

KHẢO SÁT TÌNH HÌNH SỬ DỤNG KHÁNG SINH TRONG ĐIỀU TRỊ NIÊM KHUẨN *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* ĐỀ KHÁNG METHICILLIN TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA ĐỒNG NAI NĂM 2018

Investigation on the antimicrobial therapy in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections at Dong Nai General Hospital in 2018

Đinh Thị Thúy Hà^{1a*}, La Thị Trà My^{2,b}

¹Khoa Dược, Đại học Lạc Hồng

²Khoa Dược, Bệnh viện đa khoa Đồng Nai

^adinhthuyha85@gmail.com, ^bdslathitrami@gmail.com

Received: 21st April 2020; Accepted: 23 July 2020

TÓM TẮT. Sự gia tăng vi khuẩn *Staphylococcus* đề kháng methicillin (MRSA) làm cho việc quản lý nhiễm khuẩn da mô mềm (SSTI) trở nên phức tạp. Mục tiêu khảo sát tình hình sử dụng kháng sinh điều trị MRSA, đánh giá sự hợp lý theo các khuyến cáo, khảo sát yếu tố liên quan đến thất bại điều trị. Nghiên cứu cắt ngang mô tả, hồi cứu các hồ sơ bệnh án dương tính với MRSA tại bệnh viện Đồng Nai từ 01/01/2018 đến 31/12/2018. Đặc điểm bệnh nhân và kháng sinh điều trị được thu thập để đánh giá sự tuân thủ các hướng dẫn điều trị và kết quả kháng sinh đồ. Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 21 với $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê. Có 237 hồ sơ bệnh án được phân tích. Khi điều trị kinh nghiệm, nhóm beta lactam được ưu tiên lựa chọn (43%). Sau khi có kết quả kháng sinh đồ, bệnh nhân được thay đổi kháng sinh theo kháng sinh đồ (36,3%) và vancomycin được sử dụng nhiều nhất (41%). Phần lớn kháng sinh điều trị MRSA phù hợp với các khuyến cáo điều trị (61,6%). Các yếu tố liên quan đến thất bại điều trị bao gồm tuổi cao, thở máy và nhập ICU. Kháng sinh sử dụng trong điều trị nhiễm khuẩn MRSA hầu hết phù hợp với các hướng dẫn điều trị. Tuổi và tình trạng liên quan (thở máy và nhập ICU) là các yếu tố liên quan kết quả điều trị.

TỪ KHOÁ: kháng sinh, MRSA

ABSTRACT. The emergence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) has made the management of *S. aureus* skin and soft tissue infections (SSTIs) complicated. The objectives of this study were to investigate on the antibiotic used in treatment of MRSA infection, to evaluate the appropriateness of antimicrobial therapy according to guidelines; and to identify risk factors contributing to treatment failures. A cross-sectional descriptive and retrospectively study was conducted. We collected medical records of patients with MRSA infections from 1st January, 2018 to 31st December, 2018. Data on patients' characteristics, MRSA infections and antibiotics used were collected. We evaluated the compliance to treatment guidelines and results of susceptibility testing. SPSS 21/ MS Excel 2010 were used to analyse data with significant level at 0,05. There were 237 patients' medical records included. For empiric treatment, beta lactams was predominant used (43%). After having microbiologic result, 36,3% patients were switched to another antibiotic therapy accordingly, in which vancomycin was mostly indicated (41%). The majority of antibiotics used compliance to microbiologic results or current guidelines (61,6%). Factors contributing to treatment failures were age and using ventilator/ being admitted to ICU. The use of antibiotics in treatment of MRSA infections was highly adhered to microbiologic result or current guidelines. Age and using ventilator or being admitted to ICU were the factors associated with patients' outcomes.

KEYWORDS: antibiotics, MRSA

1. GIỚI THIỆU

S. aureus đề kháng methicillin (MRSA) thường gây nhiễm trùng nặng và đang là mối đe dọa toàn cầu vì tỷ lệ ngày càng gia tăng. Tỷ lệ nhiễm MRSA trên 20% ở hầu hết các nước và có thể đạt đến 80% trong một số báo cáo trên thế giới [8]. Tổng kết dự án VINARES ở Việt Nam năm 2013 có đến 69% *S. aureus* phân lập đề kháng methicillin [10]

Trong điều trị MRSA yếu tố quan trọng ảnh hưởng tới hiệu quả điều trị là việc sử dụng kháng sinh sớm và thích hợp. Trì hoãn điều trị hoặc điều trị kháng sinh không thích hợp đều liên quan đến gia tăng đáng kể tỷ lệ tử vong. Tỷ lệ tử vong do nhiễm trùng huyết liên quan MRSA khi sử dụng phác đồ kháng sinh không hợp lý tăng từ 48,2% lên 88,2% [7].

Tại Việt Nam, do điều kiện khí hậu thuận lợi cho sự phát triển vi sinh vật cùng với việc thực hiện các biện pháp kiểm soát nhiễm khuẩn và quản lý sử dụng kháng sinh chưa hiệu quả nên đề kháng kháng sinh ngày càng trở nên trầm trọng hơn. Tỷ lệ MRSA gia tăng trong vòng 10 năm qua (năm 2003 15,6% và năm 2013 tỷ lệ MRSA trên 44,9%) [2].

Điều này là một thách thức lớn cho các nhân viên y tế cũng như việc lựa chọn, sử dụng kháng sinh trong điều trị MRSA. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài “**Khảo sát tình hình sử dụng kháng sinh trong điều trị nhiễm khuẩn *Staphylococcus aureus* đề kháng methicillin tại Bệnh viện đa khoa Đồng Nai năm 2018**” với các mục tiêu như sau: (1) Khảo sát tình hình sử dụng kháng sinh điều trị nhiễm khuẩn MRSA tại bệnh viện. (2) Đánh giá tính phù

hợp của việc sử dụng kháng sinh dựa trên các hướng dẫn điều trị MRSA.

2. NỘI DUNG

2.1 Đối tượng – phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Hồ sơ bệnh án (HSBA) có kết quả kháng sinh đồ là MRSA trong thời gian từ 1/1/2018 đến 31/12/2018 tại bệnh viện đa khoa Đồng Nai.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Hồ sơ bệnh án của bệnh nhân (BN) nội trú từ 18 tuổi trở lên, có sử dụng KS trong điều trị và kết quả cấy mẫu bệnh phẩm ít nhất 1 lần dương tính với MRSA.

Tiêu chuẩn loại trừ

Các HSBA không đầy đủ thông tin cần thu thập. Các HSBA của BN trốn viện, chuyên viện và tử vong không do nguyên nhân nhiễm trùng. BN ung thư, nhiễm HIV-AIDS, phụ nữ có thai.

Thiết kế nghiên cứu

Mô tả cắt ngang theo phương pháp hồi cứu

Cỡ mẫu và phương pháp thu thập số liệu

Toàn bộ HSBA của BN điều trị tại bệnh viện Đồng Nai có kết quả cấy mẫu bệnh phẩm dương tính với MRSA trong thời gian từ ngày 01/01/2018 đến ngày 31/12/2018.

Từ bệnh án ghi nhận các thông tin của BN theo mẫu thu thập thông tin bao gồm:

Đặc điểm chung của bệnh nhân

Đặc điểm bệnh nhiễm trùng do MRSA và điều trị

Kết quả điều trị khi xuất viện

Tiêu chí đánh giá sự phù hợp của các kháng sinh sử dụng

Phác đồ KS được coi là phù hợp với KSD khi VK còn nhạy cảm ít nhất với một KS trong phác đồ. Sự lựa chọn KS điều trị MRSA bao gồm KS theo kinh nghiệm và KS sử dụng sau khi có kết quả KSD được ghi nhận và đánh giá sự phù hợp lần lượt với các hướng dẫn điều trị KS của Sanford guide 2017, khuyến cáo điều trị MRSA của hiệp hội bệnh nhiễm Hoa Kỳ (IDSA) năm 2011 và hướng dẫn sử dụng kháng sinh năm 2015 của Bộ y tế.

Trong phạm vi nghiên cứu này, chúng tôi chỉ đánh giá tỉ lệ phù hợp của phác đồ KS sau khi có kết quả vi sinh với các khuyến cáo trong trường hợp nhiễm trùng da mô mềm.

Liều dùng KS điều trị MRSA theo KSD được ghi nhận và đánh giá so với hướng dẫn điều trị KS của Sanford guide 2017 và The Renal drug handbook 5th. Giá trị độ lọc cầu thận ước tính eGFR dùng để làm căn cứ cho việc đánh giá chức năng thận và lựa chọn liều KS.

Hiệu quả điều trị và đánh giá các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị: Tình trạng xuất viện của BN được chia làm 2 nhóm: có hiệu quả (khỏi và đỡ giảm), không hiệu quả (không thay đổi, nặng hơn và tử vong).

Phương pháp xử lý số liệu

Các phép kiểm thống kê được thực hiện với phần mềm SPSS20. Biến liên tục: Nếu phân phối chuẩn, thể hiện bằng giá trị trung bình \pm SD. Nếu phân phối không chuẩn, thể hiện bằng số trung vị (min - max). Biến phân loại được trình bày dưới dạng tần số và tỉ lệ phần trăm. Đánh giá các yếu tố liên quan đến thất bại điều trị dùng phân tích hồi quy

Binary logistic. Các thông số được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

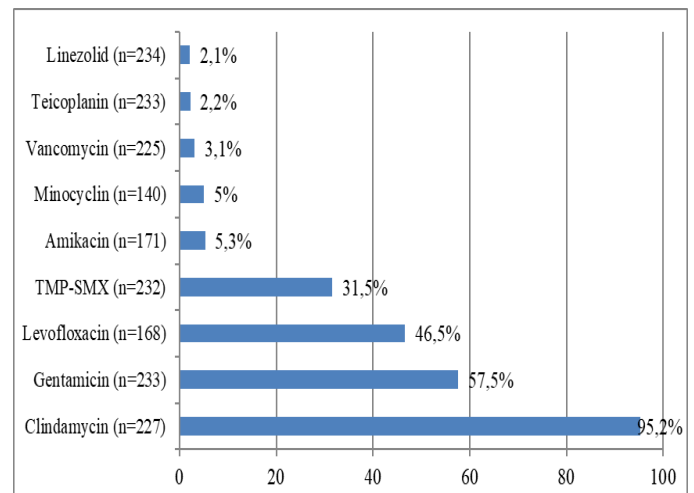
Đặc điểm chung và đặc điểm nhiễm trùng của bệnh nhân nghiên cứu

237 bệnh nhân được điều trị *Staphylococcus aureus* đề kháng methicillin tại bệnh viện Đồng Nai trong thời gian 1/1/2018 đến 31/12/2018. Các đặc điểm của BN nghiên cứu được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm (n = 237)	Tần suất	Tỉ lệ (%)
Giới tính		
Nam	142	59,9
Tuổi	54,57 \pm 18,85	
Đặc điểm bệnh kèm		
Đái tháo đường	84	35,4
Tim mạch	80	33,8
Bệnh liên quan đến hô hấp (COPD, hen)	61	25,7
Bệnh thận (suy thận, hội chứng thận hư)	32	13,5
Can thiệp y tế		
Thở máy	50	21,1
Sonde tiểu	41	17,3
Cắt lọc da, cơ, cân, ghép da	40	16,9
Loại nhiễm trùng		
Da, mô mềm	154	65
Viêm phổi	67	28,3
Xương khớp	25	10,6

Tỉ lệ đề kháng kháng sinh



Kháng sinh sử dụng điều trị MRSA

Kháng sinh	Tần suất	Tỷ lệ (%)	
Amoxicilin/ Ampicilin + Sulbactam	88	15,8	22,5
Piperacilin + Tazobactam	26	4,7	
Amoxicilin + Acid clavulanic	11	2,0	
Gentamicin	76	13,7	20,9
Netilmicin	24	4,3	
Amikacin	16	2,9	
Levofloxacin	92	16,5	19,3
Moxifloxacin	3	0,5	
Ciprofloxacin	122	0,2	
Vancomycin	42	7,6	8,1
Teicoplanin	3	0,5	
Imipenem + cilastatin	3	0,5	2,5
Meropenem	11	2,0	

Trước khi có kết quả KSD, KS được điều trị theo kinh nghiệm chủ yếu là nhóm beta-lactam chiếm 43%, trong đó nhiều nhất là phân nhóm penicillin phối hợp với tỷ lệ 22,5%. Ngoài ra các KS nhóm quinolon và aminosid cũng được thường xuyên lựa chọn trong phác đồ kinh nghiệm với tỷ lệ khá cao 19,3% và 20,9%. Có 7,6% BN được sử dụng vancomycin trước khi có kết quả KSD.

Kháng sinh điều trị sau khi có kết quả kháng sinh đồ được trình bày trong bảng 2.

Bảng 2. Sử dụng kháng sinh sau khi có kết quả kháng sinh đồ

Lý do	Số ca (n = 237)	Tỷ lệ (%)
Không đổi KS điều trị MRSA	134	56,5
BN đáp ứng với KS điều trị theo kinh nghiệm	49	20,7
KS đang điều trị phù hợp với kết quả KSD	85	35,9
Đổi KS điều trị MRSA	86	36,3
BN không sử dụng KS cho đến khi có kết quả KSD	0	0
Thay đổi KS theo KSD	86	36,3
Chuyển viện hoặc xin về trước khi có kết quả KSD	17	7,2

Sau khi có kết quả KSD, không đổi KS điều trị MRSA được ưu tiên lựa chọn nhiều nhất với 63,7%. Chỉ 36,3% BN được điều chỉnh KS phù hợp với KSD; 27,9% BN không thay đổi KS điều trị

Tần suất các nhóm KS và KS được lựa chọn trong điều trị MRSA của 171 BN có KS phù hợp KSD được trình bày ở bảng 3

Bảng 3. Kháng sinh sử dụng sau khi có kết quả KSD

STT	Thuốc	Tần suất (n=171)	Tỷ lệ (%)
Đơn trị		14	8,2
1	Vancomycin	9	5,3
2	Levofloxacin	4	2,3
3	Amikacin	1	0,6
Phối hợp 1 KS nhạy cảm KSD và KS khác¹		88	51,5
1	Vancomycin + 1 KS khác	19	11,1
2	Vancomycin + 2 hay nhiều hơn 2 KS khác	19	11,1
3	Linezolid + KS khác	4	2,4
4	Amikacin + KS khác	9	5,3
5	Gentamicin + KS khác	13	7,6
6	Levofloxacin + KS khác	12	7,0
7	TMP-SMX + KS khác	7	4,1
8	Ciprofloxacin/ moxifloxacin/ doxycyclin/ imipenem + cilastatin/	5	2,9
Phối hợp 2 KS nhạy cảm KSD		69	40,4
1	Vancomycin +	22	12,9
2	Vancomycin + quinolone	10	5,9
3	Vancomycin + TMP-SMX	1	0,6
4	Teicoplanin/linezolid + aminosid/levofloxacin/ertapenem/TMP-SMX	10	5,8
5	Quinolon + aminosid	20	11,7
6	Levofloxacin + TMP-SMX	4	2,3
7	Amikacin/gentamicin + ertapenem/ TMP-SMX	2	1,2

Đánh giá sự phù hợp của kháng sinh điều trị MRSA so với các khuyến cáo

Sự phù hợp lựa chọn kháng sinh điều trị MRSA được so sánh với các khuyến cáo. Kết quả được trình bày trong bảng 4

Bảng 4. Sự phù hợp trong lựa chọn kháng sinh điều trị MRSA

Sự phù hợp	IDSA		Sanford guide		Bộ y tế	
	Tần suất	Tỷ lệ (%)	Tần suất	Tỷ lệ (%)	Tần suất	Tỷ lệ (%)
Phù hợp	77	66,4	77	66,4	73	62,9
Không phù hợp	39	33,6	39	33,6	43	37,1
Tổng	116	100	116	100	116	100

Các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị MRSA

Tình trạng xuất viện của 237 BN theo HSBA được chia thành 2 nhóm: điều trị hiệu quả (khỏi, đỡ): 181 trường hợp (76,4%) và không hiệu quả (không thay đổi, nặng, tử vong): 56 trường hợp (23,6%).

Kết quả phân tích các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị được thể hiện trong bảng 5

Bảng 5. Các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị

Yếu tố	P	OR	95% CI
Tuổi \geq 65	<0,001	6,33	2,49-16,08
Số ngày nằm viện	0,981	1,00	0,95-1,05
Có ít nhất 1 bệnh kèm	0,118	0,13	0,03-0,70
Có thở máy/ điều trị tại ICU	<0,001	22,42	6,78-74,11
Thời gian điều trị KS theo KSD >14 ngày	0,220	2,07	0,65-6,63
KS sử dụng phù hợp với KSD	0,007	0,24	0,09-0,68

Tuổi, tình trạng liên quan (thở máy và nhập ICU) làm tăng nguy cơ thất bại điều trị: yếu tố tuổi (OR = 6,33; $p < 0,05$), có thở máy/điều trị tại ICU (OR = 22,42; $p < 0,05$). Sử dụng KS phù hợp KSD giúp giảm nguy cơ điều trị thất bại (OR = 0,24; $p < 0,05$). Các yếu tố còn lại gồm: số ngày nằm viện, có ít nhất 1 bệnh kèm, và thời gian sử dụng KS theo KSD trên 14 ngày không ảnh hưởng đến kết quả điều trị ($p > 0,05$).

Bàn luận

- Các BN trong dân số nghiên cứu có độ tuổi từ 18-100 tuổi. Tuổi trung bình của dân số nghiên cứu là 54,57 \pm 18,85 tuổi. Có sự đồng đều về giới tính trong dân số nghiên cứu với 59,9% là nam giới. Có 140 BN mắc các bệnh mạn

tính kèm theo. Bệnh kèm chiếm tỷ lệ cao nhất là đái tháo đường và tim mạch với tỷ lệ lần lượt là 35,4% và 33,8%. Nhiễm trùng da mô mềm chiếm tỷ lệ cao nhất với 154 trường hợp (65%). Viêm phổi do MRSA chiếm tỷ lệ 28,3% (67 BN) ở BN nhập viện. Kết quả kháng sinh đồ cho thấy các kháng sinh có tỷ lệ nhạy rất cao như Linezolid 97,9, vancomycin 97%, teicoplanin 96,9%. Các KS khác cũng có tỷ lệ nhạy cao ($> 90\%$) như daptomycin, doxycyclin, minocyclin, netilmicin, amikacin nhưng tần suất xuất hiện trong KSD khá nhỏ, có thể do số lượng đĩa các KS này không nhiều và tùy theo dịch tễ đề kháng KS của bệnh viện. Tỷ lệ MRSA đề kháng với các KS nhóm quinolon khá cao như ciprofloxacin kháng 53,42%, levofloxacin kháng 46,43%, moxifloxacin kháng 39,68%.

- Trước khi có kết quả KSD, KS được điều trị theo kinh nghiệm nhiều nhất là nhóm penicillin phối hợp với tỷ lệ 22,5%, gồm có amoxicilin + sulbactam, piperacilin + tazobactam hoặc amoxicilin + acid clavulanic. Đây là nhóm KS sử dụng thường xuyên trong điều trị nhiễm trùng da, mô mềm vì phổ tác động rộng và hiệu quả tốt trên MSSA. Có 40,2% số BN được sử dụng KS nhóm quinolon và aminosid, chủ yếu đề tác dụng hiệp đồng với các KS nhóm beta lactam, khả năng phân bố trong mô tốt và tác động hiệu quả trên các VK Gram (+) như *S. aureus*, *Streptococcus sp.* Con số trên tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Ngọc Diệp tại bệnh viện đa khoa Thống Nhất khi tỷ lệ sử dụng KS nhóm quinolon và aminosid là 44,53% [1].

- Sau khi có kết quả KSD, không đổi KS điều trị MRSA được ưu tiên lựa chọn nhiều nhất với 56,5% BN, trong đó 35,9% KS đang điều trị phù hợp với kết quả KSD, 20,7% không điều chỉnh KS đã sử dụng trước đó do đang có hiệu quả trên lâm sàng. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của Trần Ngọc Thạch và Nguyễn Hương Thảo [3] khi tỷ lệ không đổi KS điều trị MRSA là 42,9%, mặc dù tỷ lệ BN đáp ứng với KS điều trị theo kinh nghiệm là 20,9% tương đương với nghiên cứu của chúng tôi [3]. Do tỷ lệ KS đang điều trị phù hợp với kết quả KSD của nghiên cứu này chỉ 18%, thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi (35,9%). Con số này thấp hơn so với nghiên cứu của O. Gasch trên BN nhiễm trùng huyết khi KS điều trị ban đầu phù hợp với kết quả KSD là 66%. Theo O. Gasch, việc sử dụng ban đầu không phù hợp với KSD là một yếu tố dự đoán độc lập cho tử vong (HR=1,39) [6].

- Có 36,3% BN được điều chỉnh KS phù hợp với KSD, 7,2% chuyển viện hoặc xin về trước khi có kết quả KSD.

- Trong 49 BN không thay đổi KS theo KSD do đáp ứng với KS điều trị kinh nghiệm có 44 trường hợp xuất viện ổn và 5 trường hợp đánh giá xuất viện không thay đổi bao gồm: 3 trường hợp đoạn chi do hoại tử bàn chân trên nền BN đái tháo đường, 1 trường hợp nhập viện để chạy thận nhân tạo, 1 trường hợp phẫu thuật kết hợp xương do gãy hờ.

- Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 171/237 BN có KS điều trị phù hợp với KSD. Sự điều trị thích hợp được chứng minh bởi nhiều nghiên cứu cho thấy rằng KS điều trị thích hợp có ảnh hưởng đáng kể trên tỷ lệ sống sót [9].

- Lựa chọn đầu tay trong điều trị MRSA chủ yếu là phối hợp 1 KS nhạy cảm KSD và 1 KS khác chiếm 51,5% và chủ yếu là sự phối hợp của vancomycin với 38 trường hợp (22,2%). Phối hợp 2 KS nhạy cảm với KSD cao thứ hai chiếm tỷ lệ 40,4% chủ yếu là vancomycin phối hợp với aminosid hoặc levofloxacin phối hợp với aminosid. Lợi ích của sự phối hợp KS trong điều trị nhiễm khuẩn MRSA cũng

được ghi nhận tại nhiều báo cáo khoa học như: mở rộng phổ kháng khuẩn trên VISA, VISA dị kháng thuốc, tăng hoạt tính trên những chủng có MIC cao; ngăn chặn sự giảm nhạy cảm với vancomycin; đồng vận tăng hoạt tính diệt khuẩn, tăng tính thâm nhập vào mô, ức chế sản xuất độc tính của VK [4].

- Levofloxacin được sử dụng đơn trị với tỷ lệ 2,3%. Theo nghiên cứu của Neeta D.Gade về KS quinolon trong điều trị nhiễm trùng *S. aureus* cho thấy trong 15 năm qua, MRSA đã đề kháng với nhiều KS nhóm quinolon. Ciprofloxacin không còn là KS điều trị MRSA theo kinh nghiệm trong các hướng dẫn điều trị trên thế giới [5]. Tuy nhiên, vẫn có thể sử dụng một vài KS quinolon để điều trị MRSA trong các trường hợp nhiễm trùng không nghiêm trọng nếu các KS này nhạy trong KSD.

- Các yếu tố thời gian nằm viện, có ít nhất 1 bệnh kèm, thời gian điều trị KS theo KSD không ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị của bệnh nhân. Tuổi và tình trạng liên quan (thở máy và nhập ICU) làm tăng nguy cơ thất bại điều trị: tuổi (OR = 6,33; 95% CI: 2,49 ÷ 16,08; p = 0,000); có thở máy/nhập ICU (OR = 22,42; 95% CI: 6,78 ÷ 74,11; p = 0,000). Sử dụng KS phù hợp KSD giúp giảm nguy cơ điều trị thất bại (OR 0,24; 95% CI: 0,09 ÷ 0,68; p = 0,007). Kết quả này tương tự nghiên cứu của L Kuti và cộng sự cho thấy việc điều trị kháng sinh không hợp lý làm tăng tỉ lệ tử vong (OR 2,33; 95% CI: 1,96 ÷ 2,76; P < 0,001) [7]

4. KẾT LUẬN

Kháng sinh sử dụng trong điều trị nhiễm trùng MRSA hầu hết phù hợp với các hướng dẫn điều trị tham khảo. Tuổi, thở máy hoặc nhập ICU và điều trị kháng sinh phù hợp là các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị.

5. CẢM ƠN

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Ban Giám Hiệu Trường Đại học Lạc Hồng, lãnh đạo khoa Dược Trường Đại học Lạc Hồng, Trung tâm Nghiên cứu Khoa học và Ứng dụng, Trường Đại học Lạc Hồng đã tạo điều kiện cho chúng tôi hoàn thành nghiên cứu.

6. TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Nguyễn TND. “Khảo sát tình hình sử dụng kháng sinh điều trị vi khuẩn MRSA 6 tháng đầu năm 2017 tại bệnh viện đa khoa Thống Nhất”, **2017**.
- [2] Phạm HN, Đoàn MP và Lê VA. “Mức độ kháng kháng sinh của *Staphylococcus aureus* phân lập tại bệnh viện Bạch Mai”, *Nghiên cứu Y học*. **2014**, 90, pp. 60-74.
- [3] Trần NT và Nguyễn HT , “Khảo sát việc sử dụng kháng sinh điều trị nhiễm trùng *Staphylococcus*

aureus đề kháng Methicillin (MRSA) tại bệnh viện Nhân dân Gia Định”, **2018**.

- [4] Stan Deresinski, "Vancomycin in combination with other antibiotics for the treatment of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections", *Clinical Infectious Diseases*. **2009**, 49, pp. 1072-1079.
- [5] Neeta D Gade và Mohiuddin S Qazi, "Fluoroquinolone therapy in *Staphylococcus aureus* infections: where do we stand?", *Journal of Laboratory physicians*. 5(2), **2013**. pp. 109.
- [6] O Gasch và các cộng sự, "Predictive factors for mortality in patients with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: impact on outcome of host, microorganism and therapy", *Clinical Microbiology and infection*. 19(11), **2013**, pp. 1049-1057.
- [7] Effie L Kuti, Aarti A Patel và Craig I Coleman, "Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: a meta-analysis", *Journal of critical care*. 23(1), **2008**, pp. 91-100.
- [8] World Health Organization, *Antimicrobial resistance: global report on surveillance*, World Health Organization, **2014**.
- [9] A Soriano và các cộng sự, "Pathogenic significance of methicillin resistance for patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia", *Clinical infectious diseases*. 30(2), **2000**, pp. 368-373.
- [10] Dung Vu Tien Viet và các cộng sự (2019), "Antimicrobial susceptibility testing and antibiotic consumption results from 16 hospitals in Viet Nam-the VINARES project, 2012-2013", *Journal of Global Antimicrobial Resistance*.