

Nâng cao - tham khảo

KHÁNG SINH COLISTIN VÀ MỘT SỐ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VỀ VI KHUẨN KHÁNG COLISTIN TRÊN THẾ GIỚI VÀ TẠI VIỆT NAM

Nguyễn Thị Lan Anh, Vũ Thị Kim Huệ, Trương Thị Hương Giang,
Trần Thị Nhật, Ninh Thị Yến, Đặng Thị Thanh Sơn

Viện Thú y

TÓM TẮT

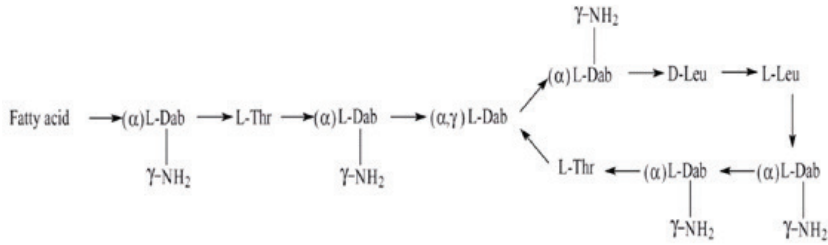
Colistin (polymyxin E) được phát hiện vào cuối những năm 1940 với mục tiêu điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn gram âm, đặc biệt là họ vi khuẩn đường ruột *Enterobacteriaceae*. Gần đây, colistin được biết đến như một “sự lựa chọn cuối cùng” để chống lại các vi khuẩn gram âm đa kháng kháng sinh. Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đã đưa colistin vào nhóm thuốc kháng sinh đặc biệt quan trọng bởi sự lưu hành rộng rãi cũng như khả năng truyền ngang tính kháng kháng sinh này của vi khuẩn. Trong những năm gần đây, việc sử dụng colistin tràn lan trong phòng và trị các bệnh nhiễm trùng trên người và động vật đã dẫn đến tình trạng kháng colistin ngày càng phổ biến ở nhiều quốc gia trên thế giới. Từ năm 2016 - 2020, hàng loạt báo cáo mô tả sự đề kháng colistin và sự lưu hành của gen kháng thuốc (*mcr1-10*) ở vi khuẩn, buộc những nhà chức trách phải đưa ra các biện pháp cấp thiết để khắc phục tình trạng đề kháng colistin. Mục tiêu của bài tổng quan này là cập nhật các dữ liệu mới nhất về tình hình kháng colistin ở vi khuẩn, sự phổ biến của các gen *mcr* qua trung gian lây truyền plasmid, và kế hoạch toàn cầu để đối phó với mối đe dọa kháng kháng sinh. Bài báo cũng đề cập đến các giải pháp thay thế kháng sinh mới nhất hiện nay đang được áp dụng trong nước và thế giới. Từ đó nâng cao hiểu biết của cộng đồng về khả năng kháng colistin, đồng thời hỗ trợ những nỗ lực hướng tới việc quản lý và sử dụng hợp lý các loại thuốc kháng sinh nói chung và colistin nói riêng.

1. Kháng sinh colistin

Colistin là kháng sinh thuộc nhóm polymyxin được phát hiện vào cuối những năm 1940 và được phổ biến sử dụng từ 1950 với mục đích điều trị các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn gram âm (Falagas và Kasiakou, 2005). Colistin được phân lập đầu tiên từ vi sinh vật đất hình thành bào tử *Paenibacillus polymyxa*, là chất kháng khuẩn tự nhiên thuộc nhóm polymyxin. Các phân tử trong nhóm này gồm có polymyxin A, B, C, D và E, nhưng chỉ có polymyxin E (colistin) và polymyxin B được sử dụng để điều trị bệnh nhiễm trùng trên người và động vật (Adams *et al.*, 2009; Li *et al.*, 2005).

Colistin là một hỗn hợp gồm colistin A (polymyxin E1) và colistin B (polymyxin E2) (Orwa *et al.*, 2001). Về cấu trúc hoá học, colistin bản chất là polypeptide mạch vòng liên kết với chuỗi bên được acyl hóa bởi axit (S)-6-metyloctanoic (đối với colistin A) và (S)-6-metylheptanoic (đối với colistin B) (hình 1).

Mỗi phân tử có một vòng polypeptide mang điện tích dương liên kết với một chuỗi acid béo kỵ nước. Chính các vùng kỵ nước này sẽ tạo ra bề mặt lưỡng tính cho phép phân tử colistin tác động lên màng vi khuẩn giống như cơ chế tác động của các chất tẩy rửa.



Hình 1. Cấu trúc hóa học của kháng sinh colistin (theo Li et al., 2005)

(Colistin A: Fatty acid được thay bằng 6-metyloctanoic; Colistin B: Fatty acid được thay bằng 6-metylheptanoic)

2. Cơ chế diệt khuẩn của colistin

Các nghiên cứu trước đây chỉ ra rằng mục tiêu diệt khuẩn của colistin là màng tế bào vi khuẩn mà đích nhắm đến là phân tử lipopolysaccharide (LPS) và phospholipid ở màng ngoài của vi khuẩn gram âm. Do vậy, colistin chỉ hoạt động hiệu quả trên vi khuẩn gram âm mà không có tác dụng trên vi khuẩn gram dương. Sự liên kết ban đầu của colistin với màng vi khuẩn xảy ra thông qua tương tác tĩnh điện giữa các điện tích dương trên phân tử polypeptide (của colistin) và các phân tử tích điện âm LPS ở màng ngoài của vi khuẩn gram âm (Davis *et al.*, 1971; Newton, 1956; Schindler và Osborn, 1979). Colistin thay thế ion Mg^{+2} và Ca^{+2} của phân tử LPS, vốn hoạt động như chất ổn định màng dẫn đến sự xáo trộn cục bộ của màng ngoài tế bào vi khuẩn. Kết quả của quá trình này là gây ra sự gia tăng tính thấm của màng tế bào, gây rò rỉ các chất bên trong tế bào, từ đó dẫn đến sự biến dạng của màng tế bào và gây chết tế bào vi khuẩn (Dixon và Chopra, 1986; Falagas và Kasiakou, 2005; Li *et al.*, 2006). Ngoài ra, colistin cũng có hoạt tính chống nội độc tố nằm trên lipid A của các phân tử LPS màng ngoài vi khuẩn (Gough *et al.*, 1996; Li *et al.*, 2005).

3. Cơ chế kháng colistin của vi khuẩn

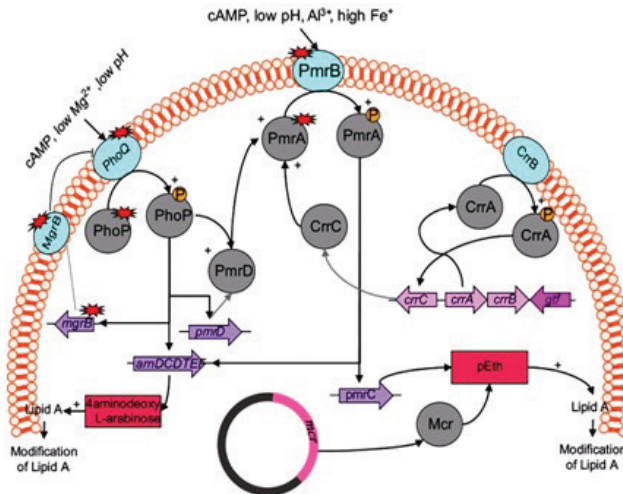
Cơ chế kháng colistin của vi khuẩn (hình 2) có thể phát triển qua trung gian nhiễm sắc thể hoặc qua plasmid (Al-Tawfiq *et al.*, 2017). Các nghiên cứu trước đây mô tả cơ chế kháng colistin có thể do đột biến gen trên bộ nhiễm sắc thể làm thay đổi phân tử liên kết với màng LPS. Trong đó, thay đổi phổ biến nhất là việc bổ

sung các phân tử phosphoethanolamine (PEtN) và 4-amino-4-deoxy-L-arabinose (L-Ara4N) vào LPS (Liassine *et al.*, 2016; Laurent Poirel *et al.*, 2017). Từ đó gây ra sự giảm điện tích âm của phân tử LPS (Yan *et al.*, 2007), do đó làm giảm tương tác tĩnh điện giữa các phân tử LPS và colistin, làm mất tác dụng diệt khuẩn của colistin. Những thay đổi này được cho là do đột biến gen liên quan đến hai tiểu phần hệ thống (TCS) *phoP/phoQ* và *pmrA/pmrB* (Ah *et al.*, 2014; Poirel *et al.*, 2015). Các đột biến khác có liên quan đến tính kháng colistin nằm trong các gen liên quan trực tiếp đến quá trình sinh tổng hợp lipid A (*lpxA*, *lpxC* và *lpxD*) (Aghapour *et al.*, 2019). Đột biến của các gen này làm mất hoàn toàn khả năng sản xuất LPS, tăng khả năng đề kháng colistin của vi khuẩn, dẫn đến nồng độ ức chế tối thiểu của colistin ở mức rất cao.

Gần đây, nhiều nghiên cứu đề cập đến cơ chế kháng colistin qua plasmid xảy ra thông qua việc thu nhận các yếu tố di truyền có thể truyền ngang gen kháng colistin (*mcr*) nằm trên plasmid. *Mcr* là một thành viên của họ enzyme PEtN, và sự biểu hiện của nó dẫn đến việc bổ sung PEtN vào lipid A (Liu *et al.*, 2016). Kháng colistin qua plasmid được công bố đầu tiên do gen *mcr1*, thuộc họ enzyme phosphoethanolamine transferase, được ghi nhận ở Trung Quốc (Liu *et al.*, 2016). Cho đến nay, 10 loại gen *mcr* (*mcr1-10*) đã được xác định có liên quan đến kiểu hình kháng colistin, nhưng gen *mcr1* vẫn là phổ biến nhất (R. Wang *et al.*, 2018). Trong khi gen *mcr* thường được tìm thấy trên plasmid, cũng đã có nghiên cứu chỉ ra

rằng gen *mcr1* và *mcr3* cũng được tìm thấy trên bộ nhiễm sắc thể của họ vi khuẩn đường ruột *Enterobacteriaceae* (Ling *et al.*, 2017; Zurfluh

et al., 2016). Các loài mang gen *mcr* phổ biến bao gồm *E. coli*, *S. enterica* và *K. pneumoniae* (Aghapour *et al.*, 2019).



Hình 2. Cơ chế kháng colistin của họ vi khuẩn đường ruột *Enterobacteriaceae* (Aghapour *et al.*, 2019)

4. Phương pháp phát hiện vi khuẩn kháng colistin

Hiện nay, phương pháp phổ biến nhất để kiểm tra tính kháng kháng sinh của vi khuẩn là phương pháp khuếch tán trên thạch của Kirby Bauer (Bauer *et al.*, 1959) do kỹ thuật đơn giản, dễ thực hiện. Ngoài ra còn có phương pháp xác định nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum Inhibitory Concentration - MIC) sử dụng kỹ thuật pha loãng kháng sinh trong thạch hoặc canh thang (EUCAST, 2017). Phương pháp Etest cũng đã được sử dụng để đánh giá tính nhạy cảm với colistin của các chủng vi khuẩn đa kháng thuốc (Biswas *et al.*, 2013). Etest colistin được thực hiện trên đĩa thạch Mueller - Hinton với các dải Etest được dính vào bề mặt thạch khi đã khô hoàn toàn. Sau khi ủ qua đêm, MIC được xác định tại điểm mà sự ức chế phát triển giao nhau với dải Etest.

Bên cạnh các kiểu hình kháng thuốc của vi khuẩn, nhiều nghiên cứu chỉ ra sự đề kháng kháng sinh của vi khuẩn thông qua sự hiện diện của các gen kháng thuốc (*mcr1-10*) nằm

trên plasmid (Rebelo *et al.*, 2018; Ling *et al.*, 2020); và gần đây nhất, *mcr10* đã được phát hiện tại Trung Quốc vào năm 2020 (Wang *et al.*, 2020). Phản ứng PCR/ multiplex PCR được áp dụng trong nhiều nghiên cứu để phát hiện các gen/ nhóm gen kháng thuốc này (Dang *et al.*, 2021; Hatrongjit *et al.*, 2018; Quan *et al.*, 2017; Wang *et al.*, 2020). Hiện nay, phương pháp giải trình tự toàn bộ bộ gen nhanh chóng, chính xác cũng được áp dụng rộng rãi để phát hiện các gen kháng colistin (Shankar *et al.*, 2019; Paveenkittiporn *et al.*, 2021).

5. Thực trạng sử dụng colistin trong nhân y và trong thú y

5.1. Sử dụng colistin trong nhân y

Trong nhân y, colistin lần đầu tiên được sử dụng tại Nhật Bản và châu Âu trong những năm 1950 và ở Hoa Kỳ vào năm 1959 để điều trị các bệnh gây ra bởi vi khuẩn gram âm (Reed *et al.*, 2001). Sau này colistin được ưu tiên sử dụng để điều trị tiêu chảy và bệnh đường tiết niệu (Bialvaei và Samadi Kafil, 2015). Ngoài ra, colistin còn được sử dụng trong nhiều thập kỷ để

điều trị bệnh nhiễm trùng mắt và tai bằng hình thức bôi ngoài da (Falagas và Michalopoulos, 2006). Tuy nhiên, do độc tính cao nên colistin được thay bằng các kháng sinh mới hơn như gentamicin và carbenicillin (Bialvaei và Samadi Kafil, 2015). Đến những năm 1970, colistin hầu như đã bị ngừng sử dụng để điều trị nhiễm trùng do vi khuẩn do độc tính và độ thanh thải colistin ở thận rất thấp (Grégoire *et al.*, 2017). Đến khoảng giữa những năm 1990, do sự bùng nổ của vi khuẩn đa kháng kháng sinh, colistin lại được sử dụng trên lâm sàng để điều trị các bệnh nhiễm trùng nguy hiểm, đặc biệt là *P. aeruginosa*, *A. baumannii* và *K. pneumoniae* (Velkov *et al.*, 2010; Kempf *et al.*, 2016). Từ đó, colistin được biết đến như một “sự lựa chọn cuối cùng” để chống lại các vi khuẩn gram âm đa kháng kháng sinh thế kỷ XXI (Silpak Biswas *et al.*, 2012). Tổ chức Y tế thế giới (WHO) đã đưa colistin vào nhóm thuốc kháng sinh đặc biệt quan trọng được ưu tiên hàng đầu đối với sức khỏe con người (WHO, 2019).

5.2. Sử dụng colistin trong phòng trị bệnh ở vật nuôi

Colistin đã được sử dụng trong thú y trong nhiều thập kỷ (Kempf *et al.*, 2016) và vẫn đang được sử dụng rộng rãi trong thú y để phòng và trị các bệnh truyền nhiễm trên động vật ở các nước châu Á, châu Âu và Bắc Mỹ (Bialvaei và Samadi Kafil, 2015). Ngoài ra, colistin đã từng được sử dụng để kích thích tăng trưởng ở nhiều quốc gia như Trung Quốc (Saegerman *et al.*, 2013), Ấn Độ, Nhật Bản (Kempf *et al.*, 2016) và Việt Nam (Saegerman *et al.*, 2013). Colistin sulphate và một số kháng sinh khác cũng từng được sử dụng với mục đích thúc đẩy tăng trưởng ở cá (Liu *et al.*, 2016).

Trung Quốc là quốc gia có ngành chăn nuôi lớn nhất trên thế giới và cũng là một trong những quốc gia sử dụng colistin trong nông nghiệp nhiều nhất (Linden, 2013). Cùng với sự thúc đẩy mạnh mẽ từ Trung Quốc, nhu cầu sử dụng colistin trong nông nghiệp trên toàn cầu ước tính khoảng 11.942 tấn vào năm 2015 và dự tính tăng lên đến 16.500 tấn vào năm 2021; trung bình mỗi năm tăng 4,75% (Liu *et al.*, 2016)

Ở Việt Nam, người chăn nuôi đã từng sử dụng kháng sinh như một trong những phương pháp phòng chống dịch bệnh cho vật nuôi nên nguy cơ lạm dụng, thậm chí sử dụng trái phép kháng sinh trong chăn nuôi là rất cao. Theo một khảo sát tại Hà Nội, Hải Dương và Thái Bình trong khoảng thời gian từ tháng 7/2009 đến tháng 3/2010, có ít nhất 45 loại kháng sinh thuộc hơn 10 nhóm kháng sinh đã được sử dụng trong chăn nuôi lợn và gia cầm (Saegerman *et al.*, 2013). Cũng theo khảo sát này, 44 (20,95%) hộ chăn nuôi gà và 12 (5,71%) hộ chăn nuôi lợn sử dụng colistin với mục đích phòng bệnh; 6 hộ (2,85%) và 78 hộ (37,14%) trong tổng số 210 hộ được điều tra sử dụng colistin bất hợp pháp làm chất kích thích tăng trưởng trong chăn nuôi gà và lợn. Đặc biệt, colistin được sử dụng để phòng ngừa và điều trị rối loạn tiêu hóa do vi khuẩn gram âm gây ra ở gà và lợn con tương ứng ở 22/210 hộ (10,48%) và 56/210 hộ (26,67%) (Saegerman *et al.*, 2013). Theo Nakayama và cs. (2017), lượng tiêu thụ kháng sinh colistin tại Nguyên Xá (Thái Bình) từ tháng 4 đến tháng 10 năm 2014 chiếm đến 51,4% trong tổng lượng các loại kháng sinh được sử dụng trong chăn nuôi. Theo Cuong và cs. (2016), thức ăn công nghiệp dành cho lợn và gà trên thị trường Việt Nam được lấy mẫu trong giai đoạn từ tháng 3 đến tháng 6 năm 2015 có bổ sung colistin với hàm lượng tương ứng là 122,4 mg/kg và 71,6 mg/kg.

6. Một số kết quả nghiên cứu về tỷ lệ kháng colistin của vi khuẩn trong nhân y và thú y

6.1. Một số kết quả nghiên cứu về tỷ lệ kháng colistin của vi khuẩn trong nhân y

Mặc dù là kháng sinh quan trọng, nhưng sự đề kháng colistin cũng đã được phát hiện tại nhiều cơ sở y tế và công bố trong những năm gần đây. Báo cáo của Rossi và cs. (2017) tại bệnh viện Clínicas, São Paulo, Brazil cho thấy trong vòng 5 năm, tỷ lệ trực khuẩn gram âm kháng colistin tăng lên 4,0%; trong đó *Enterobacteriaceae* là tác nhân gây bệnh thường xuyên nhất (86,1%), tiếp theo là *Acinetobacter* spp. (7,6%) và *Pseudomonas* spp. (6,3%). Trong một nghiên cứu khác ở bệnh viện Santa Creu (Tây Ban Nha) cho thấy

tỷ lệ kháng colistin ở *Enterobacter cloacae* là 4,2% cao hơn *E. coli* (0,5%) và *Klebsiella pneumoniae* (0,4%) (Prim *et al.*, 2017). Ở Thái Lan, tỷ lệ các chủng mang gen *mcr1* ở *E. coli* và *Klebsiella pneumoniae* lần lượt là 29,7% và 1,4% (Eiamphungporn *et al.*, 2018). Tính đến năm 2015, sự phổ biến của gen *mcr1* trên vi khuẩn *E. coli* trong cộng đồng đã xuất hiện ở ít nhất ba lục địa là châu Mỹ, châu Á và châu Phi (Arcilla *et al.*, 2016).

Tại Việt Nam, sự đề kháng colistin trong y tế cũng là một vấn đề được quan tâm đặc biệt trong những năm gần đây. Theo Tada và cs. (2017), trong số 18 chủng vi khuẩn *E. coli* đa kháng thuốc phân lập tại một bệnh viện của Việt Nam có 2 chủng (11,11%) kháng colistin và đây là báo cáo đầu tiên về các chủng vi khuẩn *E. coli* chứa *mcr1* trong cơ sở y tế tại Việt Nam. Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Triển (2020) cho biết tỷ lệ vi khuẩn *E. coli* và *K. pneumoniae* kháng colistin tại Viện Huyết học – truyền máu trung ương là 8,33% (6/72). Theo Dang và cs., tỷ lệ kháng colistin của vi khuẩn *E. coli* phân lập được trên người chăn nuôi lợn là 14,9% (Dang *et al.*, 2021). Nghiên cứu của Yamaguchi và cs. (2020) tại Việt Nam cũng đã phát hiện 36,8% các chủng *E. coli* kháng colistin phân lập từ người khoẻ mạnh mang gen *mcr1* trên plasmid.

6.2. Một số kết quả nghiên cứu về tỷ lệ kháng colistin của vi khuẩn phân lập từ vật nuôi

Tình trạng kháng colistin của vi khuẩn ngày càng gia tăng với tốc độ nhanh. Theo Morales và cs., trong 126 chủng *E. coli* và 124 chủng *S. enterica* phân lập từ lợn bệnh và lợn mang mầm bệnh ở Brazil, 6,3% và 21% số chủng đã đề kháng với colistin (Morales *et al.*, 2012). Theo Wu và cs. (2018), 57,5% số chủng *E. coli* phân lập được kháng colistin với MIC >2 mg/L. Vi khuẩn mang gen kháng colistin *mcr1* qua trung gian plasmid là mối đe dọa mới bởi khả năng truyền ngang trong loài và giữa các loài (Kempf *et al.*, 2016). Phân tích hồi cứu 1611 chủng *Escherichia coli* từ các trang trại nuôi gà cho thấy vi khuẩn mang gen *mcr1* sớm nhất là từ những năm 1980 khi colistin lần đầu tiên được sử dụng trong chăn nuôi ở Trung Quốc (Shen *et al.*, 2016). Kể từ

đó, *mcr1* liên tục được tìm thấy ở các chủng phân lập từ người, động vật và môi trường (Al-Tawfiq *et al.*, 2017). Năm 2018, một nghiên cứu về các chủng phân lập mang *mcr1* trên 31 quốc gia cho thấy số lượng các chủng phân lập mang gen *mcr1* nhiều nhất ở Trung Quốc (46%), Việt Nam (13%) và Đức (5%) (Wang *et al.*, 2018).

Đáng chú ý hơn là gen kháng thuốc có thể truyền lây giữa người và vật nuôi (Elbediwi *et al.*, 2019; Olaitan *et al.*, 2015-2016, Luo *et al.*, 2020). Các tác giả khẳng định có sự lây truyền vi khuẩn *E. coli*, *S. enterica*, và *Klebsiella pneumoniae* kháng colistin và gen *mcr* từ lợn và các loài vật nuôi khác sang người. Bên cạnh đó, Wang và cs. (2018) nhận định hiện tượng lan truyền của *mcr1* từ thực phẩm có nguồn gốc động vật đã trở thành nguồn quan trọng nhất làm lây lan vi khuẩn mang gen kháng thuốc sang người thông qua chuỗi thực phẩm.

Ở Việt Nam, kết quả nghiên cứu từ 200 chủng *E. coli* phân lập ở gà và người chăn nuôi ở Tiền Giang từ 2012-2013, *mcr1* được phát hiện ở 10/78 (12,8%) chủng phân lập từ gà, 2/50 (4,0%) chủng phân lập từ người chăn nuôi gà (Trung *et al.*, 2017) và là bằng chứng về truyền gen kháng thuốc giữa động vật và người. Tác giả Nguyễn Vinh Trung và cs. cũng báo cáo về sự hiện diện của gen *mcr1* trên các chủng *E. coli* phân lập từ mẫu phân gà (12,8%) và mẫu phân của người chăn nuôi gà (4,0%) ở Việt Nam (Trung *et al.*, 2017). Trên lợn, báo cáo của tác giả Nguyen *et al.* (2016) là báo cáo đầu tiên phát hiện gen *mcr1* kháng colistin trên vi khuẩn *E. coli* phân lập được từ lợn. Đến năm 2017, Trung và cs. (2017) đã đưa ra bằng chứng cho biết gen *mcr1* đã từng hiện diện trên các chủng *E. coli* phân lập trên gia cầm và người chăn nuôi từ năm 2013. Kiểm tra các chủng *E. coli* sản xuất ESBL hoặc AmpC phân lập trên thực phẩm tại Thành phố Hồ Chí Minh, Yamaguchi và cs. cho biết 24% (62/261) số chủng kháng colistin; trong đó 97% (60/62) chủng vi khuẩn kháng colistin chứa *mcr1* (Yamaguchi *et al.*, 2018). Trong một nghiên cứu mới đây, *E. coli* kháng colistin được phát hiện trên lợn ở 53/116 (45,7%) trang trại. Các

chúng kháng colistin có MIC nằm trong khoảng 4–16 mg/L, và sự kháng thuốc là do sự hiện diện của gen *mcr1* ở 97/102 (95,1%) chủng *E. coli* phân lập được (Dang *et al.*, 2021).

7. Tổng hợp một số giải pháp nhằm hạn chế tối đa việc sử dụng colistin

Kháng colistin ngày càng nguy hiểm đối với sức khỏe cộng đồng. Nguyên nhân của việc bùng nổ vi khuẩn kháng thuốc bắt nguồn từ việc sử dụng kháng sinh thiếu kiểm soát (Wu *et al.*, 2018); điều kiện vệ sinh kém, làm phát tán và lây lan vi khuẩn kháng thuốc. Để góp phần phòng chống kháng thuốc, Tổ chức Y tế thế giới (WHO), Tổ chức Lương thực và nông nghiệp liên hiệp quốc (FAO) và Tổ chức Thú y thế giới (OIE) thống nhất đưa ra 7 chương trình hành động chính (Anderson *et al.*, 2019) bao gồm: (1) Tăng cường nhận thức về kháng kháng sinh (AMR); (2) Tăng cường điều tra, giám sát AMR và tiến tới hình thành hệ thống giám sát quốc gia “Một sức khỏe”; (3) Tăng cường quản lý sử dụng kháng sinh ở người; (4) Tăng cường phòng ngừa và kiểm soát nhiễm trùng ở người; (5) Tăng cường phòng ngừa và kiểm soát nhiễm trùng ở động vật và giảm sử dụng kháng sinh không phù hợp trong chăn nuôi; (6) Hạn chế để mầm bệnh kháng thuốc tiếp xúc với môi trường; (7) Thúc đẩy nghiên cứu và phát triển kháng sinh mới, công cụ chẩn đoán mới và vaccin mới.

Đáng chú ý hơn, colistin được coi là kháng sinh cứu cánh trong điều trị các bệnh nhiễm trùng đa kháng kháng sinh. Trong thực tế, kháng colistin trên người là dấu hiệu của việc lạm dụng tất cả các loại thuốc kháng sinh gây ra hiện tượng kháng thuốc trên vi khuẩn (El-Sayed Ahmed *et al.*, 2020), từ đó dẫn đến sự gia tăng nhu cầu sử dụng kháng sinh cuối cùng là colistin. Theo TS. Đỗ Quốc Huy (Phó giám đốc bệnh viện Nhân dân 115), mầm bệnh đáng sợ nhất ở tất cả các khoa/ phòng hiện nay là *Acinetobacter baumannii* đã kháng với hầu hết mọi kháng sinh và chỉ còn chịu tác dụng duy nhất với colistin, nhưng nếu không sử dụng thận trọng, rất có thể gây ra đề kháng kháng sinh thì hậu quả sẽ rất khó lường (P. Nguyen, 2019). Do vậy, colistin đã được xếp vào danh mục những thuốc kháng

sinh đặc biệt quan trọng (WHO, 2019). Nghị định 13/2020/NĐ-CP đã đưa ra quy định cấm lưu hành và sử dụng colistin với mục đích phòng bệnh cho vật nuôi từ sau ngày 31/12/2020.

Việc nâng cao nhận thức của người chăn nuôi và thú y địa phương về thận trọng sử dụng colistin là rất cần thiết. Bên cạnh đó, tăng cường năng lực quản lý việc sử dụng kháng sinh cũng đang rất được quan tâm từ các cơ quan chuyên trách. Đảm bảo hiệu quả, đồng bộ và toàn diện trong việc phòng bệnh bằng vaccin là ưu tiên hàng đầu và các biện pháp thay thế kháng sinh cũng cần được khuyến khích áp dụng. Sử dụng các chế phẩm sinh học (probiotic/ prebiotic) bổ sung vào khẩu phần ăn cho vật nuôi thay thế kháng sinh cũng mang lại hiệu quả do probiotics gây ra những thay đổi sinh lý trong cấu trúc mô ruột, từ đó tạo ra những thay đổi về miễn dịch, nâng cao sức đề kháng của vật nuôi đối với vi khuẩn gây bệnh (Sherman *et al.*, 2009). Trong khi đó prebiotics có tác dụng kích hoạt có chọn lọc hệ vi khuẩn đường ruột theo hướng thúc đẩy vi khuẩn có lợi, tạo sinh khối lớn đối kháng/ ức chế vi khuẩn có hại (Abd El-Hack *et al.*, 2020). Một nghiên cứu mới đây cho thấy việc bổ sung prebiotics và acid butyric thay vì kháng sinh trong khẩu phần ăn lợn con sau cai sữa không chỉ giúp nâng cao năng suất mà còn có tác dụng tích cực trong việc kiểm soát bệnh tiêu chảy (Silva *et al.*, 2020). Ngoài các biện pháp kể trên, Wang và cs. (2017) chỉ ra rằng nano ZnO có thể được sử dụng thay thế cho colistin sulfate trong khẩu phần ăn ở heo con sau cai sữa ở mức 1200 mg/kg với mục đích kích thích tăng trưởng và giảm tỷ lệ tiêu chảy. Sự kết hợp colistin và nano ZnO được phát hiện là rất hiệu quả so với việc sử dụng đơn lẻ colistin để chống lại *P. aeruginosa* (Fadwa *et al.*, 2021).

Ngoài ra, đảm bảo vệ sinh môi trường, nâng cao sức khỏe người và vật nuôi sẽ hạn chế tối đa việc sử dụng kháng sinh ở người và động vật (Al-Tawfiq *et al.*, 2017). Kinh nghiệm của Liên minh châu Âu (EU) cho thấy, từ năm 2006, sau khi cải thiện an toàn, an ninh sinh học và chế độ ăn uống của vật nuôi khiến nhu cầu về chất kích thích tăng trưởng như colistin không còn cần thiết (Al-Tawfiq *et al.*, 2017) ./.