

1.7. VIÊM LOÉT GIÁC MẠC DO VI KHUẨN KHÁNG THUỐC

1. Triệu chứng lâm sàng

1.1. Cơ năng

- Xem Phác đồ điều trị “Viêm loét giác mạc do vi khuẩn”

1.2. Thực thể

- Xem Phác đồ điều trị “Viêm loét giác mạc do vi khuẩn”

2. Phân độ/ phân loại bệnh lý

- MDR (Multi Drug Resistance): Đa kháng thuốc có nghĩa là tác nhân được phân lập đề kháng với ít nhất một kháng sinh ở ít nhất ba nhóm kháng sinh¹.
- XDR (Extensive Drug Resistance): Kháng thuốc diện rộng là tác nhân được phân lập đề kháng với ít nhất một kháng sinh ở tất cả các nhóm nhưng vẫn còn nhạy với một hoặc hai lớp kháng sinh hiện có.^{1,2} Đề kháng nhóm kháng sinh được định nghĩa là kháng hơn một kháng sinh trong nhóm.³
- PDR (Pan-Drug Resistance): kháng toàn bộ là tác nhân được phân lập đề kháng với tất cả các kháng sinh ở tất cả các lớp kháng sinh hiện có¹.
- Phân loại thuốc kháng sinh phụ thuộc nồng độ / thời gian: Dựa vào đặc tính diệt khuẩn, kháng sinh được chia thành 2 nhóm chính²:
 - + Kháng sinh phụ thuộc nồng độ (concentration-dependent antibiotics) như Aminoglycosides và Fluoroquinolon. Hiệu quả của nhóm kháng sinh này được đánh giá bởi tỷ số giữa nồng độ đỉnh của thuốc và nồng độ ức chế tối thiểu (MIC, minimum inhibitory concentration). Khi điều chỉnh liều có thể giữ nguyên nồng độ nhưng giảm tần suất nhỏ thuốc².
 - + Kháng sinh phụ thuộc thời gian (time-dependent antibiotics) như Betalactam, Cephalosporin, Vancomycin, Carbapenems và Macrolides. Hiệu quả của nhóm kháng sinh này được đánh giá bởi thời gian nồng độ của thuốc cao hơn MIC. Khi điều chỉnh liều có thể giảm nồng độ nhưng giữ nguyên tần suất nhỏ thuốc².

3. Tiêu chuẩn chẩn đoán

- Theo tiêu chuẩn ISO 20776 của Hiệp Hội Vi Sinh Lâm Sàng và Bệnh Nhiễm Trùng Châu Âu (European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases), kháng sinh đồ cho các kết quả:⁴
 - + Nhạy thuốc (Susceptible, S): khả năng điều trị thành công cao.
 - + Trung gian (Intermediate, I): khả năng điều trị thành công hay thất bại phụ thuộc vào việc thuốc có dễ tiếp cận cơ quan nhiễm trùng hay không.
 - + Kháng thuốc (Resistant, R): khả năng điều trị thất bại cao.
- Vi khuẩn được chẩn đoán là kháng thuốc (kháng kháng sinh) khi kết quả kháng sinh đồ là kháng thuốc (Resistant, R)⁵.

- Lưu ý về kết quả kháng sinh đồ:
 - + Kháng sinh đồ được thực hiện theo phương pháp đĩa khuếch tán dựa vào nồng độ thuốc trong huyết thanh, thấp hơn nồng độ thuốc trong mô nhãn cầu⁶.
 - + Đường kính vùng ức chế (đơn vị: mm) tỷ lệ thuận với mức độ nhạy của kháng sinh, theo tiêu chuẩn của Viện Tiêu Chuẩn Lâm Sàng và Cận Lâm Sàng (Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI).⁶

4. Nguyên nhân

Các vi khuẩn kháng thuốc thường gặp⁷:

- *Staphylococcus aureus* kháng methicillin (MRSA)
- *Staphylococci coagulase (-) (CoNS)* kháng methicillin
- *Pseudomonas aeruginosa*
- Vi khuẩn sinh beta-lactamase phổ rộng (ESBL, extended spectrum beta-lactamases)

5. Chẩn đoán phân biệt

- Viêm loét giác mạc đa tác nhân: dựa vào kết quả nuôi cấy và/hoặc bộ PCR đa môi.

6. Cận lâm sàng

- Nuôi cấy
- Kháng sinh đồ
- Bộ PCR đa môi

7. Chỉ định nhập viện:

7.1. Chỉ định điều trị ngoại trú:

- Theo Phác đồ điều trị “Viêm loét giác mạc do vi khuẩn”.

7.2. Chỉ định điều trị nội trú:

- Theo Phác đồ điều trị “Viêm loét giác mạc do vi khuẩn”.

8. Điều trị tác nhân nhiễm trùng

8.1. Điều trị nội khoa:

- *Điều trị kháng sinh ban đầu*: Trong lúc chờ kết quả nuôi cấy và kháng sinh đồ, điều trị với kháng sinh theo Phác đồ điều trị “Viêm loét giác mạc do vi khuẩn”.
- *Điều trị kháng sinh khi có kết quả kháng sinh đồ*: Vi khuẩn có thể đáp ứng với điều trị dù là vi khuẩn đã kháng thuốc theo kết quả kháng sinh đồ⁸. Do đó, cần đánh giá đáp ứng lâm sàng trước khi quyết định thay đổi kháng sinh. Nếu có đáp ứng lâm sàng đáng kể đối với điều trị ban đầu thì không cần phải đổi kháng sinh, cho dù kết quả kháng sinh đồ như thế nào. Đánh giá đáp ứng lâm sàng tốt nhất là sau 48 giờ điều trị⁶. Trong trường hợp bệnh nhân tuân thủ điều trị và đã loại trừ viêm loét giác mạc đa tác nhân mà đáp ứng lâm sàng vẫn kém trong 48 giờ đầu thì cần thay đổi loại kháng sinh khác dựa vào kết quả nuôi cấy và kháng sinh đồ. Nếu tác nhân phân lập (từ nuôi cấy) kháng với kháng sinh ban đầu,

hoặc nhạy hơn đáng kể với kháng sinh khác, thì kháng sinh có độ nhạy cao hơn sẽ được chọn (dựa vào đường kính vòng ức chế).

– Các kháng sinh được lựa chọn trong điều trị vi khuẩn kháng thuốc⁶:

Vi khuẩn	Kháng sinh
Gram dương - <i>Staphylococcus aureus</i> kháng methicillin (MRSA) - <i>Staphylococci coagulase</i> (-) kháng methicillin - <i>Streptococci</i> kháng penicillin - <i>Enterococcus</i> kháng vancomycin - Vi khuẩn gram (+) kháng vancomycin	- Vancomycin 25mg/ml; 50mg/ml ^{6,9} - Trimethoprim/Sulfamethoxazole 16mg/ml; 80mg/ml ⁶ - Vancomycin ⁶ - Vancomycin ⁶ - Linezolid 0,2% ¹⁰ - Linezolid 0,2% ¹¹
Gram âm - <i>Pseudomonas</i> kháng aminoglycoside hoặc fluoroquinolones	- Ceftazidime 50mg/ml ⁶
Khác - Vi khuẩn kháng cephalosporin	- Vancomycin ⁶
Vi khuẩn đa kháng thuốc - Vi khuẩn đa kháng thuốc nói chung - <i>Pseudomonas</i> đa kháng thuốc	- Linezolid 0,2% ⁶ - Tigecycline ⁶ - Daptomycin ⁶ - Colistin 0,19% ¹² - Piperacillin-tazobactam 10% ¹³ - Imipenem

Amikacin thường được dùng với nồng độ từ 8mg/ml (0,8%) đến 50mg/ml (5%). Do đặc tính thẩm thấu qua biểu mô nguyên vẹn kém và khả năng gây độc bề mặt nhãn cầu do đó Amikacin không còn được sử dụng rộng rãi ngày nay⁶. Tuy nhiên trong một số trường hợp đặc biệt loại kháng sinh này vẫn được xem là chỉ định đầu tay:

- + Mycobacteria không đặc hiệu (*Mycobacteria nontuberculosis*): là tác nhân thường gây ra tình trạng viêm loét giác mạc nặng sau phẫu thuật LASIK. Mặc dù vi khuẩn này tương đối nhạy với Amikacin, tuy nhiên tỉ lệ thành công khi sử dụng đơn độc được báo cáo khoảng 30-40%. Do đó điều trị khuyến cáo là phối hợp cả 3 loại kháng sinh là Amikacin (50mg/ml), Fluoroquinolones thế hệ thứ 4 và Clarithromycin (10mg/ml)⁵.

- + *Nocardia*: Amikacin 2% đến 2,5% nhỏ mỗi giờ là điều trị đầu tay đối với viêm loét giác mạc do *Nocardia*. Một số trường hợp xâm lấn đến củng mạc gây viêm củng mạc thứ phát do *Nocardia*, có thể chỉ định tiêm dưới kết mạc 100mg Amikacin và kết hợp uống Trimethoprim-Sulfamethoxazole 160mg/800mg mỗi giờ¹⁵.

8.2. Điều trị ngoại khoa: theo Phác đồ điều trị “Viêm loét giác mạc do vi khuẩn”.

8.3. Điều trị phụ trợ và biến chứng: theo Phác đồ điều trị “Viêm loét giác mạc do vi khuẩn”.

9. Theo dõi: theo Phác đồ điều trị “Viêm loét giác mạc do vi khuẩn”.

Đối với trường hợp được xác định là viêm loét giác mạc do tác nhân đa kháng thuốc (sau khi có kết quả nuôi cấy) thì bệnh nhân cần được cách ly phòng riêng để chăm sóc, theo dõi và hạn chế lây lan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-281.
2. Eyler RF, Shvets K. Clinical Pharmacology of Antibiotics. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019 Jul 5;14(7):1080-1090.
3. Egrilmez, S. and Ş. Yildirim-Theveny, *Treatment-Resistant Bacterial Keratitis: Challenges and Solutions*. Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.), 2020. 14: p. 287-297.
4. Magiorakos, A.P., et al., *Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance*. *Clin Microbiol Infect*, 2012. 18(3): p. 268-81.
5. DIN EN ISO 20776-1: *Labormedizinische Untersuchungen und In-vitro-Diagnostika-Systeme - Empfindlichkeitsprüfung von Infektionserregern und Evaluation von Geräten zur antimikrobiellen Empfindlichkeitsprüfung - Teil 1: Referenzmethode zur Testung der In-vitro-Aktivität von antimikrobiellen Substanzen gegen schnell wachsende aerobe Bakterien, die Infektionskrankheiten verursachen (ISO 20776-1)*. Deutsche Fassung EN ISO 20776-1: DIN Deutsches Institut für Normung e.V. Berlin, Wien, Zürich: Beuth Verlag; 2006.
6. Hong AR, Zhao H, Huang AJW. Chapter 76: Bacterial Keratitis. In: Mannis MJ, Holland EJ, eds. *CORNEA Fundamentals, Diagnosis and Management*. Elsevier; 2022:802–824.
7. Barbara L. Zimmer, PhD. CLSI M02Ed14E. March 19, 2024. 14th edition.
8. Moshirfar, M., et al., *Biological Staining and Culturing in Infectious Keratitis: Controversy in Clinical Utility*. Medical hypothesis, discovery & innovation

- ophthalmology journal, 2019. 8(3): p. 145-151.
9. Hsiao CH, Ong SJ, Chuang CC, et al. A comparison of clinical features between community-associated and healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* keratitis. *J Ophthalmol* 2015;2015:923941.
 10. Lin, A., et al., *Bacterial Keratitis Preferred Practice Pattern®*. *Ophthalmology*, 2019. 126(1): p. P1.
 11. Tu EY, Jain S. Topical linezolid 0.2% for the treatment of vancomycin-resistant or vancomycin-intolerant gram-positive bacterial keratitis. *Am J Ophthalmol* 2013;155(6):1095–8.e1.
 12. Jain R, Murthy SI, Motukupally SR, Jain M. Use of topical colistin in multiple drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacterial keratitis. *Cornea*. 2014;33(9):923-927.
 13. Chew FL, Soong TK, Shin HC, Samsudin A, Visvaraja S. Topical piperacillin/tazobactam for recalcitrant *pseudomonas aeruginosa* keratitis. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010;26(2):219-222.
 14. Martins SA, Combs JC, Noguera G, et al. Antimicrobial efficacy of riboflavin/UVA combination (365 nm) in vitro for bacterial and fungal isolates: a potential new treatment for infectious keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(8):3402–8.
 15. Soleimani, M., Masoumi, A., Khodavaissy, S. *et al.* Current diagnostic tools and management modalities of *Nocardia* keratitis. *J Ophthalm Inflamm Infect* 10, 36 (2020).

BỆNH VIỆN MẮT TP. HCM