

**XUỐNG THANG KHÁNG SINH Ở BỆNH NHÂN NẶNG:
KHOẢNG TRỐNG GIỮA LÝ THUYẾT VÀ THỰC HÀNH**

Võ Phạm Minh Thu, Trần Trọng Anh Tuấn, Nguyễn Thiên Vũ*

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

**Email: vpmthu@ctump.edu.vn*

Ngày nhận bài: 09/10/2023

Ngày phản biện: 21/10/2023

Ngày duyệt đăng: 06/11/2023

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Chuyển đổi kháng sinh từ đường tiêm sang đường uống là bước giảm nhẹ điều trị khi phác đồ điều trị đã đạt hiệu quả, mang lại lợi ích cho cả bệnh nhân và cơ sở chăm sóc y tế và là một trong những chiến lược tiếp cận quan trọng trong chương trình quản lý sử dụng kháng sinh tại Việt Nam và trên thế giới. Vấn đề này được tra cứu bằng tiếng Việt từ kho tài liệu của thư viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh và Tạp chí Y học Việt Nam, các báo cáo khoa học và hướng dẫn sử dụng kháng sinh của Bộ Y tế 2020; bằng tiếng Anh với công cụ tìm kiếm của PubMed với các từ khóa được trình bày bên dưới trong khoảng thời gian từ 2013 đến 2023. **Nội dung:** Các tài liệu tham khảo này được sắp xếp theo thứ tự thời gian và trích dẫn các ý kiến hướng dẫn; và các số liệu trong thời điểm nghiên cứu. Có những quan điểm chưa thống nhất trong định nghĩa xuống thang kháng sinh, cũng như trong kết luận một số kết cục lâm sàng. Ngoài ra, việc xét nghiệm vi sinh và sử dụng kháng sinh cũng còn nhiều khác biệt giữa các nơi. **Kết luận:** Một cách tổng quát nhất, nghiên cứu về xuống thang kháng sinh không phải là vấn đề mới nhưng chưa bao giờ hết nóng bởi sức ảnh hưởng của nó đến sức khỏe người bệnh, đến kinh tế và phát triển của xã hội. Khoảng cách giữa lý thuyết và thực tế là do có quá nhiều khía cạnh tác động, từ con người đến chính sách và cơ sở vật chất, đến việc xuống thang kháng sinh. Đây là điều mà các nghiên cứu sau trong tương lai sẽ cố gắng thu hẹp.

Từ khóa: Xuống thang kháng sinh, giám sát kháng sinh, đề kháng kháng sinh.

ABSTRACT

**ANTIBIOTIC DE-ESCALATION IN INTENSIVE CARE PATIENTS:
THE GAP BETWEEN THEORY AND PRACTICE**

Vo Pham Minh Thu, Tran Trong Anh Tuan, Nguyen Thien Vu*

Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Background: Antibiotic de-escalation (ADE) is a step-down strategy for using antibiotics when treatments are taking effect. This method has been proven clinically to bring benefits to patients and medical facilities, and is one of the important approach strategies in antibiotic stewardship in Vietnam and the world. Materials in Vietnamese were collected from libraries of Can Tho University of Medicine and Pharmacy, Ho Chi Minh Medicine Journal, and Vietnam Medical Journal; materials in English were collected using the search engine PubMed with keywords listed in the abstract from 2013 to 2023. **Materials:** These materials were chronologically read, then recommendations and data were collected to show the up-to-date characteristics and forecast future research trends. There were inconsistencies in the definition of ADE, as well as outcome criteria. Moreover, microbiology testing and antibiotic usage were different among medical facilities. **Conclusions:** Generally, antibiotic de-escalation is not a new topic, but it never loses its relevance because of the big effects it has on people's health, economic and social development. The gap between the theory and practice of antibiotic de-escalation comes from many aspects such as human resources, policies and infrastructure issues. These are problems that future research will try to solve.

Keywords: Antibiotic de-escalation, antibiotic stewardship, antimicrobial resistance.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngày nay, y học đang phải đối mặt với sự gia tăng của các chủng vi khuẩn đa kháng trong khi vấn đề sử dụng kháng sinh lại còn nhiều điều cần nghiên cứu [1]. Joseph và Rodvold đã nói về sử dụng kháng sinh tối ưu thông qua giải pháp 4D: dùng kháng sinh đúng thuốc, đúng liều, xuống thang kháng sinh (XTKS) và thời gian điều trị thích hợp (4D: Right drug, right dose, de-escalation to pathogen-directed therapy; right duration of therapy) [2]. Cũng với định hướng đó, Bộ Y tế năm 2020 đã ban hành hướng dẫn quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện; trong đó, XTKS đã được chứng minh có lợi ích về tính hiệu quả, an toàn, kinh tế và giảm đề kháng [3]. Tuy nhiên trong thực tế lâm sàng, còn nhiều yếu tố khiến cho việc áp dụng XTKS còn gặp nhiều khó khăn và chưa đạt hiệu quả như mong đợi như sự không thống nhất về định nghĩa XTKS, cũng như khác nhau về tiêu chí nghiên cứu hiệu quả và năng lực xét nghiệm vi sinh giữa các cơ sở y tế. Bài viết này hi vọng chỉ ra được những trở ngại trong việc thực hành cũng như nghiên cứu những vấn đề liên quan đến xuống thang kháng sinh, đề mở đường cho các nghiên cứu tương tự đồng thời cải thiện thực hành lâm sàng tại nơi làm việc.

II. NỘI DUNG

2.1. Những vấn đề trong xuống thang kháng sinh

Thiếu sự thống nhất về khái niệm xuống thang kháng sinh

Bộ Y tế vào năm 2020 đã định nghĩa Liệu pháp xuống thang bao gồm: (1) Xem xét điều chỉnh phác đồ kháng sinh theo kinh nghiệm thành phác đồ điều trị hướng theo đích trên vi sinh vật gây bệnh đã được xác định thông qua kết quả phân lập, định danh và kháng sinh đồ; (2) Ngưng phác đồ kháng sinh kinh nghiệm khi không có đủ bằng chứng nhiễm khuẩn và (3) Ngưng các kháng sinh sử dụng đồng thời trong phác đồ kháng sinh khi không còn cần thiết [3].

Còn đối với bệnh lý viêm phổi cộng đồng, khái niệm xuống thang kháng sinh là: Người bệnh viêm phổi cộng đồng điều trị nội trú có thể chuyển đổi kháng sinh đường tĩnh mạch sang các kháng sinh đường uống tương đương sau khi có cải thiện về mặt lâm sàng hoặc cắt sốt. Chuyển đổi đường tĩnh mạch (IV) sang đường uống (PO) giúp giảm chi phí điều trị, giảm thời gian nằm viện, giảm các tai biến liên quan đến việc sử dụng thuốc qua đường tĩnh mạch và dễ sử dụng hơn cho bệnh nhân [4], [5].

Đối với nghiên cứu nước ngoài, Weiss và cộng sự (2015) dùng phương pháp Delphi lấy ý kiến của 28 chuyên gia trong các lĩnh vực hồi sức, nhiễm khuẩn và vi sinh về định nghĩa ADE (xuống thang kháng sinh) và xếp hạng các beta-lactam. Cuối cùng, tiêu chuẩn ADE được thống kê như sau:

- Chuyển từ kháng sinh kết hợp sang đơn trị liệu (92%)
- Sử dụng kháng sinh với phổ hẹp hơn
- Không xem chuyển kháng sinh dạng tiêm sang dạng uống là ADE [6].

Ngoài ra, các nghiên cứu nước ngoài khác cũng ghi nhận định nghĩa thường dùng của ADE như sau: Xuống thang kháng sinh được xem như sự xem xét kháng sinh kinh nghiệm phổ rộng sau 48 – 72 giờ điều trị với kết quả vi sinh có được và tình trạng lâm sàng của người bệnh để ngưng kháng sinh hoặc chuyển thành kháng sinh phổ hẹp hơn hoặc giảm số lượng kháng sinh sử dụng [7].

Chúng tôi đã ghi nhận một số nghiên cứu, ghi nhận các tiêu chí để đánh giá thể nào là xuống thang kháng sinh, cũng như tỉ lệ xuống thang kháng sinh tương thích với những tiêu chí đó. Chúng tôi tổng hợp các nội dung trong bảng sau [8]:

Bảng 1. Tiêu chí XTKS trong một số nghiên cứu

Tác giả chính	Tiêu chí XTKS	Tỉ lệ XTKS (%)
Alvarez và cộng sự	Giảm số lượng kháng sinh Thu hẹp phổ kháng sinh	23,0
Joung và cộng sự	Giảm số lượng kháng sinh Thu hẹp phổ kháng sinh Rút ngắn thời gian hoặc ngừng kháng sinh	32,1
Knaak và cộng sự	Giảm số lượng kháng sinh Thu hẹp phổ kháng sinh	62,0
Rello và cộng sự	Giảm số lượng kháng sinh Thu hẹp phổ kháng sinh Rút ngắn thời gian hoặc ngừng kháng sinh	31,4
Kollet và cộng sự	Giảm số lượng kháng sinh Thu hẹp phổ kháng sinh Rút ngắn thời gian hoặc ngừng kháng sinh	22,1

Có thể thấy, ngay từ định nghĩa của XTKS đã có sự khác nhau giữa các tổ chức trong và ngoài nước. Những văn bản trong nước chưa nêu rõ thời gian đánh giá để XTKS sau sử dụng kháng sinh kinh nghiệm. Ngoài ra, giữa văn bản hướng dẫn sử dụng kháng sinh chung không đề cập đến việc chuyển thành kháng sinh uống, trong khi văn bản hướng dẫn điều trị một bệnh lý cụ thể (viêm phổi cộng đồng) lại cho phép xếp chuyển kháng sinh tiêm sang uống là một dạng XTKS [9]. Các nghiên cứu nước ngoài, nhất là các nghiên cứu tại khoa Hồi sức tích cực, thường có mốc thời gian (48 – 72h) để đánh giá XTKS, tuy nhiên, cũng tương tự các nghiên cứu trong nước, các nghiên cứu cũng chưa đưa ra được một tiêu chuẩn thống nhất trong việc XTKS. Tình trạng này có thể do mỗi Hội chuyên ngành đều có những hướng nghiên cứu riêng rẽ. Trong tương lai, Bộ Y tế nên có những văn bản thống nhất với sự tham gia của các Hội chuyên ngành để thống nhất định nghĩa XTKS chung phù hợp, từ đó việc đưa ra các khuyến cáo và hướng nghiên cứu trong tương lai sẽ thống nhất hơn.

Bảng 2. Xếp hạng các kháng sinh beta-lactam về XTKS

Xếp hạng	Kháng sinh	Tỉ lệ đạt đồng thuận (%)	Số lần lấy ý kiến để đạt đồng thuận
1	Amoxicillin	100	2
2	Amoxicillin + acid clavulanic	88	3
3	Cephalosporin thế hệ 3 Uredo/carboxy-penicillin	81	3
4	Penicillin + tazobactam	71	4
	Ticarcillin + acid clavulanic		
	Cephalosporin thế hệ 4		
	Cephalosporin thế hệ 3 kháng pseudomonas		
5	Ertapenem	81	3
6	Imipenem	85	2

Xếp hạng	Kháng sinh	Tỉ lệ đạt đồng thuận (%)	Số lần lấy ý kiến để đạt đồng thuận
	Doripenem		
	Meropenem		

Trong nghiên cứu của Weiss và cộng sự (2015) [6], câu hỏi được gửi đến 28 chuyên gia trong lĩnh vực Hồi sức tích cực là Việc chuyển đổi kháng sinh phổ rộng sang kháng sinh được trình bày trong bảng có được xem là xuống thang kháng sinh hay không. Nếu chưa đạt được sự đồng thuận trên ý kiến (>70%) thì tiếp tục lấy ý kiến lần 2, lần 3... Qua đó, chúng ta thấy được sự không thống nhất trong ý kiến chuyên gia trong việc kháng sinh nào có thể được xem là XTKS.

Năng lực xét nghiệm vi sinh

Can thiệp xuống thang kháng sinh thường được thực hiện tại các CSYT có phòng xét nghiệm vi sinh (Quyết định 2115/QĐ-BYT về Sổ tay hướng dẫn quản lý sử dụng kháng sinh dành cho cơ sở y tế tuyến cơ sở) [10]. Điều này đặt ra một số vấn đề về thực hành lâm sàng. Các bác sĩ cần phải được đào tạo một cách bài bản và cần được khuyến khích xuống thang. Việc xuống thang KS thường thực hiện dựa trên kết quả xét nghiệm vi sinh do vậy yêu cầu chất lượng của xét nghiệm phải đảm bảo, và kết quả phải có sớm nhất. Bác sĩ điều trị cần chỉ định xét nghiệm vi sinh trước khi chỉ định kháng sinh. Cần xây dựng hướng dẫn xuống thang kháng sinh tại cơ sở và thường xuyên đánh giá tuân thủ hướng dẫn này (Bảng 3, Bảng 4, Biểu đồ 1) [2], [11].

Với những định hướng đó, chúng tôi thu thập số liệu từ các nghiên cứu vi sinh học của các nghiên cứu lâm sàng tuyến trung ương cũng như tuyến tỉnh và thấp hơn. Ngoài ra, chúng tôi cũng thu thập các bảng báo cáo nội kiểm và ngoại kiểm chất lượng của các phòng xét nghiệm vi sinh trong thời gian gần đây. Kết quả những số liệu đó được chúng tôi tổng hợp như sau:

Bảng 3. Năng lực xét nghiệm vi sinh một số bệnh viện tuyến tỉnh tại Hà Nội 2017

Kỹ thuật xét nghiệm	Số Bệnh viện có thực hiện	Tỉ lệ
Nhuộm soi	26/26	100
Định danh vi khuẩn và kháng sinh đồ thủ công	16/25	64
Định danh vi khuẩn và kháng sinh đồ tự động	9/25	36

Bảng 4. Phân lập vi sinh tại một số địa phương

Tên vi khuẩn	Thái Bình		Nam Định	
	2017 (n=40)	2019 (n=35)	2017 (n=54)	2019 (n=76)
<i>Acinetobacter</i>	5	1	2	3
<i>E. coli</i>	12	20	34	45
<i>Enterobacter</i>	2	1	2	
<i>K. pneumoniae</i>	13	5	9	16
<i>Staphylococcus</i>	6	1	4	3
<i>Pseudomonas</i>	2	4	5	9
<i>Streptococcus</i>	2			
<i>Candida albicans</i>		1		
<i>Enterococcus faecalis</i>		1	3	2
<i>Moraxella</i>		1		
<i>P. mirabilis</i>			2	3
<i>Enterococcus</i>				2

Tên vi khuẩn	Thái Bình		Nam Định	
	2017 (n=40)	2019 (n=35)	2017 (n=54)	2019 (n=76)
<i>Staphylococci</i>				2
Tổng số bệnh nhân nghiên cứu	297	305	302	302

Tỷ lệ cấy vi sinh tại BVĐK tỉnh Thái Bình năm 2017 là 31,6% mẫu, năm 2019 là 38%. Tại BVĐK tỉnh Nam Định, số lượng cấy vi sinh năm 2017 là 82 mẫu, đạt tỷ lệ 27,1%, năm 2019 là 107 mẫu, đạt tỷ lệ 35,4% [11]. Cùng tiêu chí này, Trần Quỳnh Như cấy dương tính 25,3% - 26,5% [12], còn Tạ Thị Diệu Ngân (2016) ghi nhận tỉ lệ cấy vi khuẩn dương tính 62% [13]. Bên cạnh đó, nghiên cứu của Tạ Thị Diệu Ngân (2016) cũng ghi nhận tỉ lệ sử dụng kháng sinh trước khi cấy vi sinh còn khá lớn (52/142 người bệnh), điều này phần nào ảnh hưởng đến khả năng cấy vi sinh sau này [13].

Ngoài ra, trong các bản báo cáo nội kiểm và ngoại kiểm chất lượng, chúng tôi cũng ghi nhận nhân lực phòng xét nghiệm đều đầy đủ về số lượng, nhưng việc đào tạo năng lực chuẩn cho nhân viên vẫn chưa được thực hiện đầy đủ [14], [15]. Bên cạnh đó, việc tuân thủ các quy trình kỹ thuật phòng xét nghiệm đều được thực hiện đầy đủ [14], [16], [15], [17].

Qua đó, chúng tôi ghi nhận thực trạng sau: (1) Nhân lực phòng xét nghiệm được đảm bảo đầy đủ về số lượng, tuy nhiên việc đào tạo đủ chuẩn vẫn còn hạn chế. (2) Năng lực xét nghiệm vi sinh vẫn chưa đồng bộ giữa các cơ sở. Điều này có thể đến từ những rào cản khách quan trong địa lý: những cơ sở y tế xa trung tâm sẽ khó tiếp cận các lớp đào tạo cũng như các trang thiết bị hiện đại hơn. Tuy nhiên, vấn đề còn có thể liên quan đến những nguyên nhân chủ quan do sự quan tâm khác nhau của mỗi đơn vị về vấn đề vi sinh, cũng như mặt bệnh tại mỗi đơn vị đó. Qua đó, định hướng nghiên cứu trong tương lai giúp khắc phục những vấn đề trên được chúng tôi đề xuất là: nghiên cứu nhiều hơn, sâu hơn về vấn đề đào tạo nhân viên của các phòng xét nghiệm, hơn là những bản báo cáo riêng lẻ của từng cơ sở; nghiên cứu về khả năng phân lập tác nhân vi sinh của các cơ sở y tế trên địa bàn; nghiên cứu giá trị của việc phân lập tác nhân vi sinh đến kết quả điều trị các bệnh lý nhiễm khuẩn, giúp có cơ sở cho việc đưa ra các đầu tư thích hợp.

Mức độ chứng cứ về khuyến cáo

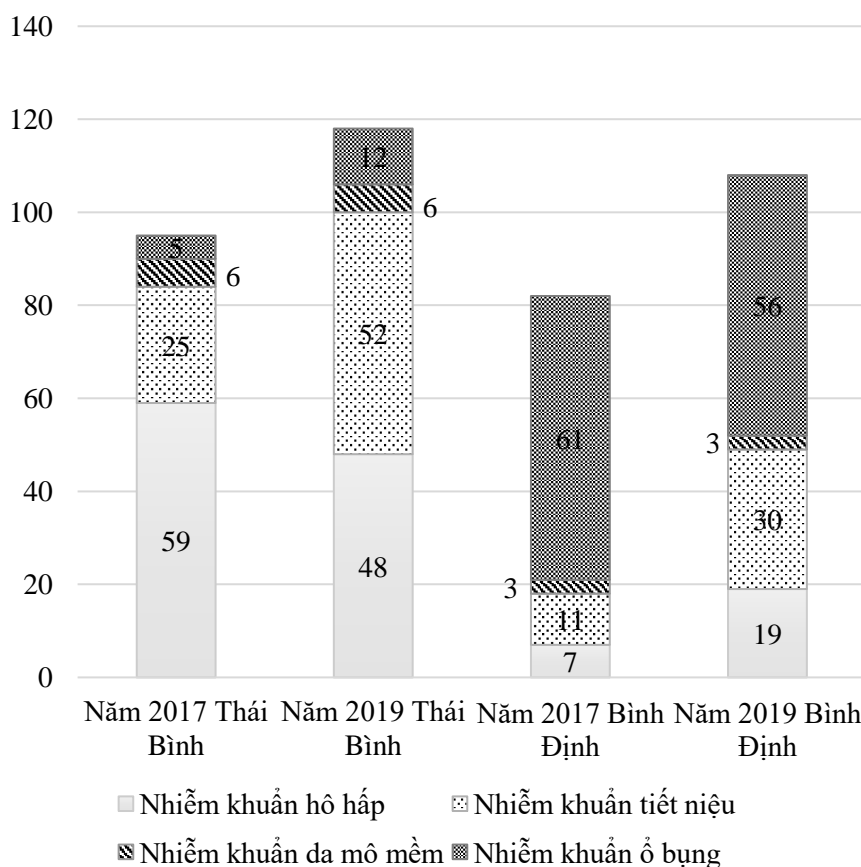
Vào năm 2016, Hướng dẫn quốc tế về xử trí nhiễm trùng huyết và sốc nhiễm trùng ra đời. Theo khuyến cáo này, sau khi nhận diện được tác nhân gây bệnh thì kháng sinh kinh nghiệm ban đầu nên được thu hẹp lại khi có cải thiện lâm sàng. Tuy nhiên, những khuyến cáo này lại không được phân vào nhóm có chứng cứ mạnh, mà chỉ ở mức phát biểu thực hành tốt (Best Practice Statement-BPS). Còn theo Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ IDSA vào năm 2016 và 2023 lại không khuyến cáo mà chỉ đề nghị xuống thang kháng sinh hơn là dùng kháng sinh cố định. Xếp hạng của khuyến cáo này ở mức yếu và mức độ bằng chứng rất thấp. Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị nhiễm trùng huyết và choáng nhiễm trùng 2021 (thường gọi là SEPSIS IV) cũng có những khuyến cáo về xuống thang kháng sinh, nhưng tất cả mức bằng chứng đều ở mức yếu và rất yếu [18].

Bảng 4. Những khuyến cáo về XTKS của một số Hiệp hội

Tiêu chí	IDSA 2023 [19]	SEPSIS IV [18]
Thời gian sử dụng kháng sinh nên được rút ngắn nhất có thể	Khuyến cáo mạnh, chứng cứ trung bình	Chứng cứ yếu
Đánh giá xuống thang kháng sinh mỗi ngày		Chứng cứ yếu

Tiêu chí	IDSA 2023 [19]	SEPSIS IV [18]
Ngưng kháng sinh khi không có bằng chứng nhiễm trùng	Khuyến cáo mạnh, chứng cứ trung bình	Phát biểu thực hành tốt
Sử dụng kháng sinh đường uống ngay khi có thể	Khuyến cáo mạnh, phát biểu thực hành tốt	

Còn ở Việt Nam, ngoài những hướng dẫn sử dụng kháng sinh của Bộ Y tế, chúng tôi chưa ghi nhận thêm tài liệu nào mang tính khuyến cáo chung, chỉ những nghiên cứu nhỏ. Trong những hướng dẫn đã có, cũng chưa trình bày mức độ khuyến cáo cũng như mức chứng cứ của những nhận định được đưa ra. Qua đó, chúng tôi đánh giá tình hình thực tế như sau: Trên thế giới, những khuyến cáo về XTKS vẫn còn thiếu những nghiên cứu lớn, có tính khách quan cao để đảm bảo mức chứng cứ. Việc đưa ra những khuyến cáo cũng chưa đồng nhất giữa các hội chuyên ngành. Còn tại Việt Nam, gần như không có những nghiên cứu tầm khu vực hoặc quốc gia về xuống thang kháng sinh để xây dựng giá trị cho các khuyến cáo. Vì vậy, chúng tôi đưa ra những xu hướng nghiên cứu có thể được tiến hành trong tương lai như sau: những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn, liên kết nhiều cơ sở y tế với thiết kế nghiên cứu khoa học, đảm bảo tính khách quan của số liệu. Điều này cần sự tham gia của nhiều nhân tố: bác sĩ lâm sàng, dược sĩ, các nhà y học cộng đồng và lãnh đạo các cơ sở y tế. Có như vậy, khoảng cách trong các khuyến cáo về XTKS của Việt Nam mới được rút ngắn giữa lý thuyết và lâm sàng, và giữa Việt Nam và các quốc gia khác trên thế giới.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ cây vi sinh trong tổng số bệnh nhân tại một số Bệnh viện tuyến tỉnh

Tiêu chuẩn về kết cục lâm sàng

Trong các nghiên cứu, giữa hai nhóm có sử dụng liệu pháp xuống thang kháng sinh và nhóm không sử dụng, đã đánh giá một số tiêu chuẩn về kết cục như sau: tỉ lệ tử vong, tiên đoán sống còn tại thời điểm 28 ngày và tại thời điểm 12 tháng. Ngoài ra, một số nghiên cứu còn đánh giá tiêu chí tỉ lệ tử vong ICU, về thời gian nằm viện. Cuối cùng, một số nghiên cứu còn lấy tiêu chí về tình trạng siêu nhiễm khuẩn xuất hiện sau khi XTKS để đánh giá hiệu quả [2], [20]. Việc có quá nhiều tiêu chí đánh giá về hiệu quả, giá trị của xuống thang kháng sinh sẽ khiến việc đánh giá kết quả trở nên phân tán về mặt thiết kế nghiên cứu và thu thập số liệu. Điều này dẫn đến việc khó có thể có một phân tích gộp để đưa ra những kết luận mang tính khách quan cao, để hình thành những khuyến cáo đáng tin cậy.

Trong một phân tích gộp hiếm hoi vào năm 2020, ghi nhận 20 nghiên cứu quan sát, sự khác biệt về tỉ lệ tử vong giữa nhóm ADE và không ADE là không có ý nghĩa thống kê trong 14 nghiên cứu và có xu hướng giảm nhẹ ở nhóm ADE trong 6 nghiên cứu. Không có nghiên cứu nào ghi nhận ADE làm tăng tỉ lệ tử vong. Dữ liệu đồng bộ hóa từ những nghiên cứu quan sát này cho ra được kết quả ADE có liên quan đến giảm tỉ lệ tử vong với RR là 0,71 (95% CI = 0,63 – 0,8), nhưng kết cục này trong các nghiên cứu vẫn còn sự dị biệt khá lớn ($I^2 = 49%$) [21].

Bảng 5. Sự khác biệt trong một số tiêu chí nghiên cứu theo Lakbar (2020)

Nghiên cứu	Tỉ trọng trong phân tích gộp	Năm	Tỉ số nguy cơ (95% CI)
Alvarez-Lerma	2,7%	2006	0,71 (0,35 – 1,52)
Giantsou	4,0%	2007	0,16 (0,05 – 0,51)
Eachempati	3,8%	2009	0,95 (0,58 – 1,56)
De Waele	1,2%	2010	0,35 (0,08 – 1,52)
Morel	2,9%	2010	0,74 (0,38 – 1,45)
Joung	1,2%	2011	0,21 (0,03 – 1,60)
Heenen	3,1%	2012	0,64 (0,33 – 1,23)
Gonzalez	3,9%	2013	0,91 (0,52 – 1,59)
Knaak	3,8%	2013	0,39 (0,20 – 0,75)
Mokart	2,4%	2013	0,69 (0,32 – 1,48)
Garnacho-Montero	13,1%	2013	0,68 (0,50 – 0,93)
Paskovaty	2,1%	2015	0,79 (0,37 – 1,7)
Moraes	7,2%	2016	1,01 (0,76 – 1,35)
Weiss	3,1%	2016	1,20 (0,69 – 2,07)
De Bus	4,7%	2016	1,05 (0,66 – 1,68)
Turza	20,4%	2016	0,67 (0,50 – 0,89)
Khan	1,9%	2017	0,92 (0,43 – 1,99)
Trupka	10,3%	2017	0,39 (0,25 – 0,59)
Li	1,8%	2018	1,20 (0,58 – 2,47)
Cowley	6,3%	2018	0,81 (0,52 – 1,25)
Tổng	100,0%		0,71 (0,63 – 0,80)

Bảng 6. Sự khác biệt về tử vong của XTKS trong phân tích gộp của Song (2023) [22]

Tiêu chí	Số lượng người bệnh	Tỉ số nguy cơ (95% CI)
Số lượng mẫu		
< 100	162	0,31 (0,04 – 2,54)
≥ 100	11.180	0,66 (0,44 – 1,01)

Tiêu chí	Số lượng người bệnh	Tỉ số nguy cơ (95% CI)
Tuổi trung bình hoặc trung vị		
< 60	210	0,11 (0,03 – 0,43)
≥ 60	11.832	0,70 (0,49 – 1,00)
Loại XTKS		
Thu hẹp phổ kháng sinh	101	0,11 (0,03 – 0,43)
Ngừng kháng sinh	11.832	0,70 (0,49 – 1,00)

Vẫn còn nhiều khía cạnh chưa rõ trong liệu pháp XTKS. Thứ nhất, việc thực hiện các nghiên cứu tổng quan hay meta-analysis gặp nhiều khó khăn do thiếu các tiêu chuẩn thống nhất cho XTKS. Mỗi nghiên cứu có một tiêu chí XTKS riêng nên việc gộp các nghiên cứu này lại để so sánh là điều không hợp lý, nó giống như việc đem trái táo so sánh với trái cam như cách nói của B. Huttner và cộng sự. Hơn nữa, nếu có một định nghĩa thống nhất cho việc XTKS đi nữa, thì kết cục lâm sàng giữa những người bệnh xuống thang kháng sinh với một cephalosporin thế hệ ba so với những người bệnh được xuống thang với piperacillin / tazobactam có thể không giống nhau. Thứ hai, việc tăng tỉ lệ phát sinh vi khuẩn đa kháng có thể do việc tiếp xúc với kháng sinh phổ rộng sớm. Một nghiên cứu do Auwera và cộng sự tiến hành trên người khoẻ mạnh, trong đó một nhóm được cho uống teicoplanin 100mg hai lần một ngày, nhóm khác được cho uống teicoplanin 200 mg hai lần một ngày và nhóm còn lại uống vancomycin 125mg 4 lần một ngày. Teicoplanin hay vancomycin không được phát hiện trong máu hay nước tiểu của những người này trong khi nồng độ của chúng trong phân thì cao. Quan trọng là vi khuẩn Enterococci kháng teicoplanin hay kháng vancomycin trong phân được phát hiện trong cả hai nhóm, đặc biệt nhóm uống teicoplanin có nồng độ vi khuẩn kháng thuốc cao hơn hẳn. Cũng như nghiên cứu của Kim và cộng sự đã được trình bày ở trên, việc sử dụng kháng sinh phổ rộng sớm, phối hợp imipenem/cilastatin và vancomycin mặc dù đảm bảo tiêu diệt được cả vi khuẩn gram dương và gram âm nhưng cũng không làm giảm tỉ lệ tử vong mà còn tăng tỉ lệ phát sinh vi khuẩn đa kháng. Do đó, việc khuyến cáo sử dụng kháng sinh phổ rộng sớm từ đầu theo kinh nghiệm phối hợp B-lactam và kháng sinh chống tụ cầu theo một số hướng dẫn cũng cần được xem xét lại một cách thận trọng. Thứ ba, sự tác động những thuốc khác nhau hay sự phối hợp của chúng lên sự phát sinh vi khuẩn đa kháng như thế nào vẫn chưa được hiểu rõ một cách thấu đáo. Có nhiều yếu tố ảnh hưởng phát triển các chủng đa kháng, từ yếu tố dịch tễ của mỗi đơn vị, khoa phòng; sự lây nhiễm chéo giữa các người bệnh; kéo dài thời gian sử dụng kháng sinh không cần thiết cho đến việc lạm dụng kháng sinh cho những tình trạng không nhiễm trùng. Do đó, thay vì quá tập trung cho liệu pháp XTKS mà lợi ích chưa rõ ràng, để giảm tỉ lệ đề kháng kháng sinh, các nhà quản lý có thể chú ý vào các biện pháp quản lý sử dụng kháng sinh khác như giảm thời gian sử dụng kháng sinh hay kiểm soát mạnh hơn việc lạm dụng kháng sinh khi không có chỉ định [2].

Một số yếu tố khác

Khi nghiên cứu, chúng tôi cũng ghi nhận một số vấn đề còn tồn đọng trong thực hành xuống thang kháng sinh, đặc biệt là tại Việt Nam như sau: Thiếu việc nhấn mạnh xuống thang kháng sinh trong các phác đồ điều trị của các bệnh viện. Hiện tại, hầu hết các bệnh viện tuyến tỉnh và trung ương đều xây dựng được phác đồ điều trị tại bệnh viện, một số còn được in thành sách phát hành rộng rãi. Tuy nhiên, bằng công cụ tìm kiếm, chúng tôi ghi nhận cụm từ “xuống thang kháng sinh” hoặc “giảm bậc kháng sinh chỉ xuất hiện rất ít trong tài liệu, chủ yếu tại các bài điều trị về viêm phổi, chứ không có một phần riêng được

viết cho xuống thang kháng sinh. Ngoài ra, mô hình nghiên cứu về đề kháng kháng sinh tại Cần Thơ cũng còn hạn chế. Thư viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ trong 12 năm (2010 đến 2022) chỉ ghi nhận 90 đề tài nghiên cứu về đề kháng kháng sinh tại khu vực Cần Thơ.

III. KẾT LUẬN

Bài tổng quan cung cấp thông tin về những văn bản pháp quy, những khuyến cáo mang tính hướng dẫn trong việc xuống thang kháng sinh tại Việt Nam. Tài liệu cũng đề cập đến những vấn đề đòi hỏi phải thực hiện để làm tốt công tác xuống thang kháng sinh. Đồng thời, bài cũng đưa ra những dẫn chứng, số liệu cụ thể về những khía cạnh nêu trên bằng những nghiên cứu trong nước và nước ngoài. Qua đó, bài tổng quan đạt được mục tiêu đề ra ban đầu là thể hiện được khoảng trống giữa lý thuyết và thực tế trong xuống thang kháng sinh. Trong những yếu tố được nêu ra, chúng tôi đánh giá yếu tố quan trọng nhất là năng lực xét nghiệm vi sinh tại các cơ sở. Đây là yếu tố hoàn toàn có thể cải thiện được, đồng thời những nghiên cứu về chủ đề này cũng thuận lợi trong việc tiến hành. Bằng chứng là những nghiên cứu về vi sinh luôn chiếm tỉ lệ cao trong các kết quả tìm kiếm đề tài nghiên cứu tại các cơ sở y tế và trường đại học sức khỏe. Ngoài ra, sự hỗ trợ giữa dược lâm sàng và bác sĩ lâm sàng cũng là khoảng trống trong thực hành mà các cơ sở y tế chỉ mới bắt đầu khắc phục. Đây cũng là định hướng rất tốt cho các nghiên cứu trong tương lai.

Nhìn chung, tình hình nghiên cứu tại Việt Nam vẫn mang tính lâm sàng cao, có thể phát huy các thế mạnh đó để triển khai các nghiên cứu về tình hình, mức độ sử dụng kháng sinh. Ngoài ra, nghiên cứu vi sinh cũng là hướng có thể được tiến hành thêm để có bộ dữ liệu vi sinh đầy đủ cho các bệnh viện, và kết hợp giữa nghiên cứu lâm sàng với công tác quản lý dược. Tuy nhiên, các nhà nghiên cứu cũng nên tính toán đến những khó khăn khi nghiên cứu theo các hướng này. Một trong những khó khăn có thể kể đến là tình trạng không đồng bộ trong năng lực xét nghiệm ở các địa phương. Điều này có thể dẫn đến bộ số liệu không đồng nhất.

Bên cạnh đó, có thể nhận thấy những nghiên cứu trên thế giới rất mạnh trong việc phân tích gộp để đưa ra những cái nhìn toàn cảnh nhất cho hiện tại và những dự đoán cho tương lai. Tuy nhiên, điểm yếu cũng đến từ việc quá nhiều nghiên cứu được tiến hành nhưng không có một khuyến cáo thống nhất, làm sự dị biệt trong số liệu, tiêu chuẩn còn nhiều, dẫn đến những kết luận chưa thực sự có sức thuyết phục.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Võ Thị Mỹ Hằng và Dương Xuân Chử, Nghiên cứu tình hình sử dụng kháng sinh tại khoa Nội-Nhi-Nhiễm, trung tâm y tế huyện Vĩnh Lợi, tỉnh Bạc Liêu. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2022, 2, 288–293, <https://doi.org/10.51298/vmj.v519i2.3670>.
2. Bùi Thị Hạnh Duyên, Khuyến cáo và bằng chứng về xuống thang kháng sinh trong nhiễm khuẩn nặng. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 2022, 22(2), 1–6, <https://doi.org/10.31288/vnh.a323i9.2439>
3. Bộ Y tế, Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện, 2020.
4. Bộ Y tế, Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm phổi mắc phải cộng đồng ở người lớn, 2020
5. Phạm Ngọc Kiều, Phạm Ngọc Trung, Trần Thị Tiểu Thơ và cộng sự, Đặc điểm vi khuẩn gây viêm phổi bệnh viện tại khoa Hồi sức tích cực và chống độc Bệnh viện đa khoa Trung tâm An Giang. *Kỷ yếu Hội nghị Khoa học Bệnh viện An Giang*, 2015, 1–8.

6. Weiss E., Zahar J.-R., Lesprit P. et al, Elaboration of a consensual definition of de-escalation allowing a ranking of β -lactams. *Clin Microbiol Infect*, 2015, 21(7), 649.e1–10. 10.1016/j.cmi.2015.03.013
 7. Battula V., Krupanandan R.K., Nambi P.S. et al, Safety and Feasibility of Antibiotic De-escalation in Critically Ill Children With Sepsis - A Prospective Analytical Study From a Pediatric ICU. *Front Pediatr*, 2021, 9, 10.3389/fped.2021.640857
 8. Ambaras Khan R. và Aziz Z., Antibiotic de-escalation in patients with pneumonia in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*, 2018, 72(10), e13245. 10.1111/ijcp.13245.
 9. Lâm Yên Huê, Đặng Duy Khánh, và Dương Xuân Chử, Tình hình sử dụng kháng sinh hợp lý và một số yếu tố liên quan trong điều trị nội trú tại Bệnh viện Bình An – Kiên Giang năm 2021. *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*, 2023, 56, 8–15. <https://doi.org/10.58490/ctump.2023i56.493>
 10. Bộ Y tế, Sổ tay hướng dẫn quản lý sử dụng kháng sinh dành cho cơ sở y tế tuyến cơ sở, 2015.
 11. Nguyễn Trọng Khoa, Thực trạng sử dụng kháng sinh hợp lý và hiệu quả can thiệp tại một số bệnh viện đa khoa tuyến tỉnh, Viện Vệ sinh dịch tễ trung ương, 2021, 87-89.
 12. Trần Quỳnh Như, Chuyển đổi kháng sinh từ đường tiêm/truyền sang đường uống và vai trò của dược sĩ, 2023.
 13. Tạ Thị Diệu Ngân. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và căn nguyên của viêm phổi mắc phải tại cộng đồng, Trường Đại học Y Hà Nội, 2016, 98-102
 14. Bệnh viện Đa khoa Tỉnh Kon Tum, Đánh giá phòng xét nghiệm, 2019.
 15. Cục Y tế dự phòng, Kết luận thanh tra Công tác quản lý nhà nước về bảo đảm an toàn sinh học phòng xét nghiệm tại Sở Y tế tỉnh Kiên Giang, 2023.
 16. Trung tâm kiểm chuẩn chất lượng xét nghiệm y học, Chương trình ngoại kiểm vi sinh, 2016.
 17. Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ, Kết quả đánh giá chất lượng phòng xét nghiệm y học theo tiêu chuẩn ISO 15189: 2012 tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Phú Thọ năm 2022, 2022.
 18. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al, Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Medicine*, 2021, 47(11), 1181–1247, 10.1007/s00134-021-06506-y.
 19. Tamma P.D., Aitken S.L., Bonomo R.A. et al, Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections. *Clin Infect Dis*, 2023, 10.1093/cid/ciad428.
 20. Gonzalez L., Cravoisy A., Barraud D. et al, Factors influencing the implementation of antibiotic de-escalation and impact of this strategy in critically ill patients. *Crit Care*, 2013, 17(4), 10.1186/cc12819.
 21. Lakbar I., De Waele J.J., Tabah A. et al, Antimicrobial De-Escalation in the ICU: From Recommendations to Level of Evidence. *Adv Ther*, 2020, 37(7), 3083–3096, 10.1007/s12325-020-01390-2
 22. Song J.-U. và Lee J., The impact of antimicrobial de-escalation therapy in culture-negative pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Korean J Intern Med*, 2023, 38(5), 704–713, 10.3904/kjim.2023.115.
-