháng sinh trong điều trị viêm phổi nghi ngờ hoặc xác định do Staphylococcus aureus

Các lựa chọn kháng sinh đầu tay trong điều trị viêm phổi hướng MRSA được khuyến cáo hiện nay bao gồm vancomycin và linezolid. Teicoplanin có thể xem là lựa chọn thay thế cho vancomycin trong điều trị ở những bệnh nhân có chống chỉ định hoặc gặp biến cố bất lợi do vanomycin [3], [9]. Các kháng sinh được lựa chọn, về mặt dược lý lâm sàng, dựa trên khả năng diệt khuẩn đối với tụ cầu, có khả khả năng thấm vào dịch lót phế nang với nồng độ đảm bảo khả năng diệt khuẩn và không bị bất hoạt bởi điều trị môi trường bên tại phổi. Bên cạnh đó, khả năng ức chế và trung hòa ngoại độc tố tụ cầu cũng là một trong những yếu tố đáng cân nhắc khi lựa chọn kháng sinh, đặc biệt là với viêm phổi do các chủng *S.aureus* có nguồn gốc từ cộng đồng [9].



Hình 1. Các kháng sinh có phổ tác động trên tụ cầu kháng methicillin (MRSA) [4]

Hầu hết các kháng sinh hướng tác nhân MRSA là các thuốc có phổ kháng khuẩn hẹp khu trú trên cầu khuẩn gram dương, do đó thường được sử dụng như một kháng sinh phối hợp với các phác đồ chuẩn khi bệnh nhân được chẩn đoán viêm phổi nặng có yếu tố nguy cơ nhiễm MRSA. Việc phối hợp thêm kháng sinh hướng MRSA là một cân nhắc quan trọng trong thực hành ở bệnh nhân viêm phổi nặng và là một phần quan trọng trong chương trình quản lý sử dụng kháng sinh ở các cơ sở y tế nhằm không chậm trễ việc khởi trị phù hợp, giảm tử vong nhưng cũng không sử dụng quá mức các kháng sinh dự trữ gây thúc đẩy đề kháng thuốc [3][7][9].



Hình 2. Sơ đồ phân tầng và lựa chọn kháng sinh trên bệnh nhân viêm phổi cộng đồng nặng nhập viện [3]

- Vancomycin

Vancomycin là một trong những lựa chọn kinh điển trong điều nhiễm khuẩn nặng nghi ngờ hoặc xác định do MRSA. Về mặt dược lực học, vancomycin tác động bằng cách ức chế sự thành lập peptidoglycan trên vách tế bào vi khuẩn ở giai đoạn sớm hơn so với các β-lactam. Thuốc có tác dụng diệt khuẩn tốt đối với *S.aureus* nhưng kém hơn so với β-lactam đối với còn nhạy cảm với methicillin. Các dữ liệu nghiên cứu dược động-dược lực học (pharmacokinetic/pharmacodynamic, PK/PD) cho thấy tác dụng diệt khuẩn của vancomycin phụ thuộc vào AUC/MIC và dựa trên khuyến cáo đồng thuận 2020, AUC/MIC cần đạt 400-600 để tối ưu hóa hiệu lực-an toàn khi sử dụng trong điều trị nhiễm trùng nặng do MRSA. Mặc dù là kháng sinh đầu tay được khuyến cáo trong các hướng dẫn điều trị viêm phổi (bao gồm cả viêm phổi cộng đồng và viêm phổi bệnh viện) khi có yếu tố nguy cơ hoặc có bằng chứng nhiễm MRSA, song việc sử dụng vancomycin để điều trị viêm phổi trong thực hành vẫn gặp nhiều thách thức do đặc tính PK/PD của thuốc [9][10].

Thách thức trước tiên đối với vancomycin là sự gia tăng nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của *S.aureus* trong các chủng cộng đồng và bệnh viện. Nồng độ ức chế tối thiểu của *S.aureus* đối với vancomycin ở các chủng nhạy cảm (VSSA) là MIC ≤ 2µg/mL; các chủng đề kháng trung gian (VISA) và đề kháng (VRSA) có MIC lần lượt là 4-8 µg/mL và ≥16 µg/mL [10]. Tuy vậy, nhiều bằng chứng cho thấy mục tiêu PK/PD của thuốc với các chế độ liều khuyến cáo trong các hướng dẫn điều trị chỉ tối ưu trên các chủng có MIC = 1µg/mL. Riêng các chủng có MIC 1-2 µg/mL (MIC creep) thường liên quan đến gia tăng tử vong và các kết cục xấu về lâm sàng được phân loại vào các chủng dị đề kháng (hVISA. Do vậy, sự gia tăng MIC của tụ cầu đối với vancomycin (hiện tượng "MIC creep") đang là một mối quan tâm lớn của các nhà lâm sàng. Đối với các chủng được xác định có MIC ≥ 2µg/mL, việc lựa chọn kháng sinh khác thay thế cho vancomycin là cân nhắc cần thiết để điều trị viêm phổi do MRSA) [11].

Bên cạnh MIC creep, một nhược điểm cần chú ý của vancomycin trong chỉ định trong điều trị viêm phổi là khả năng phân bố chậm và tương đối kém từ máu vào các mô (như dịch lót phế nang) khi sử dụng đường toàn thân. Do đó, hiệu quả diệt khuẩn có thể đến chậm và trong những trường hợp bệnh nguy kịch, liều nạp là cần thiết để đạt được sớm nồng độ thuốc có hiệu lực trong máu. Ngoài ra sự tiếp cận của thuốc với ổ nhiễm cũng có thể bị cản trở trong các trường hợp bệnh nhân viêm phổi có biến chứng tràn dịch, tràn mủ, có bệnh cấu trúc phổi hay khi vi khuẩn tạo màng biofilm, hậu quả dẫn đến tình trạng nhiễm khuẩn dai dẳng [9][10].

Một trong những đặc điểm quan trọng gây khó khăn khi sử dụng vancomycin là sự biến thiên lớn về mặt dược động (gồm thể tích phân bố và độ thanh thải thận), dẫn đến sự dao động lớn về nồng độ thuốc trong máu giữa các cá thể người bệnh khi dùng cùng một mức liều. Tăng thể tích phân bố và tăng độ thanh thải thận (béo phì, chấn thương, bỏng, quá tải dịch, giảm albumin máu) liên quan đến thất bại điều trị do nồng độ thuốc dưới ngưỡng trị liệu, trong khi giảm chức năng thận (cao tuổi, suy thận nặng) là yếu tố nguy cơ gây tổn thương thận cấp. Do vậy, cá thể hóa chế độ liều dựa trên giám sát nồng độ thuốc (TDM) hướng mục tiêu AUC/MIC 400-600 đã và đang trở thành một thực hành quan trọng cần

được triển khai để đảm bảo hiệu quả điều trị cũng như tính an toàn của vancomycin trong điều trị nhiễm khuẩn nặng nói chung và viêm phổi nói riêng [10].

- Linezolid

Linezolid là kháng sinh tổng hợp nhóm oxazolidinon có phổ tác dụng hẹp khu trú trên cầu khuẩn gram dương, đặc biệt là *S.aureus*. Thuốc có tác dụng kìm khuẩn nhờ gắn tiểu đơn vị 30S và 50S ribosom, từ đó ức chế sự khởi đầu quá trình sinh tổng hợp protein của vi khuẩn [9]. Linezolid cũng là một trong những lựa chọn đầu tay được khuyến cáo trong điều trị viêm phổi [3][7]. Ở khía cạnh dược lý lâm sàng, linezolid có một số ưu điểm đáng chú ý so với vancomycin trong điều trị các nhiễm khuẩn ở hệ hô hấp, đặc biệt là khả năng thấm tốt vào nhu mô phổi nhờ tính thân lipid, do vậy giảm được một yếu tố dẫn đến dao động nồng độ thuốc tại vị nhiễm khuẩn. Bên cạnh đó, thuốc cũng có sinh khả dụng cao, có thể sử dụng bằng đường uống hoặc chuyển đổi từ đường tiêm sang đường uống khi bệnh nhân đáp ứng các điều kiện lâm sàng [9].

Các thử nghiệm invitro đã được chứng minh linezolid có khả năng trung hòa ngoại độc tố Panton-Valentine leukocidin (PVL) exotoxin của *S.aureus* (thường gặp chủ yếu trong các chủng *S.aureus* có nguồn gốc cộng đồng, gây nên hội chứng sốc độc tố và các biến chứng nặng, tiến triển nhanh hơn so với *S.aureus* có nguồn gốc bệnh viện), đồng thời điều biến miễn dịch làm giảm các tổn thương viêm ở cấp độ phân tử trong quá trình nhiễm khuẩn. Điều này gợi ý rằng linezolid dường như là lựa chọn thích hợp hơn so với vancomycin đối với các trường hợp viêm phổi nghi nhiễm *S.aureus* từ cộng đồng [12].

Tuy nhiên, việc ưu tiên lựa chọn vancomycin hay linezolid khi khởi trị trên bệnh nhân viêm phổi chưa được khuyến cáo mạnh trên các hướng dẫn lâm sàng. Một tổng quan hệ thống và phân tích gộp 9 thử nghiệm lâm sàng với 2618 bệnh nhân, linezolid không vượt trội hơn vancomycin trong điều trị lâm viêm phổi nặng do nhiễm MRSA khi đánh giá ở cả khía cạnh lâm sàng và vi sinh. Độc tính trên thận xảy ra thường xuyên hơn với vancomycin nhưng không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân cũng như các biến cố bất lợi khác [13]. Ở khía cạnh quản lý sử dụng kháng sinh, linezolid thường được khuyến cáo sử dụng như một lựa chọn thay thế cho vancomycin trong trường hợp kém đáp ứng hoặc có bằng chứng giảm nhạy cảm với vancomycin trên vi sinh lâm sàng [9].

Khi sử dụng linezolid, một trong những biến cố cần quan tâm là giảm tiểu cầu do thuốc, xảy ra với tần suất khoảng 3,0%, có thể tăng lên ở nhóm bệnh nhân dùng kéo dài (trên 14 ngày) và bệnh nhân suy thận nặng. Bên cạnh đó, linezolid cũng là một tác nhân ức chế monoamin-oxidase (IMAO) không chọn lọc, do đó có khả năng gây hội chứng serotonin, đặc biệt ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc tác động trên hệ serotonergic (như thuốc chống trầm cảm 3 vòng, thuốc ức chế tái thu hồi chọn lọc serotonin, các opioid,…). Ngoài ra linezolid cũng liên quan đến một số biến cố hiếm gặp như bệnh lý võng mạc, thần kinh ngoại vi và nhiễm toan lactic do ức chế tổng hợp protein ty thể. Liệu trình điều trị bằng linezolid được khuyến cáo tối đa không vượt quá 28 ngày để hạn chế độc tính tích lũy của thuốc [9].

Bảng 1. Ưu và nhược điểm của các lựa chọn kinh điển điều trị viêm phổi do MRSA [4], [9], [10], [11], [12]

	Vancomycin	Linezolid
Ưu điểm	Hiệu quả lâm sàng trong điều trị viêm phổi do tụ cầu được chứng minh Chi phí thấp	Hiệu quả tương đương vancomycin trong điều trị viêm phổi và trung hòa được PVL Phân bố tốt hơn vào dịch lót phế nang và nhu mô phổi Nồng độ ổn định, không cần chỉnh liều quá chặt chẽ Dễ chuyển đổi IV-PO
Nhược điểm	Có hiện tượng gia tăng MIC Phân bố chậm vào phổi Biến thiên PK/PD lớn, cần chỉnh liều chặt chẽ Độc tính thận, hội chứng người đỏ	Chi phí cao Giảm tiểu cầu Nhiễm toan lactic Hội chứng serotonin, tương tác với thuốc có hoạt tính serotonergic

- Một số lựa chọn khác trong điều trị viêm phổi do MRSA: hiện tại và tương lai

Hiện nay, bên cạnh vancomycin (hoặc teicoplanin) và linezolid là các lựa chọn đầu tay được khuyến cáo trong điều trị viêm phổi nghi ngờ hoặc xác định do MRSA [3]. Daptopmycin (một kháng sinh nhóm lipopeptid) tuy có hoạt tính kháng tụ cầu nhưng không phải là lựa chọn trong điều trị viêm phổi do tụ cầu vì kháng sinh này bị bất hoạt trong môi trường tại phổi trên invitro. Cotrimoxazol, doxycyclin (và tigecyclin) có thể là lựa chọn trong một số bối cảnh lâm sàng viêm phổi nhẹ đến trung bình nghi ngờ hoặc xác định nhiễm *S.aureus* có nguồn gốc từ cộng đồng và/hoặc có bằng chứng nhạy cảm trên kháng sinh đồ [9].

Vai trò của *S.aureus* kháng methicillin trong các nhiễm khuẩn nặng nói chung và viêm phổi nói riêng ngày càng quan trọng trong mô hình vi sinh gây bệnh, do đó nhiều kháng sinh mới đã và đang được nghiên cứu để trở thành những lựa chọn tiềm năng trong bối cảnh kháng kháng sinh lan rộng trong cộng đồng và bệnh viện [4]. Các kháng sinh thế hệ mới như cephalosporin thế hệ 5 (ceftarolin, ceftobiprol), fluoroquinolon thế hệ 5 (delafloxacin), glycopeptid thế hệ mới (telavancin, dalbavancin, oritavancin), oxazolidinon thế hệ mới (tedizolid) và tetracyclin thế hệ mới (omadacyclin) là các "ứng cử viên" cho phác đồ điều trị MRSA trong tương lai.

III. TRIỂN VỌNG NGHIÊN CỨU

Staphylococcus aureus là tác nhân tuy chiếm tỉ lệ thấp nhưng đóng vai trò quan trọng trong mô hình vi sinh gây viêm phổi với những đặc điểm lâm sàng đặc trưng và tiên lượng tử vong cao. Phần lớn các mô hình phân tầng nguy cơ hiện tại chưa đáp ứng tốt với thực hành lâm sàng có thể dẫn đến nguy cơ không khởi trị kịp thời bằng kháng sinh thích hợp trên những bệnh nhân viêm phổi do *S.aureus* ở các bệnh viện tuyến cơ sở nhưng ngược lại, cũng có thể sử dụng quá mức các kháng sinh này ở những bệnh nhân viêm phổi nhập viện ở các bệnh viện tuyến đầu, tuyến trung ương. Do đó, việc nghiên cứu sâu hơn các mô hình dự báo nguy cơ nhiễm MRSA là điều quan trọng, không chỉ trong thực hành lâm sàng mà giúp quản lý hiệu quả việc sử dụng kháng sinh tại bệnh viện.

Bên cạnh đó, hiệu quả và tính an toàn của các lựa chọn điều trị viêm phổi do MRSA hiện tại (vancomycin và linezolid) vẫn còn nhiều tranh cãi (nhất là trong viêm phổi cộng đồng). Trên những đối tượng bệnh nhân có cơ địa đặc thù có thể ảnh hưởng đến dược động

học-dược lực học của thuốc cũng như ảnh hưởng đến tiên lượng bệnh, hiệu quả và tính an toàn của các thuốc này cũng rất dao động và cần nhiều nghiên cứu hơn để đánh giá liệu lựa chọn nào là tối ưu trên từng người bệnh cụ thể.

IV. KẾT LUẬN

Staphylococcus aureus là tác nhân mới nổi và có vai trò ngày càng quan trọng trong mô hình vi sinh gây viêm phổi. Viêm phổi do *S.aureus* có đặc điểm lâm sàng đặc trưng, tiến triển nhanh các biến chứng và tiên lượng tử vong cao. Trên những bệnh nhân viêm phổi có phân tầng nguy cơ cao hoặc có bằng chứng nhiễm MRSA, vancomycin và linezolid là lựa chọn đầu tay được khuyến cáo. Việc lựa chọn nên được cân nhắc dựa trên các ưu, nhược điểm về mặt dược động-dược lực của thuốc cũng như đặc điểm lâm sàng của từng người bệnh cụ thể.

V. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rogers D.E., Kasper D.L., Braunwald E., Staphylococcal infections, Harrison's principles of internal medicine 20th edition, 1(5). 2018. 1071-1081.
2. Nguyễn Thanh Bảo, Cao Minh Nga, Trần Thị Thanh Nga, và cộng sự, Chọn lựa kháng sinh ban đầu trong điều trị nhiễm khuẩn bệnh viện tại một số bệnh viện TP HCM, *Tạp Chí Y học TP HCM*, chuyên đề Nội Khoa II, 2012, 16(1), tr. 206-214.
3. File, T. M., Jr, & Ramirez, J. A. (2023). Community-Acquired Pneumonia. *The New England journal of medicine*, 389(7), 632–641. https://doi.org/10.1056/NEJMcp2303286.
4. 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. Published 2023 Apr 12. doi:10.3390/antibiotics12040742.
5. Peto, L., Nadjm, B., Horby, P., Ngan, T. T., van Doorn, R., Van Kinh, N., & Wertheim, H. F. (2014). The bacterial aetiology of adult community-acquired pneumonia in Asia: a systematic review. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 108(6), 326–337. https://doi.org/10.1093/trstmh/tru058.
6. Lee LN, Chou WR, Wang JY, et al. Characteristics and local risk factors of community-acquired and health-care-associated Staphylococcus aureus pneumonia. *Sci Rep*. 2022;12(1):18670. Published 2022 Nov 4. doi:10.1038/s41598-022-23246-1.
7. Kalil, A. C., Metersky, M. L., Klompas, M., Muscedere, J., Sweeney, D. A et al. (2016). Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 63(5), e61–e111. https://doi.org/10.1093/cid/ciw353.
8. Võ Phạm Minh Thư, Trần Công Đăng, Phan Việt Hưng, Cao Thị Mỹ Thúy, Nguyễn Thị Diệu Hiền và cộng sự (2023). Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị bệnh nhân viêm phổi do *Staphylococcus aureus* . Tạp chí Y Dược học Cần Thơ, 62, 135-141.
9. Welte, T., & Pletz, M. W. (2010). Antimicrobial treatment of nosocomial meticillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) pneumonia: current and future options. *International journal of antimicrobial agents*, *36*(5), 391–400. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.06.045.
10. Rybak, M. J., Le, J., Lodise, T. P., Levine, D. P., Bradley, J. S., Liu, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the

Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 2020. *77*(11), 835–864. https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036.

11. Jacob, J. T., & DiazGranados, C. A. (2013). High vancomycin minimum inhibitory concentration and clinical outcomes in adults with methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: a meta-analysis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, *17*(2), e93–e100. https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.08.005.
12. Wang J, Xia L, Wang R, Cai Y. Linezolid and Its Immunomodulatory Effect: *In Vitro* and *In Vivo* Evidence. *Front Pharmacol*. 2019;10:1389. Published 2019 Nov 28. doi:10.3389/fphar.2019.01389.
13. Wang, Y., Zou, Y., Xie, J., Wang, T., Zheng, X., He, H., Dong, W., Xing, J., & Dong, Y. (2015). Linezolid versus vancomycin for the treatment of suspected methicillin-resistant Staphylococcus aureus nosocomial pneumonia: a systematic review employing meta-analysis. *European journal of clinical pharmacology*, *71*(1), 107–115. https://doi.org/10.1007/s00228-014-1775-x.

KỸ THUẬT SINH THIẾT PHỔI XUYÊN THÀNH NGỰC DƯỚI HƯỚNG DẪN CỦA CẮT LỚP VI TÍNH

Đỗ Ngọc Cường*, Nguyễn Vũ Đằng
Trường Đại học Y Dược Cần Thơ
**Email: bsdongoccuong@gmail.com*
Ngày nhận bài: 25/9/2023
Ngày phản biện: 15/10/2023
Ngày duyệt đăng: 06/11/2023

TÓM TẮT

Sinh thiết phổi xuyên thành ngực dưới hướng dẫn chụp cắt lớp vi tính là một công cụ không thể thiếu trong việc đánh giá các bất thường ở phổi do độ chính xác chẩn đoán cao trong việc phát hiện khối u ác tính. Sinh thiết phổi xuyên thành ngực đóng một vai trò quan trọng trong việc thu được bằng chứng bệnh ác tính, hướng dẫn xác định giai đoạn và lập kế hoạch điều trị. Bài viết nêu lên tổng quan, hiệu quả và biến chứng liên quan của kỹ thuật sinh thiết này.

Từ khóa: *Sinh thiết phổi, cắt lớp vi tính, u phổi.*

ABSTRACT

COMPUTED TOMOGRAPHY-GUIDED LUNG BIOPSY

Do Ngoc Cuong*, Nguyen Vu Dang
Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Pulmonary needle biopsy guided by computed tomography is an essential tool for evaluating pulmonary abnormalities due to its high diagnostic accuracy in the detection of malignancy. The use of percutaneous biopsy in the lung is crucial in obtaining pathologic proof of malignancy, guiding staging and planning treatment. The purpose of this article is to review these biopsy techniques, their effectiveness, and any associated complications.

Keywords: *Lung biopsy, computed tomography, lung tumor.*