

# NHIỄM KHUẨN ĐƯỜNG TIẾT NIỆU PHỨC TẠP

## 1. Tóm tắt và khuyến cáo

NKĐTN phức tạp là một bệnh nhiễm khuẩn liên quan đến một tình trạng chẳng hạn như bất thường về cấu trúc hoặc chức năng của đường tiết niệu-sinh dục, hoặc sự hiện diện của một bệnh nền làm suy giảm chức năng miễn dịch của cơ thể, làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn hoặc thất bại điều trị.

Một loạt các vi khuẩn có thể gây NKĐTN phức tạp, phổ vi khuẩn rộng hơn nhiều so với NKĐTN đơn thuần và khả năng vi khuẩn đề kháng với kháng sinh là cao hơn, đặc biệt là trong NKĐTN phức tạp đã được điều trị trước đó.

Enterobacteriaceae là tác nhân gây bệnh chiếm ưu thế, *E. coli* là phổ biến nhất. Tuy nhiên, các vi khuẩn không lên men (vd. *P.aeruginosa*) và các cầu trùng Gram dương (vd. Staphylococci, enterococci) cũng có thể đóng vai trò quan trọng.

Điều trị gồm ba mục tiêu: xử trí bất thường đường tiết niệu, kháng sinh liệu pháp và chăm sóc hỗ trợ. Thường bệnh nhân cần phải nhập viện. Để tránh sự xuất hiện các chủng kháng thuốc, việc điều trị cần được chỉ dẫn bởi kết quả cấy nước tiểu.

Khi cần thiết điều trị theo kinh nghiệm, các kháng sinh có phổ kháng khuẩn cần bao phủ các tác nhân gây bệnh thường gặp nhất. Fluoroquinolone bài tiết chủ yếu qua thận, aminopenicillin kết hợp với một chất ức chế  $\beta$ -lactamase (BLI), cephalosporin thế hệ 2 hoặc 3a, hoặc trong trường hợp điều trị tiêm tĩnh mạch, aminoglycoside là lựa chọn thay thế.

Trong trường hợp điều trị ban đầu thất bại, hoặc trường hợp nhiễm khuẩn nghiêm trọng trên lâm sàng, một kháng sinh phổ rộng hơn cần được chọn và kháng sinh này cần có hoạt tính chống *Pseudomonas*, ví dụ như fluoroquinolone (nếu chưa được sử dụng trước đó), acylaminopenicillin (piperacillin) kết hợp với một BLI, cephalosporin thế hệ 3b, hoặc carbapenem (ertapenem, imipenem...), có hoặc không kết hợp với một aminoglycoside.

Thời gian điều trị thường là 7-14 ngày, đôi khi có thể kéo dài đến 21 ngày. Cấy nước tiểu 5-9 ngày sau khi hoàn tất điều trị và 4-6 tuần sau đó.

## 2. Định nghĩa và phân loại

Hai tiêu chí bắt buộc để xác định NKĐTN phức tạp: cấy nước tiểu dương tính kèm một hoặc nhiều yếu tố liệt kê trong Bảng 1.

**Bảng 1: Các yếu tố gợi ý NKĐTN phức tạp**

Sự hiện diện của một ống thông, stent hay nẹp (niệu đạo, niệu quản, thận) hoặc sử dụng ống thông niệu đạo bàng quang ngắt quãng
Lượng nước tiểu tồn lưu sau đi tiểu >100 ml
Bệnh lý tắc nghẽn từ nguyên nhân bất kỳ, ví dụ: tắc nghẽn đường ra bàng quang (bao gồm cả bàng quang thần kinh), sỏi và bứu
Trào ngược bàng quang-niệu quản hoặc bất thường chức năng khác
Thay đổi đường tiết niệu, như phẫu thuật tạo quai hoặc túi hồi tràng
Tổn thương biểu mô đường niệu do hoá trị hoặc xạ trị
NKĐTN quanh hoặc sau phẫu thuật
Suy thận, ghép thận, đái tháo đường và suy giảm miễn dịch

Trên lâm sàng, NKĐTN phức tạp được chia thành hai nhóm:

1. Bệnh nhân mà các yếu tố nguy cơ có thể được loại bỏ, ví dụ: lấy sỏi, rút bỏ các ống thông....
2. Bệnh nhân mà các yếu tố nguy cơ không thể loại bỏ hoặc không thể loại bỏ hoàn toàn, ví dụ: ống thông đặt vĩnh viễn, sỏi niệu tồn lưu sau điều trị hoặc bàng quang thần kinh.

### **2.1. Biểu hiện lâm sàng**

NKĐTN phức tạp có thể có hoặc không kết hợp với các triệu chứng lâm sàng (khó tiểu, tiểu gấp, tiểu lắt nhắt, đau hông lưng, nhạy đau góc sườn-sống, đau trên xương mu và sốt). Triệu chứng lâm sàng có thể thay đổi từ viêm thận-bể thận cấp tắc nghẽn nghiêm trọng dọa nhiễm khuẩn huyết từ một NKĐTN sau phẫu thuật có liên quan đến ống thông.

Ngoài ra, các tình trạng bệnh lý khác như đái tháo đường và suy thận có thể liên quan với những bất thường tiết niệu, thường gặp trong NKĐTN phức tạp.

### **2.2. Cây nước tiểu**

Lượng vi khuẩn có ý nghĩa trong NKĐTN phức tạp được xác định bởi số lượng  $\geq 10^5$  cfu/mL ở phụ nữ và  $\geq 10^4$  cfu/mL ở nam giới, trong mẫu cấy nước tiểu giữa dòng.

Nếu mẫu nước tiểu được lấy trực tiếp từ ống thông, lượng vi khuẩn  $\geq 10^4$  cfu/mL có thể xem là có liên quan.

Đối với bệnh nhân không có triệu chứng, cần có hai mẫu cấy nước tiểu liên tiếp (cách nhau ít nhất 24 giờ), kết quả  $\geq 10^5$  cfu / mL của cùng một loại vi khuẩn.

Gọi là tiểu mù khi đếm được bạch cầu (BC)  $\geq 10$ /quang trường x400 trên mẫu cặn lắng nước tiểu quay ly tâm hoặc trên  $1\text{mm}^3$  nước tiểu không ly tâm.

Phương pháp que nhúng cũng có thể được sử dụng để đánh giá một cách thường quy; gồm test esterase bạch cầu, hemoglobin và phản ứng nitrit.

## **3. Vi sinh học**

### **3.1. Phổ kháng khuẩn và đề kháng kháng sinh**

Bệnh nhân NKĐTN phức tạp, cả mắc phải cộng đồng và bệnh viện, có xu hướng nhiễm đa dạng vi khuẩn với tỷ lệ đề kháng kháng sinh cao và tỷ lệ điều trị thất bại cao nếu các bất thường đi kèm không được giải quyết.

Tuy nhiên, chỉ sự hiện diện của một chủng vi khuẩn kháng thuốc là không đủ để xác định NKĐTN phức tạp; bất thường về đường tiết niệu (giải phẫu hoặc chức năng) hoặc sự hiện diện của một bệnh tiềm ẩn đưa tới NKĐTN cũng cần thiết phải xét đến.

Một loạt các vi khuẩn có thể gây NKĐTN phức tạp, và đa dạng hơn nhiều so với NKĐTN đơn thuần, khả năng kháng thuốc là cao hơn (đặc biệt là NKĐTN phức tạp liên quan đến điều trị).

*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Serratia* sp. và enterococci là các chủng thường gặp. Enterobacteriaceae chiếm ưu thế (60-75%) và *E. coli* là tác nhân gây bệnh phổ biến nhất, đặc biệt trong NKĐTN lần đầu; ngược lại, phổ vi khuẩn sẽ thay đổi theo thời gian và tùy theo bệnh viện.

### **3.2. NKĐTN phức tạp liên quan tới sỏi**

Trong phân nhóm của NKĐTN phức tạp liên quan đến sỏi, *E. coli* và enterococci ít quan trọng; thay vào đó là tỷ lệ đáng kể của *Proteus* và *Pseudomonas* sp.

Đối với vi khuẩn sinh urease, *Proteus*, *Providencia* và *Morganella* sp, *Corynebacterium urealyticum* là chủ yếu, nhưng *Klebsiella*, *Pseudomonas* và *Serratia* sp. và tụ cầu trùng (cũng là vi khuẩn sinh urease) cũng chiếm một vai trò nhất định.

Trong số bệnh nhân có sỏi san hô, 88% có NKĐTN tại thời điểm chẩn đoán, và 82% bệnh nhân bị nhiễm bởi các vi khuẩn sinh urease. Men urease phân hủy urê thành khí carbon dioxide và amoniac; lượng amoniac trong nước tiểu gia tăng làm tổn thương lớp glycosaminoglycan, do đó làm tăng bám dính của vi khuẩn và làm tăng sự hình thành tinh thể struvite. Tính gây bệnh của tụ cầu coagulase âm và streptococci không thuộc nhóm D đang còn tranh cãi

Trong một số trường hợp như sự hiện diện của sỏi hoặc vật lạ, staphylococci có thể là tác nhân gây bệnh. Ngược lại, staphylococci thường không phổ biến trong NKĐTN phức tạp (0 -11%)

### **3.3. NKĐTN phức tạp liên quan với ống thông**

Trong NKĐTN liên quan đến ống thông, sự phân bố của vi khuẩn gây bệnh tương tự như trên, và sự tạo màng sinh học cần được nghĩ đến. Kháng sinh điều trị có thể chỉ hiệu quả trong giai đoạn đầu của nhiễm khuẩn.

## **4. Điều trị**

### **4.1. Nguyên tắc chung**

Chiến lược điều trị NKĐTN phụ thuộc vào mức độ trầm trọng của bệnh. Liệu pháp kháng sinh thích hợp và xử trí bất thường tiết niệu là bắt buộc. Nếu cần thiết, phải chăm sóc hỗ trợ. Nằm viện thường cần thiết tùy thuộc vào mức độ trầm trọng của bệnh.

### **4.2. Các vấn đề lâm sàng và chiến lược điều trị NKĐTN phức tạp**

Việc điều trị kinh nghiệm nhiễm trùng niệu phức tạp và có biểu hiện triệu chứng đòi hỏi phải có kiến thức về các tác nhân gây bệnh và tình hình đề kháng kháng sinh tại chỗ cũng như đánh giá mức độ nghiêm trọng của tình trạng nhiễm khuẩn và các nguy cơ của bệnh nhân. Tình trạng

khuẩn huyết (bacteremia) nên được xem xét ở bệnh nhân mức độ trung bình hoặc nặng; các thuốc có hiệu quả chống lại nhiễm khuẩn huyết nên được sử dụng.

Do nhiều bệnh nhân có chứng nitơ huyết trước thận và tổn thương thận tồn tại từ trước, nên tránh các thuốc có độc tính trên thận. Các thuốc thích hợp cho NKĐTN phức tạp từ trung bình đến nặng bao gồm fluoroquinolones (ciprofloxacin và levofloxacin), cephalosporin (ceftriaxone, ceftazidime, và cefipime), piperacilline/tazobactam, và carbapenems (ertapenem, imipenem, meropenem, và doripenem)

Tình trạng kháng quinolone của các vi khuẩn sinh ESBL đã được ghi nhận là gia tăng trong các báo cáo gần đây và gợi ý điều trị fluoroquinolones đối với vi khuẩn sinh ESBL là không đáng tin cậy ngay cả khi có kết quả là còn nhạy trên in vitro.

Tại Việt Nam, vi khuẩn thường gặp nhất trong NKĐTN là *E.coli* (42%), *Enterococcus spp.* (17%), *Klebsiella spp.* (12,8%), *Pseudomonas spp.* (8,2%) và *Acinetobacter spp.* (5,6%)

Trong nghiên cứu SMART, là một nghiên cứu theo dõi xu hướng đề kháng kháng sinh của các vi khuẩn gây nhiễm khuẩn ổ bụng và NKĐTN phức tạp trên phạm vi toàn cầu, trong đó có 4 bệnh viện lớn của Việt Nam tham gia từ 2009 đến nay, cho thấy tỷ lệ *E. coli* và *Klebsiella* sinh ESBL là 38,6% và 28,9%, theo thứ tự. Tỷ lệ này cũng phù hợp với các nghiên cứu trong nước, và một điều đáng quan tâm là tỷ lệ sinh ESBL của hai vi khuẩn này là tương đương nhau giữa nhiễm khuẩn mắc phải ở cộng đồng (50,4%) và mắc phải trong bệnh viện (49,6%).

### 4.3. Chọn lựa kháng sinh

Các báo cáo trong khu vực châu Á-Thái Bình Dương cho thấy một xu hướng gia tăng đề kháng đối với ampicillin, SMX-TMP, cephalosporin, và fluoroquinolones và tỷ lệ cao các chủng vi khuẩn *E. coli* và *K. pneumoniae* sinh ESBL. Các thuốc như cephalosporin tiêm thể hệ 1, gentamicin, và nitrofurantoin uống được xem như thuốc đầu tay cho trường hợp bệnh nhẹ. Các fluoroquinolones không nên được sử dụng như là một lựa chọn hàng đầu cho điều trị theo kinh nghiệm NKĐTN phức tạp nặng ở một số nước trong khu vực Châu Á-Thái Bình Dương nói chung và ở Việt Nam nói riêng vì tỷ lệ cao kháng fluoroquinolone (> 20%), nhất là khi bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ khả năng nhiễm một vi khuẩn kháng thuốc, chẳng hạn như trước đây hoặc gần đây sử dụng fluoroquinolones. Nitrofurantoin và fosfomycin có tiện ích giới hạn trong NKĐTN phức tạp và nên được dành riêng là lựa chọn điều trị thay thế cho NKĐTN dưới phức tạp sau khi có kết quả cấy và kháng sinh đồ.

Điều trị theo kinh nghiệm cho NKĐTN phức tạp nặng có yếu tố nguy cơ nhiễm các vi khuẩn đề kháng nên bao gồm các kháng sinh phổ rộng như carbapenems (ertapenem, imipenem, meropenem, doripenem) và piperacilline/tazobactam.

Có thể sử dụng aminoglycoside, tigecycline, và polymyxins cho việc điều trị NKĐTN phức tạp nặng và vi khuẩn đa kháng khi các lựa chọn đầu tay được coi là không phù hợp hoặc bệnh nhân thất bại điều trị.

Fluconazole vẫn là thuốc được lựa chọn cho điều trị NKĐTN phức tạp do *Candida* sp

Đối với điều trị NKĐTN phức tạp ở trẻ em, Amoxicillin và TMP-SMX là sự lựa chọn ít được chấp nhận do tỷ lệ gia tăng của vi khuẩn *E. coli* kháng thuốc. Các lựa chọn khác bao gồm amoxicillin-clavulanate hoặc cephalosporin. Phác đồ điều trị cho bệnh nhi nội trú có thể bao gồm cephalosporin thế hệ 2 hoặc 3 có hoặc không có thêm một aminoglycoside như điều trị theo kinh nghiệm NKĐTN phức tạp. Đối với các bệnh nhi bị nhiễm khuẩn nặng (nhiễm khuẩn huyết) hoặc nhiễm khuẩn có liên quan bệnh viện, một cephalosporin thế hệ thứ tư (cefepime) hoặc một carbapenem (ertapenem, imipenem, hoặc meropenem) được khuyến cáo.

#### **4.4. Thời gian điều trị kháng sinh**

Đối với người lớn, thời gian điều trị cho NKĐTN phức tạp có thể từ 1 - 4 tuần dựa vào tình huống lâm sàng.

Đối với trẻ em, điều trị NKĐTN phức tạp có sốt nên kéo dài từ 7 -14 ngày.

#### **5. NKĐTN ở bệnh nhân đái tháo đường**

- Bệnh nhân đái tháo đường cần được nhuộm gram và cấy và nước tiểu trước khi điều trị và cấy nước tiểu sau điều trị. Dùng kháng sinh uống ít nhất 7-14 ngày được khuyến cáo với một kháng sinh đạt được nồng độ cao trong nước tiểu và các mô đường tiết niệu, ví dụ: fluoroquinolones, cotrimoxazole.
- Bệnh nhân đái tháo đường, những người có biểu hiện các dấu hiệu của nhiễm khuẩn huyết cần phải nhập viện. Cần chỉ định cấy nước tiểu trước khi bắt đầu điều trị cũng như cấy máu nếu bệnh nhân bị bệnh nặng. Nếu không đáp ứng với điều trị thích hợp trong vòng 48 đến 72 giờ cần X quang bụng, siêu âm thận hay CT-scan.

#### **6. NKĐTN ở bệnh nhân suy thận**

- Hầu hết các loại thuốc kháng sinh có chỉ số điều trị rộng. Không cần điều chỉnh liều là cần thiết cho đến khi GFR <20 ml/phút, ngoại trừ kháng sinh có tiềm năng gây độc cho thận, ví dụ như aminoglycoside
- Thuốc bị loại bỏ bằng cách lọc máu, do đó nên thực hiện thuốc sau khi lọc máu
- Điều quan trọng cần lưu ý là thẩm phân phúc mạc và chạy thận nhân tạo lọc các loại kháng sinh ở mức nhất định, cho nên cần phải tránh hoặc sử dụng liều cao hơn nhiều
- Sự kết hợp của thuốc lợi tiểu quai (ví dụ như furosemide) và cephalosporin gây độc thận
- Nitrofurantoin và tetracycline bị chống chỉ định, nhưng doxycycline thì không

#### **Bảng 3: Độ lọc của kháng sinh khi chạy thận nhân tạo**

Lọc qua	Lọc qua ít	Không lọc qua
Amoxicillin/ampicillin	Fluoroquinolones*	Amphotericin
Carbenicillin	Co-trimoxazole	Methicillin
Cephalosporins*	Erythromycin	Teicoplanin
Aminoglycosides*	Vancomycin	
Trimethoprim		
Metronidazole		
Aztreonam		
Fluconazole*		

\* Thuốc được lọc qua thẩm phân phúc mạc

### **7. NKĐTN ở bệnh nhân ghép thận**

NKĐTN, phát triển trên ba tháng đầu tiên sau cấy ghép, bao gồm NKĐTN có dấu hiệu viêm - bể thận hoặc nhiễm khuẩn huyết nên được điều trị bằng tiêm kháng sinh phổ rộng cho đến khi kết quả cấy nước tiểu âm tính. Trị liệu có thể được chuyển sang thuốc uống theo kết quả cấy và sự nhạy cảm để hoàn thành 4-6 tuần.

Bệnh nhân ghép thận phát triển NKĐTN sau ba tháng đầu mà không có chứng cứ của nhiễm khuẩn huyết có thể được điều trị ngoại trú bằng kháng sinh uống trong 14 ngày (GR: C).

Đối với các bệnh nhân ghép thận, điều trị dự phòng với TMP/SMX (160/800 mg) hai lần mỗi ngày trong suốt thời gian nhập viện sau khi cấy ghép, sau đó một lần mỗi ngày khi xuất viện được khuyến cáo. Liều lượng của TMP/SMX phải được điều chỉnh theo chức năng thận. Thời gian dự phòng phải được ít nhất là 6 tháng.

### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Hướng dẫn điều trị nhiễm khuẩn đường tiết niệu ở Việt Nam. Hội Tiết niệu Thận học Việt Nam (VUNA) 2013