



HỘI KIỂM SOÁT NHIỄM KHUẨN THỪA THIÊN HUẾ
THUA THIEN HUE SOCIETY OF INFECTION CONTROL

KHUYẾN CÁO MỚI VỀ ĐIỀU TRỊ CÁC BỆNH NHIỄM KHUẨN KHÁNG THUỐC KHÁNG SINH

Tài liệu tham khảo: 1. Quyết định số 5631 ngày 31/12/2020 của Bộ Y tế “Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện”.

2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9633024/> Curr Microbiol. 2022; 79(12): 388.

Published online 2022 Nov 3. doi: 10.1007/s00284-022-03061-7

ThS. Trần Hữu Luyện

P. Chủ tịch Hội KSNK Việt Nam

P. Chủ tịch Hội KSNK-Thừa Thiên Huế

Thành viên Hội đồng chuyên môn KSNK- Bộ Y tế

Tel: 0914079407- Email: luyenhch@gmail.com

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

NKBV gánh nặng cho hệ thống y tế toàn cầu là thách thức với bất cứ quốc gia nào trên thế giới, Prf. Didier Pitete đã nói: “Mỗi ngày trên thế giới có 500.000 BN đang NKBV, mỗi năm có 16.000.000 người chết do NKBV. Nhiễm khuẩn bệnh viện là một **ĐẠI DỊCH THẦM LẶNG**”

Nhiễm khuẩn do vi khuẩn đa kháng ngày càng gia tăng đang đẩy nhân loại đến bên bờ nguy cơ không còn thuốc kháng sinh chữa khỏi. Cách ly phòng ngừa lây nhiễm các NKBV do vi khuẩn MDRO và điều trị hiệu quả là một thách thức to lớn với từng bệnh viện toàn cầu.



Pfr. Didier Pitete

Hospital infections

500,000 patients each day

16 million deaths every year

Healthcare-associated infections

A silent pandemic

I. ĐẶT VẤN ĐỀ



01/05/2021: Chủ tịch Đại hội đồng Liên hiệp quốc (LHQ) Volkan Bozkir đã kêu gọi các nước thành viên hãy hành động đối phó với tình trạng kháng thuốc kháng sinh

- Khuyến khích các nước phát triển và thực hiện kế hoạch hành động quốc gia giải quyết vấn đề kháng thuốc kháng sinh, thắt chặt các quy định liên quan kháng thuốc kháng sinh, nâng cao nhận thức cho người dân, sử dụng kháng sinh đúng và hiệu quả.
- Mỗi năm, khoảng 700.000 người tử vong vì các bệnh kháng thuốc
- Nếu không có giải pháp, các bệnh do kháng thuốc gây nên sẽ gây ra tử vong cho 10 triệu người mỗi năm từ nay đến năm 2050

3

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

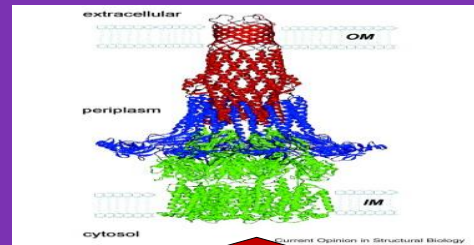
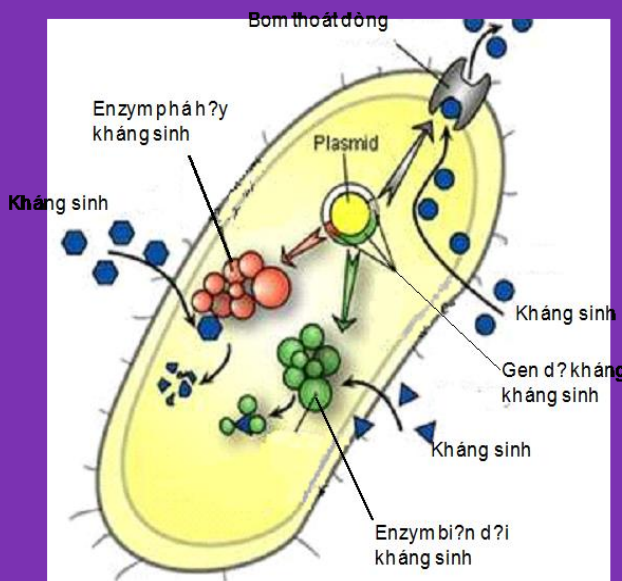
- Vấn đề toàn cầu
- Vượt qua biên giới và lây lan dễ dàng giữa các lục địa
- Tiến triển nhanh
- Tình trạng VK kháng thuốc:
“ CƠN ÁC MỘNG”
và “MỐI ĐE DỌA NGHIÊM TRỌNG”

I. ĐẶT VẤN ĐỀ



Cuộc chiến chống kháng thuốc:
Là cuộc chiến không cân sức của những con người tâm huyết vì tương lai của nhân loại với vi khuẩn kháng thuốc

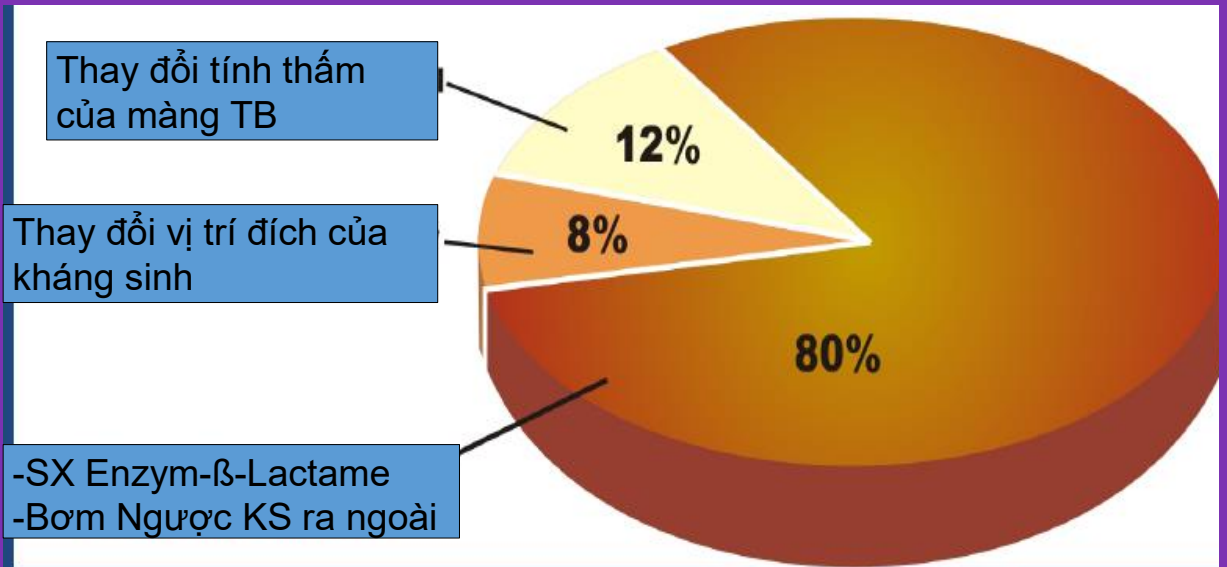
CƠ CHẾ KHÁNG THUỐC CỦA VI KHUẨN



Cephems,	Fluoroquinolones
Macrolides	TMP-SMX
Fidicidic acid	Penems
Meropenem	Tetracyclines
Rifampicins,	Chloramphenicol

Bơm đẩy kháng sinh ra ngoài
cơ chế đề kháng chủ yếu của vi khuẩn

CƠ CHẾ KHÁNG THUỐC CỦA VI KHUẨN



I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sự gia tăng kháng kháng sinh tiếp tục là một cuộc khủng hoảng toàn cầu nghiêm trọng hiện nay. Các tác nhân vi sinh vật gây bệnh kháng kháng sinh đã gây ra hơn 2,8 triệu ca nhiễm trùng và hơn 35.000 ca tử vong hàng năm từ năm 2012 đến năm 2017, theo Báo cáo về các mối đe dọa kháng kháng sinh tại Hoa Kỳ năm 2019 của CDC [1]. Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (IDSA) đã xác định việc phát triển và phổ biến các hướng dẫn thực hành lâm sàng cũng như các sản phẩm hướng dẫn lâm sàng là sáng kiến hàng đầu trong kế hoạch chiến lược năm 2019 đến nay. IDSA đưa ra chính sách thử nghiệm lâm sàng và các nghiên cứu thiết thực khác. Tài liệu hướng dẫn đầu tiên đề cập đến việc điều trị nhiễm trùng do *Enterobacterales* sinh β -lactamase phổ rộng (ESBL-E), *Enterobacterales* kháng carbapenem (CRE) và *P. aeruginosa* kháng thuốc khó điều trị (DTR- *P. aeruginosa*) luôn được cập nhật.

PHƯƠNG PHÁP TIẾP CẬN

KIẾN NGHỊ QUẢN LÝ CHUNG

- Các khuyến nghị điều trị trong tài liệu này giả định rằng sinh vật gây bệnh đã được xác định và hoạt tính kháng sinh in vitro đã được chứng minh. Giả sử 2 loại kháng sinh có hiệu quả như nhau, thì sự an toàn, chi phí, sự tiện lợi và tính sẵn có của danh mục thuốc tại địa phương là những cân nhắc quan trọng trong việc lựa chọn một loại thuốc cụ thể.
- Khuyến nghị các chuyên gia về bệnh truyền nhiễm và bác sĩ hoặc dược sĩ lâm sàng thành viên của chương trình quản lý thuốc kháng sinh tại địa phương nên tham gia vào việc quản lý bệnh nhân bị nhiễm trùng do vi khuẩn kháng thuốc gây ra.

Chiến lược chung lựa chọn giải pháp điều trị

- Hiện tại, chủ yếu có hai loại phương pháp điều trị để chống lại vi khuẩn siêu kháng thuốc, đó là phương pháp điều trị theo hướng mầm bệnh và phương pháp trị liệu hướng đến vật chủ.
- Phương pháp trị liệu hướng vào mầm bệnh làm giảm độc tính của vi khuẩn bằng cách thay đổi các yếu tố độc lực của chúng. Phương pháp trị liệu hướng vào vật chủ hạn chế các bệnh truyền nhiễm bằng cách điều chỉnh các tế bào miễn dịch, tăng cường chức năng của tế bào chủ và điều chỉnh bệnh lý người bệnh.

Chiến lược trị liệu hướng đến mầm bệnh để chống lại vi khuẩn siêu kháng thuốc

Chiến lược trị liệu hướng vào mầm bệnh	Đặc trưng
Trung hòa các yếu tố độc lực	Một trong những nguyên nhân chính gây nhiễm khuẩn là sự hiện diện của các yếu tố độc lực trong hình thái bề mặt vi khuẩn. Các liệu pháp nhằm mục tiêu vô hiệu hóa yếu tố độc lực của vi khuẩn ở cấp độ di truyền có thể vô hiệu hóa tác động có hại của nó, chẳng hạn như kỹ thuật di truyền có thể làm giảm đáng kể việc sản xuất độc tố Shiga trong mô hình nhiễm trùng đường ruột ở chuột
Làm gián đoạn kết dính biểu mô hoặc hình thành màng sinh học	- Trong trường hợp <i>P. aeruginosa</i>, sự gắn kết bám dính của tác nhân gây bệnh niêm mạc với thụ thể tế bào biểu mô trong cơ quan vật chủ và sự gắn kết niêm mạc của chúng để tạo thành chất nền polyme hoặc hình thành màng sinh học được coi là bước khởi đầu của quá trình sinh bệnh học. - Giảm sự hình thành màng sinh học và tăng cường loại bỏ nó cũng có thể là một chiến lược hữu ích trong việc giảm thiểu độc tính của vật chủ

Chiến lược hướng vào mầm bệnh	Đặc trưng
Kháng thể đơn dòng (mAb)	Liệu pháp miễn dịch thông qua kháng thể đơn dòng nhằm mục đích liên kết với bề mặt vị trí đích của mầm bệnh cụ thể hoặc kháng nguyên có yếu tố độc lực. Các kháng thể này giúp loại bỏ phần thực bào của vi sinh vật và do đó loại bỏ tác dụng gây bệnh của chúng
Chiến lược trung hòa độc tố	- Độc tố của vi khuẩn có thể được vô hiệu hóa bằng kỹ thuật cô lập hoặc thay đổi ái lực liên kết của mầm bệnh đối với thụ thể tế bào vật chủ - Cơ chế này có thể cô lập các chất độc ra khỏi tế bào của vi sinh vật
Giảm yếu tố độc lực của vi khuẩn làm thay đổi biểu hiện gen	- Virstatin là một tác nhân ức chế độc lực mạnh có tác dụng chống lại <i>Vibrio cholera</i> làm thay đổi biểu hiện gen bằng cách điều chỉnh giảm thiểu của chất kích hoạt phiên mã - Nó ngăn chặn quá trình sinh trưởng của lông mao, khả năng vận động và sự hình thành màng sinh học trong mầm bệnh kháng thuốc. - Regacin là một tác nhân tương tự khác cũng ức chế yếu tố độc lực gây bệnh bằng cách thay đổi biểu hiện gen của nó

Chiến lược hướng vào mầm bệnh	Đặc trưng
Can thiệp vào cảm ứng số lượng vi khuẩn	Các nghiên cứu gần đây cho thấy có sự xuất hiện kháng tobramycin được sử dụng để điều trị nhiễm <i>P. aeruginosa</i>; tuy nhiên, các loại thuốc như 6-gingerol (có từ gừng). Sự kết hợp giữa dẫn xuất 6-gingerol và tobramycin giúp ức chế yếu tố độc lực của <i>P. aeruginosa</i> hiệu quả hơn so với liệu pháp đơn lẻ. Kết quả cho thấy hoạt động ức chế mạnh ở liều lượng rất thấp của chất bổ trợ có thể đóng vai trò là chiến lược hiệu quả để kiểm soát nhiễm <i>P. aeruginosa</i>
Sự nhạy cảm của mầm bệnh đối với sự xuất hiện miễn dịch tự nhiên của vật chủ	- Khi mầm bệnh đa kháng thuốc gây nhiễm trùng mãn tính cho một cá nhân, điều quan trọng là phải xác định gen bị loại bỏ bởi vi khuẩn kháng thuốc dẫn đến độc lực của nó - Do đó, sự tái nhạy cảm của gen nói trên có thể hữu ích trong việc bắt đầu quá trình phá hủy miễn dịch của nó

Chiến lược trị liệu hướng đến vật chủ để chống lại vi khuẩn siêu kháng thuốc	
Chiến lược trị liệu hướng đến vật chủ	Đặc trưng
Cải thiện hoạt động diệt khuẩn của tế bào thực bào	- Nhiễm khuẩn nặng làm suy yếu chức năng miễn dịch do thường xuyên sử dụng thuốc điều trị rối loạn viêm làm ức chế khả năng miễn dịch bẩm sinh - Do đó, hoạt động diệt khuẩn của tế bào thực bào được cải thiện về mặt được lý có thể có hiệu quả chống lại vi khuẩn siêu kháng thuốc
Thao tác với các cytokine và chemokine	Cytokine hoặc chemokine là những chất điều hòa tiền miễn dịch nội sinh chịu trách nhiệm thanh thải mầm bệnh kháng thuốc. Chúng cũng đã được sử dụng như một chiến lược điều trị mới để chống lại vi khuẩn siêu kháng thuốc
Chất trung gian lipid của miễn dịch bẩm sinh	Có báo cáo rằng các đại thực bào khi được xử lý bằng leukotriene B4 (LTB4) sẽ tạo ra các loại oxy phản ứng thông qua hệ thống NADPH oxidase để chống lại vi khuẩn siêu kháng thuốc

Chiến lược trị liệu hướng đến vật chủ	Đặc trưng
Tăng cường đường dẫn tín hiệu của thụ thể	Các thụ thể giống như thụ thể đóng một vai trò quan trọng trong việc nhận biết các kiểu vi sinh vật liên quan đến mầm bệnh để bắt đầu chuỗi tín hiệu nhằm thúc đẩy sự điều hòa của các gen đáp ứng miễn dịch bẩm sinh. Điều này dẫn đến sự gia tăng sản xuất các cytokine dẫn đến giảm gánh nặng vi khuẩn
Thuốc có tác dụng tăng cường miễn dịch ngoài dự đoán	Một số loại thuốc có thể tăng cường đáp ứng miễn dịch dẫn đến loại bỏ vi khuẩn gây bệnh• Ví dụ, Tamoxifen tăng cường hệ thống miễn dịch tạo ra tác dụng có lợi chống nhiễm trùng MRSA toàn thân• Một thử nghiệm ngẫu nhiên báo cáo rằng thuốc statin, được sử dụng để giảm cholesterol cũng giúp giảm bệnh truyền nhiễm như viêm phổi, bệnh đi kèm nhiễm trùng huyết và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân kháng vi khuẩn

Các chiến lược điều trị chống lại các vi khuẩn siêu kháng thuốc quan trọng

- Những tiến bộ gần đây trong điều trị kháng kháng sinh áp dụng nhiều lựa chọn khác nhau, chẳng hạn như phương pháp tiếp cận thuốc kết hợp, sản phẩm vật liệu sinh học polyme kháng khuẩn, phương pháp công nghệ nano sinh học, v.v. Các chiến lược điều trị hiệu quả nhất hiện được áp dụng để chống lại nhiều loại vi khuẩn siêu kháng thuốc quan trọng khác nhau như *S. aureus* kháng methicillin (MRSA), *Enterobacteriaceae* kháng carbapenem (CRE), *Enterococcus* kháng vancomycin (VRE), *P. aeruginosa* kháng đa thuốc (MRPA) và đa kháng thuốc *E. coli* kháng thuốc (MREC) cùng với các cơ chế có thể xảy ra của chúng được tóm tắt trong

Các chiến lược điều trị hiện tại chống lại các vi khuẩn siêu kháng thuốc lớn

vi khuẩn siêu kháng thuốc	Cơ chế đề kháng	Thuốc lựa chọn	Cơ chế tác dụng của thuốc
Staphylococcus aureus kháng methicillin (MRSA)	Sản xuất Protein liên kết với Penicillin (PBP2a)	Vancomycin	Ức chế tổng hợp thành tế bào bằng cách liên kết với đầu cuối D-Ala-D-Ala của chuỗi peptide đang phát triển
Enterobacteriaceae kháng carbapenem (CRE)	Hoạt động β -Lactamase và sản xuất carbapenemase	Polymyxin, Tigecycline và Aminoglycoside	Phá vỡ màng bằng cách liên kết với lipopolysaccharit. Ức chế tổng hợp protein
Enterococcus kháng Vancomycin (VRE)	Sản xuất tiền chất pentapeptide có ái lực thấp của thành tế bào	Daptomycin	Phá vỡ điện thế màng
Pseudomonas aeruginosa đa kháng thuốc	biến đổi gen	Ceftazidime–avibactam và Ceftolozane–tazobactam	Ức chế protein gắn penicillin và cũng ức chế nhiều beta-lactamase serine. Ức chế sinh tổng hợp thành tế bào
Escherichia coli đa kháng thuốc	Sự hiện diện của gen kháng	Mecillinam	Ức chế protein gắn penicillin 2

Thuốc ngoài thuốc kháng sinh

Sản phẩm tự nhiên

- Gần đây, các chất chuyển hóa thứ cấp của thực vật đã được sử dụng để quản lý mầm bệnh MDR. Các chất chuyển hóa thực vật thứ cấp như geranial, neral, 1,8-cineole, camphene, phellandrene và α -curcumene thu được từ tinh dầu của *Zingiber officinale* có đặc tính kháng khuẩn đáng kể chống lại 18 mầm bệnh kháng thuốc với hiệu quả cao đối với vi khuẩn gram. Các mầm bệnh MDR gr(-), *Klebsiella pneumoniae* và *Serratia marcescens* kháng carbapenem và polymyxin [30]. Trong mô hình nhiễm trùng huyết ở chuột do *K. pneumoniae* kháng carbapenem, các nhà nghiên cứu đã cho thấy giảm tải lượng vi khuẩn và tăng thời gian sống sót của động vật bị nhiễm bệnh mà không có bất kỳ độc tính nào đối với vật chủ. Hiệu quả này có thể là do sự hiện diện của các chất chuyển hóa thứ cấp chính, như geranial, neral và 1,8-cineole [30].

- Các chất chuyển hóa thứ cấp (lariciresinol và berberine) của *Zingiber officinale* Roscoe ở vùng Tây Bắc Himalaya chống lại MDR *Salmonella typhimurium* bằng tác dụng ức chế bơm đẩy ra. Kết quả cho thấy berberine đã tăng hoạt tính kháng khuẩn từ 2 đến 4 lần, trong khi lariciresinol làm giảm MIC từ 2 đến 4 lần.
- Các chất chuyển hóa thứ cấp có nguồn gốc từ thực vật như saponin và bromo-polyphenol thu được từ vỏ *Cassia fistula* đã được chứng minh là có hiệu quả chống lại mầm bệnh MDR (*E. coli* và *M. tuberculosis*). Sự ức chế RNA polymerase của vi khuẩn cao hơn nhiều so với các kháng sinh rifampicin tiêu chuẩn. Người ta đã kết luận rằng những thành phần thực vật này có thể được sử dụng trong tương lai như là liệu pháp hỗ trợ điều trị trong phòng ngừa và điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn MDR [32].
- Các flavonoid và polyphenol thu được từ các bộ phận trên không của cây *Vernonia auriculifera* Hiern cho thấy tác dụng kháng khuẩn mạnh đối với *E. coli*, *E. aerogenes*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* và *S. aureus* với giá trị MIC thấp. Hiệu quả kháng khuẩn được tăng cường hơn nữa trong liệu pháp phối hợp với phenylalanine-naphthylamide (chất ức chế bơm). Người ta đã suy luận rằng các thành phần thực vật này có tác dụng diệt khuẩn đáng kể chống lại mầm bệnh MDR.

- Rolta và cộng sự. đánh giá bergenin được phân lập từ thân rễ của *Bergenia ligulata* chống lại MDR *E. coli* và *S. aureus*[34].
- Pleuromutilin và các dẫn xuất của nó như valnemulin, tiamulin, azamulin và retapamulin cũng cho thấy các tác nhân kháng khuẩn đáng kể chống lại MRSA. Ức chế tổng hợp protein bằng cách liên kết với các thành phần peptidyl transferase của tiểu đơn vị 50S của ribosome của vi khuẩn [35]. Phloroglucinol và các dẫn xuất acylphloroglucinol của nó đã cho thấy tác dụng chống MRSA đầy hứa hẹn. Hợp chất tự nhiên dựa trên Indole epidithiodioxopiperazine cũng đã chứng minh tác dụng diệt khuẩn đáng kể chống lại MRSA [37]. Ngoài ra, dẫn xuất ketone của flavonoid như isoorientin, luteolin, quercetin, 3-o-methylquercetin được phát hiện là có hiệu quả chống lại MRSA. ... [38] .

- Một số loại thuốc thực vật đã được chứng minh là có hiệu quả chống nhiễm trùng CRE. Một loại tinh dầu thu được từ hạt của *Camellia japonica* thể hiện tác dụng kháng khuẩn đáng kể đối với CRE. Tương tự như vậy, sự kết hợp của các hợp chất tự nhiên curcumin và chitosan cho thấy các hoạt động kháng khuẩn và chống màng sinh học đáng kể đối với các chủng CRE [40].
- Hoạt tính chống VRE của axit hydroxyalkenyl salicylic, thành phần hóa học chính của *Ginkgo biloba* , cho thấy MIC thấp chống lại các lây nhiễm VRE [41]. Hoạt tính kháng khuẩn của một số chiết xuất thực vật như chiết xuất Etanolic của *Ageratum conyzoides*, *Phyllanthus emblica* , *Camellia sinensis* và *Mentha longifolia* được đánh giá chống lại VRE bằng phương pháp khuếch tán trên thạch. Chiết xuất *Mentha longifolia* cho thấy vùng ức chế lớn nhất đối với VRE, cho thấy nó là chất kháng khuẩn mạnh hơn đối với VRE so với các chiết xuất thực vật khác [42]...

Hạt nano (NP)

- Công nghệ nano đã nổi lên như một lựa chọn đầy hứa hẹn để chống lại vi khuẩn MDR. Các chiến lược điều trị khác nhau bao gồm khuếch đại ái lực của thuốc đối với màng tế bào vi khuẩn bằng cách sử dụng bản chất bảo vệ của NP chống lại enzyme của vi khuẩn, tăng cường khuếch tán mô, tỷ lệ bề mặt trên thể tích lớn hơn và khả năng tải thuốc cao. Thuốc kháng sinh kết hợp với NP trong phạm vi kích thước được khuyến nghị có khả năng tạo điều kiện cho thuốc liên kết hiệu quả hơn tại vị trí mong muốn.
- Trong số các biến thể khác nhau của chúng, các NP dựa trên oxit kim loại và kim loại có hoạt tính kháng khuẩn cao hơn [50]. Hoạt động kháng khuẩn do các NP này gây ra được cho là do tác động của stress oxy hóa bởi các loại oxy phản ứng (ROS), hạn chế sản xuất màng sinh học, tiếp xúc trực tiếp với thành tế bào vi khuẩn, kích hoạt phản ứng miễn dịch của vật chủ và tương tác chính với các đoạn DNA và các phân tử protein

- Các hạt nano selen (SeNP) cung cấp một nền tảng độc đáo trong điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn kháng thuốc. Hơn nữa, SeNPs được tăng cường khi được tổng hợp từ chiết xuất của các loại thực vật khác nhau. Một bài báo gần đây đã khám phá hoạt động kháng khuẩn của SeNP tổng hợp (245–321 nm) bằng cách sử dụng chiết xuất *Allium cepa*, *Malpighia emarginata* và *Gymnanthemum amygdalinum* chống lại mầm bệnh kháng gram dương, như *Streptococcus agalactiae*, *S. aureus* và MRSA. Nó gợi ý rằng SeNP có thể là một lựa chọn đầy hứa hẹn trong điều trị vi khuẩn MDR với hiệu quả cao cùng với khả năng gây độc tế bào thấp trong hồng cầu [52].
- Một nghiên cứu tác dụng của các NP ZnO (330–350 nm), được điều chế từ quả chín và lá *Limonia acidissima*, chống lại các mầm bệnh UTI kháng thuốc, chẳng hạn như *S. paratyphi*, *Shigella*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* và *K. pneumonia*. Nghiên cứu gợi ý rằng các NP ZnO có nguồn gốc từ thực vật có đặc tính kháng khuẩn mạnh và có thể được sử dụng để kiểm soát các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn kháng thuốc

- Arshad và cộng sự. đã nghiên cứu tác dụng của AgNP kết hợp Aloe vera (30-80 nm) đối với các chủng gram dương kháng thuốc (*S. aureus*) và các chủng gram âm (*E. coli*, *A. baumannii* và *P. pseudomonas*) bằng cách sử dụng Kirby–Bauer phương pháp khuếch tán đĩa thạch. Kết quả cho thấy hoạt tính kháng khuẩn đầy hứa hẹn chống lại vi khuẩn Gram âm với MBC tối đa được xác nhận đối với *S. aureus* (200 µg/ml), trong khi MBC tối thiểu được quan sát thấy đối với *Candida albicans* (50 µg/ml). Cơ chế hoạt động kháng khuẩn có thể có của NP liên hợp là do sự xâm nhập của NP vào màng tế bào tích điện âm của mầm bệnh kháng thuốc hoặc tạo ra nhiều ROS hơn. Điều này có thể dẫn đến ức chế sao chép DNA, dẫn đến suy giảm sự phát triển của tế bào vi khuẩn và làm chết tế bào [54].
- Các hạt nano Bạc đơn phân tán được tổng hợp màu xanh lá cây (AgNP) trong phạm vi kích thước 25–50 nm cho thấy hoạt tính kháng khuẩn mạnh đối với các chủng MRSA kháng thuốc cao [55]. Một nghiên cứu gần đây về các hạt nano chitosan để cung cấp một loại kháng sinh mới được phát hiện chống lại MRSA.

- Vancomycin là thuốc được lựa chọn chống lại MRSA, Tuy nhiên, sau 48 giờ dùng thuốc, vancomycin tự do bắt đầu mất tác dụng kháng khuẩn. Các nhà nghiên cứu đã sử dụng axit Hyaluronic (HA) với liên hợp oleylamine (OLA) (HA-OLA) làm chất mang thuốc nano cho Vancomycin. Thuốc và liên hợp HA-OLA cho thấy đặc tính kháng khuẩn nội tại và lâu dài, đồng thời duy trì quá trình giải phóng thuốc lên đến 72 giờ với MIC 500 µg/ml [22].
- Khả năng kháng khuẩn của hạt nano bạc (AgNP) đối với *P. aeruginosa* là do khả năng xâm nhập cao vào màng vi khuẩn, phá vỡ sự hình thành màng sinh học cũng như ức chế quá trình tổng hợp DNA của vi khuẩn. Brown và cộng sự. đã báo cáo rằng ampicillin chứa AgNP ở liều 4 µg/ml đã tiêu diệt hoàn toàn mầm bệnh *P. aeruginosa* kháng ampicillin ở liều 4 µg/ml [57]. Trong một nghiên cứu khác của Wahab và cộng sự, hoạt tính kháng khuẩn của AgNP được tổng hợp từ dịch chiết lá *Mukia scabrella* với tiềm năng zeta -21,7 mV thể hiện hoạt động chống MRSA đầy hứa hẹn. Có ý kiến cho rằng chiết xuất thực vật trong AgNP tương tác mạnh với màng tế bào mang điện tích âm của vi khuẩn, dẫn đến tác dụng kháng khuẩn mạnh

Các loại thuốc được phê duyệt chống lại các vi khuẩn siêu kháng thuốc quan trọng

- Danh sách mầm bệnh ưu tiên toàn cầu của WHO đã cung cấp một công cụ quan trọng trong việc tìm ra các loại kháng sinh mới hơn có khả năng chống lại những vi khuẩn siêu kháng thuốc này. Trong bối cảnh này, 32 loại kháng sinh được WHO thông báo đang trong giai đoạn phát triển lâm sàng [63]. Hiện tại, có gần 43 loại kháng sinh mới đang được phát triển lâm sàng bởi 50 công ty dược phẩm hàng đầu với đặc tính kháng khuẩn đáng kể chống lại các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn nghiêm trọng hoặc đe dọa đến tính mạng. Trong số các loại kháng sinh này, 18 loại đã cho thấy khả năng kháng khuẩn đối với mầm bệnh gram âm kháng thuốc, đặc biệt là *Enterobacteriaceae* và *P. aeruginosa* . Tương tự, 10 loại kháng sinh được sử dụng để điều trị mầm bệnh *Neisseria gonorrhoeae* kháng thuốc . Một số loại thuốc này đang trong quá trình thử nghiệm lâm sàng và một số ít đã được FDA chấp thuận. Cefiderocol và Eravacycline gần đây đã được FDA chấp thuận tương ứng để điều trị nhiễm trùng đường tiết niệu phức tạp (cUTI) và nhiễm trùng trong ổ bụng do vi sinh vật gram âm, bao gồm cả *P. aeruginosa* . FDA cũng đã tiến hành giảm nguy cơ nhiễm trùng AMR bằng cách phê duyệt ba loại kháng sinh mới là oritavancin, dalbavancin và tedizolid để điều trị nhiễm trùng da cấp tính do *S. aureus* nhạy cảm và kháng methicillin gây ra [64] .

- Bệnh nhân bị viêm phổi nặng mắc phải tại cộng đồng rất khó điều trị. Để giải quyết thách thức này, FDA đã phê duyệt cả Xenleta đường uống và đường tiêm để điều trị bệnh phổi từ nhẹ đến nặng ở mọi lứa tuổi [65]. Ngoài ra, FDA cũng phê duyệt Recarbrio tiêm tĩnh mạch, một sự kết hợp của imipenem–cilastatin và relebactam, để điều trị các bệnh nhiễm trùng kháng kháng sinh nghiêm trọng khác nhau, bao gồm bệnh viện và viêm phổi do vi khuẩn mắc phải máy thở (do vi khuẩn gram âm), cUTI, và viêm phổi phức tạp. nhiễm trùng ổ bụng (cI BI) [66]. Việc sử dụng Recarbrio, được thử nghiệm trong 28 ngày trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng trên 535 bệnh nhân viêm phổi do vi khuẩn mắc phải nhập viện, đã báo cáo tỷ lệ tử vong thấp hơn so với bệnh nhân được điều trị bằng piperacillin–tazobactam [66] . Gần đây, thuốc kháng khuẩn Fetroja đã được FDA chấp thuận để điều trị UTI.

Phần kết luận

Tình trạng kháng kháng sinh ngày càng gia tăng trong những năm gần đây. Kết quả này trình bày thông tin cập nhật về các phương pháp điều trị hiện đang được áp dụng trên toàn thế giới chống lại các vi khuẩn siêu kháng thuốc chính. Việc áp dụng các chiến lược mới như công thức dựa trên hạt nano và các chất chống vi khuẩn mới có nguồn gốc từ thực vật có thể loại bỏ tình trạng kháng thuốc kháng sinh đó và có thể ngăn chặn những vi khuẩn siêu kháng thuốc này gây ra nhiều thiệt hại. Các biện pháp phòng ngừa phải được thực hiện để giảm thiểu MDR của vi khuẩn bằng cách sử dụng hợp lý các loại thuốc chống vi trùng bất cứ khi nào cần thiết. Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe cũng nên nâng cao nhận thức về an toàn thuốc để ngăn chặn tình trạng kháng thuốc như vậy. Thay vì dùng kháng sinh phổ rộng, phải ưu tiên dùng kháng sinh phổ hẹp. Ngoài ra, bệnh nhân phải sử dụng hợp lý thuốc kháng sinh và duy trì vệ sinh và khử trùng đúng cách.