

CHIẾN LƯỢC QUẢN LÝ KHÁNG SINH TRONG NHI KHOA

BS CK2. Dư Minh Trí

Trưởng khoa khám bệnh- BV Nhi Đồng Thành Phố

- Thách thức mới trong đề kháng kháng sinh (AMR)
- Gánh nặng nhiễm khuẩn ở trẻ em
- kê toa kháng sinh hợp lý

Những thách thức mới trong đề kháng kháng sinh



Việc sử dụng rộng rãi và lạm dụng kháng sinh đã đẩy nhanh sự phát triển của kháng thuốc¹ với AMR ước tính gây ra ~ 10 triệu ca tử vong mỗi năm trên toàn thế giới vào năm 2050²



Trên toàn cầu, tỷ lệ kháng các kháng sinh sử dụng để điều trị các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn thông thường rất cao¹ và sự xuất hiện của các tác nhân gây bệnh đa kháng thuốc đang gia tăng³.



Tăng kháng sinh toàn cầu^{1,4}



Giảm hiệu quả điều trị



Tăng chi phí cho bệnh nhân, nền kinh tế và hệ thống y tế

- Tăng thất bại trong điều trị
- Bệnh kéo dài
- Tăng tỷ lệ tử vong
- Giảm khả năng tiếp cận điều trị hiệu quả
- Thời gian nằm viện lâu hơn
- Cần chăm sóc đặc biệt / đắt tiền
- Kháng kháng sinh dẫn đến tử vong có thể làm giảm giá trị đầu tư vào các phương pháp điều trị tốn kém, ví dụ như hóa trị.

KẾ HOẠCH HÀNH ĐỘNG QUỐC GIA VỀ CHỐNG KHÁNG THUỐC



- Khung chiến lược & mục tiêu tổng thể:
Cơ sở pháp lý: Chiến lược quốc gia phòng, chống kháng thuốc 2023–2030, tầm nhìn 2045 (QĐ 1121/QĐ-TTg, 25/9/2023)¹
- Tiền đề: Kế hoạch hành động quốc gia 2013–2020 (QĐ 2174/QĐ-BYT) – đặt nền móng cho hệ thống giám sát, kiểm soát nhiễm khuẩn, hướng dẫn chuyên môn².

Mục tiêu chiến lược:

- 1. Nâng cao nhận thức;**
- 2. Tăng cường giám sát AMR & cảnh báo sớm;**
- 3. Phòng ngừa & kiểm soát lây nhiễm;**
- 4. Sử dụng kháng sinh hợp lý, an toàn, có trách nhiệm.**

AMR = kháng kháng sinh.

1. QĐ 1121/QĐ-TTg (25/9/2023); 2. QĐ 2174/QĐ-BYT (2013–2020);

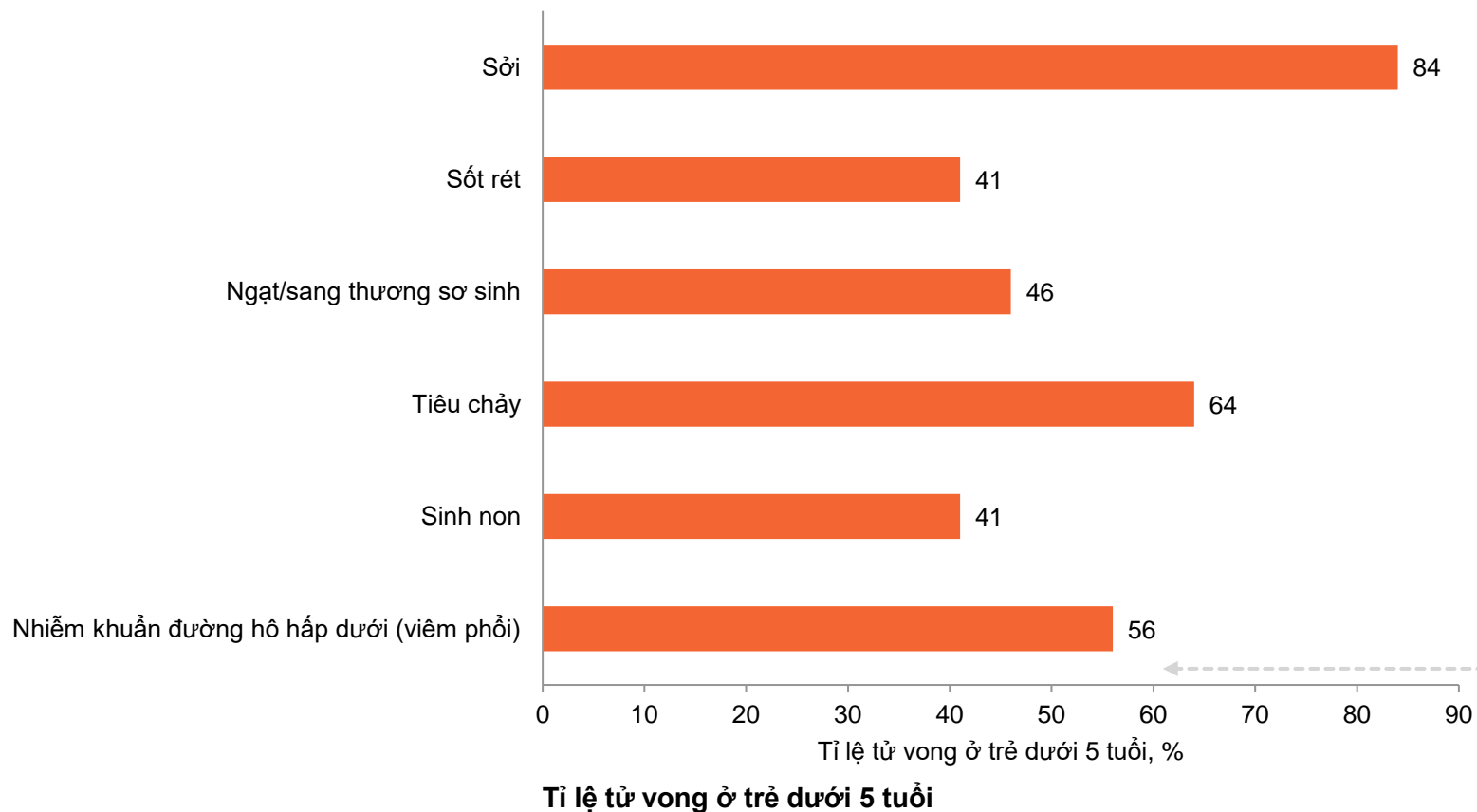
GÁNH NẶNG NHIỆM KHUẨN Ở TRẺ EM ?

Các yếu tố thúc đẩy gánh nặng

- Kháng kháng sinh ↑ → Thất bại điều trị
- Ô nhiễm, khói thuốc → ↑ nhập viện
- Khó tiếp cận y tế → Trễ đến muộn
- PCV chưa phổ cập → Phế cầu lưu hành

Nguyên nhân gây tử vong ở trẻ dưới 5 tuổi, 2018

Sự giảm tỉ lệ phần trăm tử vong do nguyên nhân cụ thể của 6 nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở trẻ <5 tuổi trên thế giới, 2000–2022^{2,a}



Tỉ lệ mắc LRTI trên toàn cầu là 107,7 đợt trên 1000 trẻ < 5 tuổi^{1,b}



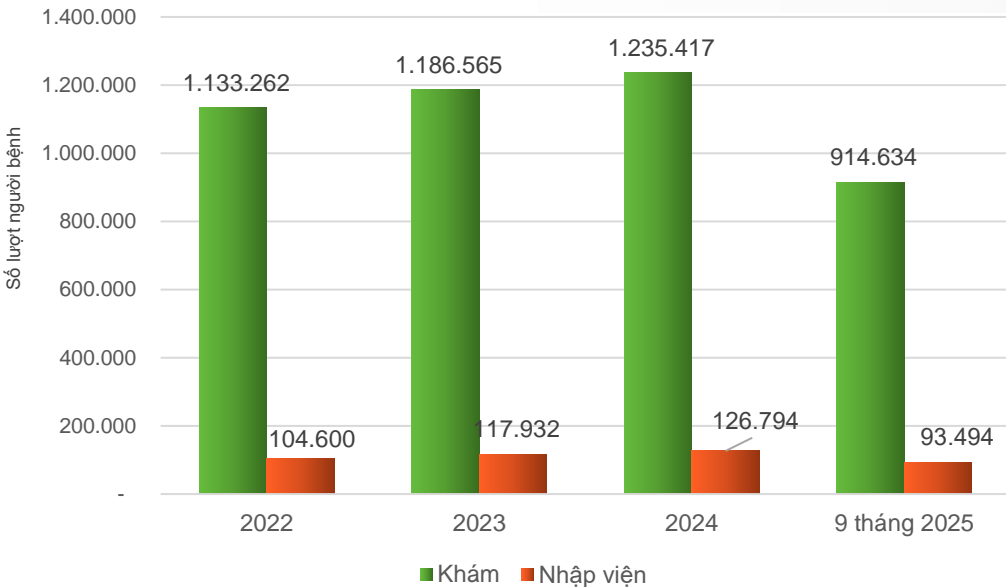
WHO ước tính rằng các nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở trẻ từ 1–59 tháng tuổi (viêm phổi, sốt rét và tiêu chảy) đã giảm trên toàn cầu kể từ năm 2000 nhưng vẫn chiếm khoảng 30% số ca tử vong ở trẻ dưới 5 tuổi từ năm 2000 đến năm 2022²



^a Ước tính sơ bộ được đưa ra vào tháng 2 năm 2024 bằng cách áp dụng các phân số nguyên nhân (Cause Fraction) từ dự án Ước tính nguyên nhân tử vong ở trẻ em và thanh thiếu niên (Child and Adolescent Causes of Death Estimation) (2023) trong những năm 2000–2021 vào ước tính của UN IGME trong những năm 2000–2022.² ; ^b Nguồn dữ liệu gốc cho tuyên bố đã đưa ra: GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Ước tính về tình trạng bệnh tật, tỉ lệ tử vong và cơ chế bệnh sinh của các bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới theo quy mô toàn cầu, khu vực và quốc gia ở 195 nước, 1990-2016: Phân tích có hệ thống cho Nghiên cứu gánh nặng bệnh tật toàn cầu năm 2016 (Global Burden of Disease Study 2016). *Lancet Infect. Dis.* 18, 1191–1210

LRTI: Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới; UN IGME: Nhóm liên ngành của Liên hợp quốc về Đánh giá tỉ lệ tử vong ở trẻ em; WHO: Tổ chức Y tế Thế giới.
1. Torres A, et al. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):25; 2. UNICEF, WHO, World Bank Group, and UN. Levels & Trends in Child Mortality. Report 2023. <https://data.unicef.org/wp-content/uploads/2024/04/UN-IGME-2023-Child-Mortality-Report.pdf>. Published August 7, 2024. Accessed March 11, 2025.

GÁNH NẶNG NHIỄM KHUẨN Ở TRẺ EM



Số lượt người bệnh khám và nhập viện nội trú trong giai đoạn 2022 - nay

Tỷ lệ chỉ định nhập viện*:

- 9,2% năm 2022
- 9,9 % năm 2023
- **10,3 % năm 2024**

*trên tổng số lượt khám

Dữ liệu bệnh viện Nhi Trung Ương 2020 -2024

Tỷ lệ % các nhóm bệnh có số ca nhập viện nội trú cao nhất từ 2020 - 2024

Nhóm bệnh	2023	2022	2021	2020
Bệnh hệ hô hấp	38,03	31,53	23,48	31,35
Dị tật bẩm sinh, bất thường nhiễm sắc thể	10,13	12,70	11,76	10,59
Bệnh nhiễm trùng và kí sinh trùng	9,05	11,03	10,14	12,48
Bệnh hệ tiêu hóa	7,81	10,63	8,37	7,19
U tân sinh	7,45	8,29	10,13	7,28
Bệnh máu và cơ quan tạo máu	5,04	5,35	5,92	4,94

GÁNH NẶNG NHIỄM KHUẨN Ở TRẺ EM

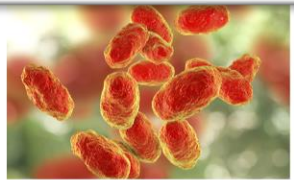
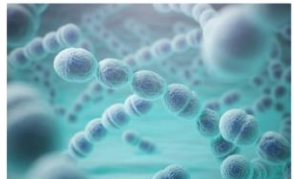
Nhóm bệnh khám nhiều nhất

	< 1 tuổi	1-5 tuổi	6-16 tuổi
1	Hô hấp	Hô hấp	Hô hấp
2	Dị tật bẩm sinh	Bệnh hệ tiêu hóa	Bệnh hệ tiêu hóa
3	Bệnh nhiễm trùng và kí sinh trùng	Bệnh nhiễm trùng và kí sinh trùng	Bệnh nội tiết
4	Bệnh hệ tiêu hóa	Dị tật bẩm sinh	Rối loạn tâm thần và hành vi
5	Một số bệnh xuất phát trong thời kỳ chu sinh	Rối loạn tâm thần và hành vi	Hệ tiết niệu

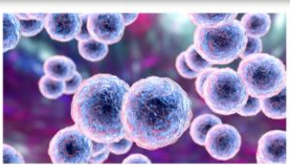
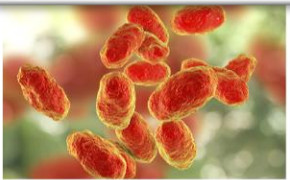
Nhóm bệnh có số nhập viện nội trú nhiều nhất

	< 1 tuổi	1-5 tuổi	6-16 tuổi
1	Hô hấp	Hô hấp	Hô hấp
2	Dị tật bẩm sinh	Bệnh nhiễm trùng và kí sinh trùng	Bệnh nhiễm trùng và kí sinh trùng
3	Bệnh nhiễm trùng và kí sinh trùng	Dị tật bẩm sinh	Bệnh hệ tiêu hóa
4	Một số bệnh xuất phát trong thời kỳ chu sinh	Bệnh hệ tiêu hóa	Dị tật bẩm sinh
5	Bệnh hệ tiêu hóa	U tân sinh	U tân sinh

GÁNH NẶNG NHIỄM KHUẨN Ở TRẺ EM



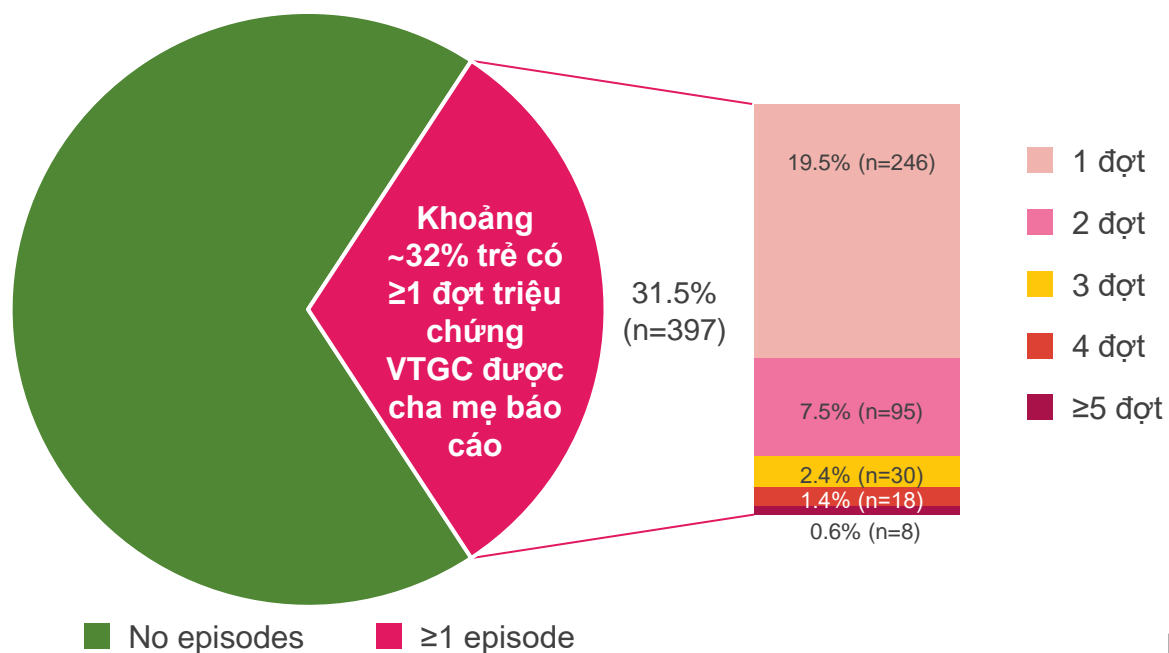
- “Với viêm tai giữa cấp ở trẻ nhỏ – một trong các dạng NKHH-CD phổ biến - nghiên cứu tại Bệnh viện Nhi Trung ương (2021–2023) cho thấy **non-typeable *Haemophilus influenzae* (NTHi)** chiếm ưu thế, kế đến là ***S. pneumoniae***.
- Điều đáng chú ý là cả hai loại vi khuẩn này đều có mức kháng kháng sinh khá cao, đặc biệt với macrolide và cephalosporin thế hệ 2.”¹



- “Các vi khuẩn chính gây viêm phổi cộng đồng ở trẻ em tại miền Bắc Việt Nam là ***H. influenzae*, *S. pneumoniae* và *M. catarrhalis***.
- Phần lớn các chủng này có **tỷ lệ kháng cao với nhóm beta-lactam thông thường và macrolide** - nhóm kháng sinh được kê đơn phổ biến hiện nay. Gần như tất cả các chủng đều đa kháng, đặc biệt là *H. influenzae*.
- **Do đó, cần đánh giá lại khuyến cáo sử dụng kháng sinh theo kinh nghiệm tại cộng đồng.**”²

GÁNH NẶNG VIÊM TAI GIỮA CẤP Ở TRẺ EM BỊ ĐÁNH GIÁ THẤP HƠN THỰC TẾ

Dữ liệu của năm đầu đời từ nghiên cứu thuần tập tiến cứu WHISTLER Dutch (n=1260)



Chỉ 50% số đợt triệu chứng được khám bởi BS*

Tỷ lệ mắc VTGC có thể bị đánh giá thấp do cha mẹ không thăm khám bác sĩ mỗi khi con họ xuất hiện các triệu chứng VTGC

VTGC: viêm tai giữa cấp

*Một đợt triệu chứng VTGC do phụ huynh báo cáo được định nghĩa là nhật ký ghi nhận các cơn sốt (nhiệt độ >38°C) kết hợp với đau tai và/hoặc chảy dịch tai. Bác sĩ đã tư vấn ở 326 trên 642 đợt

Fortanier AC, et al. *PLoS One* 2015;10:e0121572.

Gánh nặng viêm phổi ở trẻ em Việt Nam

Tỷ lệ mắc bệnh VP

- 2014: Trẻ < 5 tuổi có từ 5-8 lần nhiễm trùng hô hấp cấp mỗi năm
35-50% trẻ nhập viện do viêm phổi¹
Mỗi năm có 4000 trẻ < 5 tuổi tử vong do viêm phổi¹
- 2024 : BV NĐ1 số ca nhập viện viêm phổi⁵
8.716 ca tính từ tháng 1 -10 / 2024

Tác nhân gây bệnh VP cộng đồng

- 2020 trẻ VPCĐ nhập viện nhiễm *S. pneumoniae* 81,2% (Quý L.M, BVNĐ1)²
- 2022 85% đồng nhiễm vi rút và vi khuẩn
S. pneumoniae, *H. influenzae* tác nhân gây bệnh hàng đầu (Khải T.Q)³
- 2023 Ở BN viêm phổi cần oxy *S. pneumoniae* 57,7%,
H. influenzae non -type b 46,2%⁴

1. Vietnam Ministry of Health: **Guide for Treatment of Community Acquired Pneumonia in Children**.no. 101/QĐ-KCB 09/1/2014

2. Tác nhân vi sinh và các yếu tố liên quan đến độ nặng của viêm phổi mắc phải trong cộng đồng ở trẻ 2 - 59 tháng tuổi –Qui LM - 2020

3. Nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị viêm phổi nặng mắc phải cộng đồng ở trẻ em tại bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ. Trần Quang Khải 2022

4. Tác nhân gây bệnh viêm phổi nặng cần hỗ trợ oxy từ 2 tháng -5 tuổi tại Bệnh viện Nhi đồng 1 2023, Ngô Chí Quang

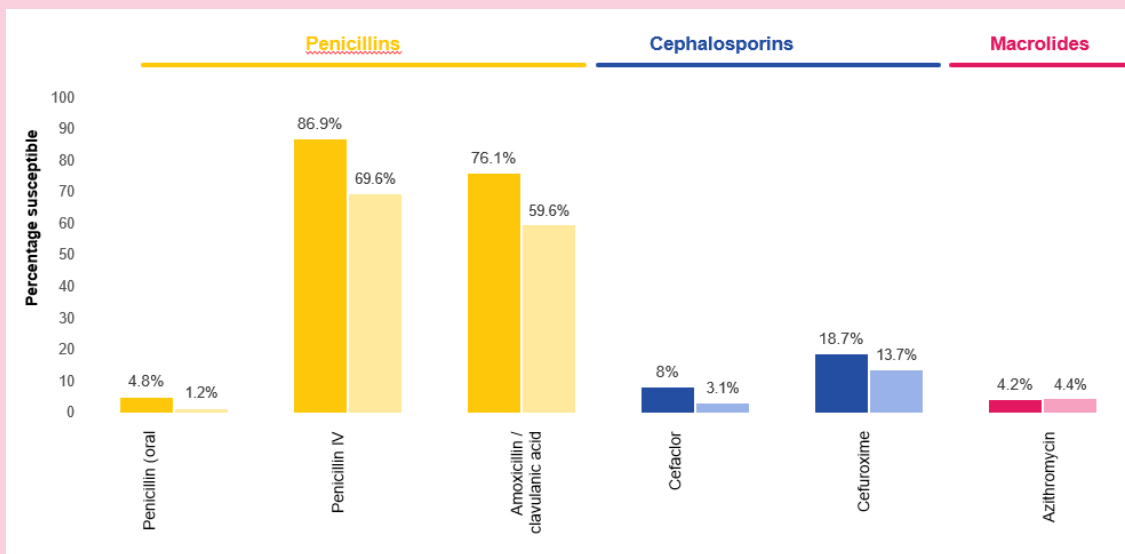
5. Dữ liệu bệnh viện Nhi Đồng 1 2024

Khuynh hướng nhạy cảm với *S. pneumoniae* và *H.influenzae* theo thời gian tại Việt Nam

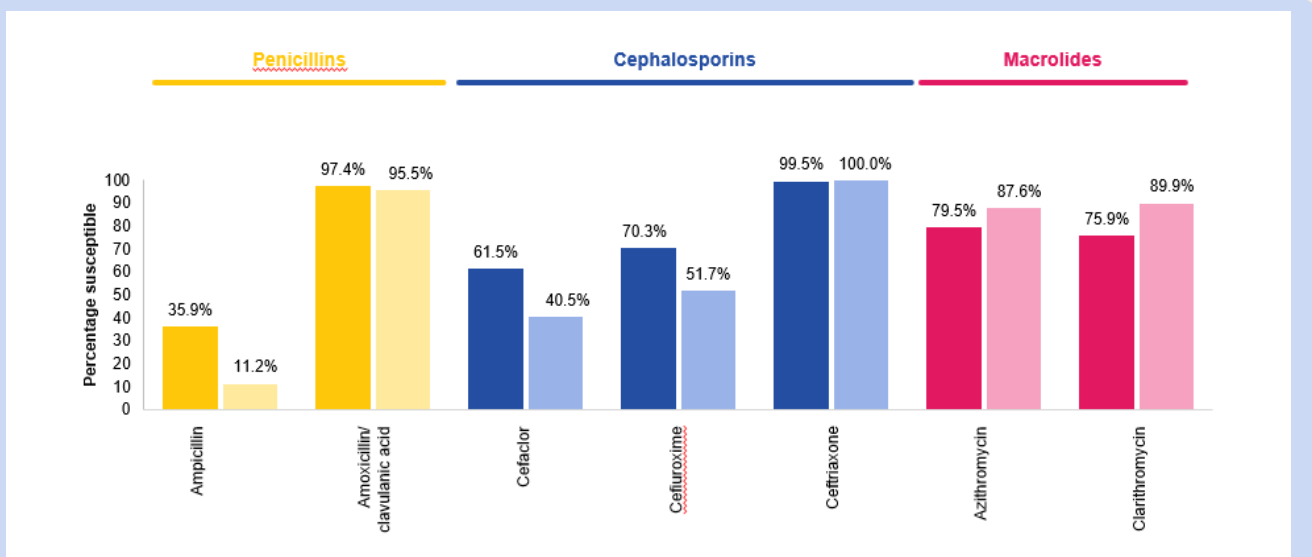


Hình ảnh chỉ mang tính chất minh họa

S. pneumoniae

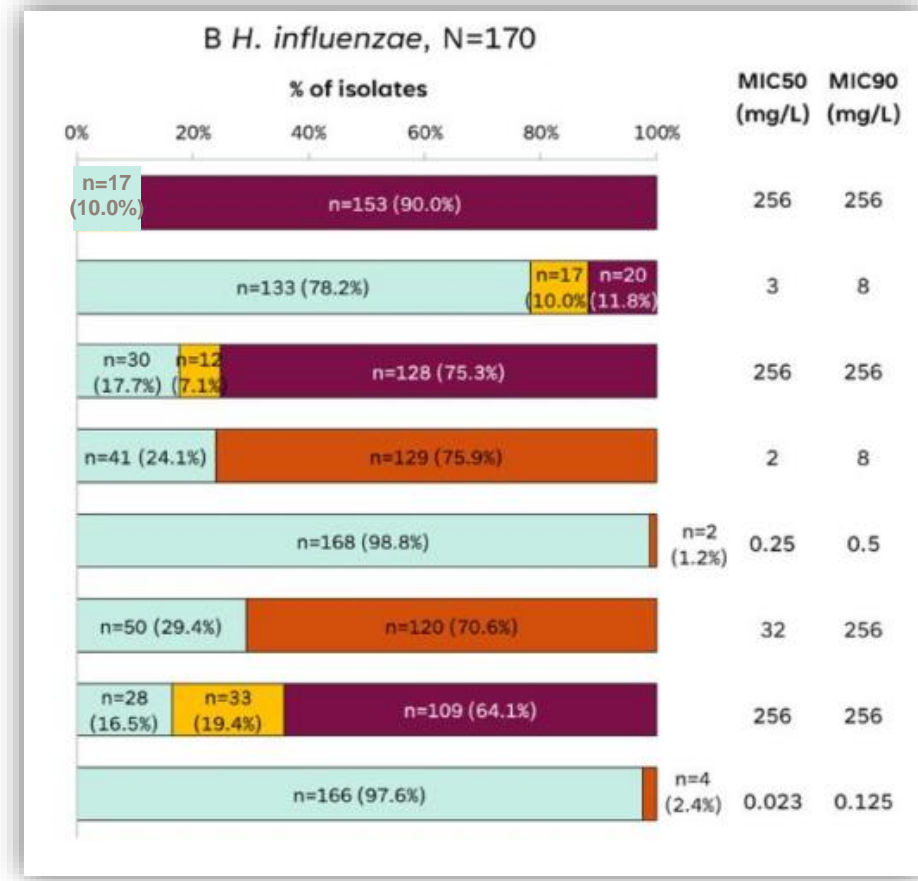
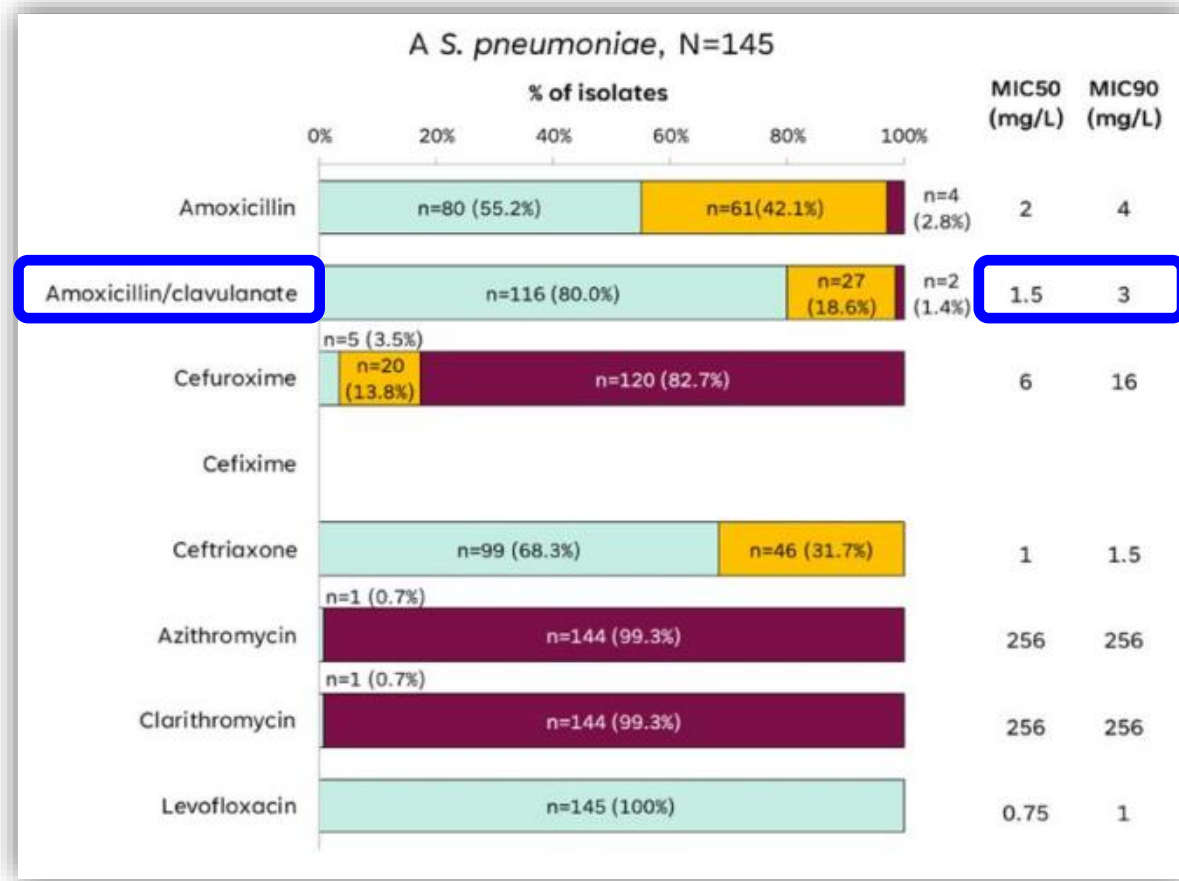


H.influenzae



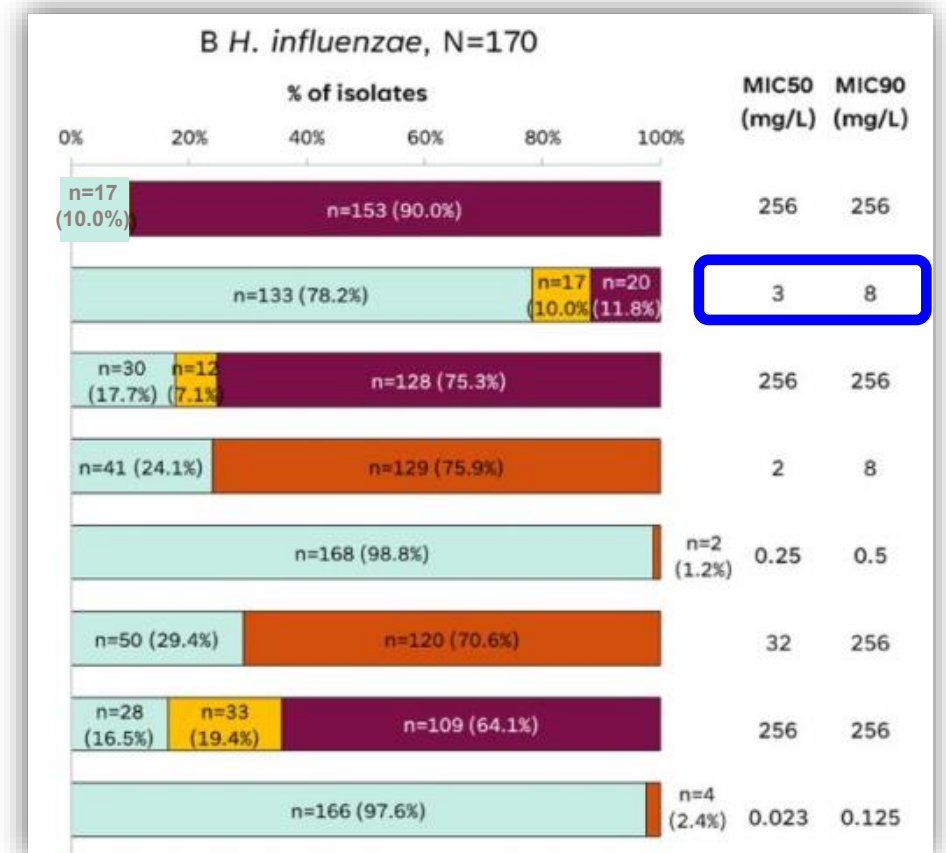
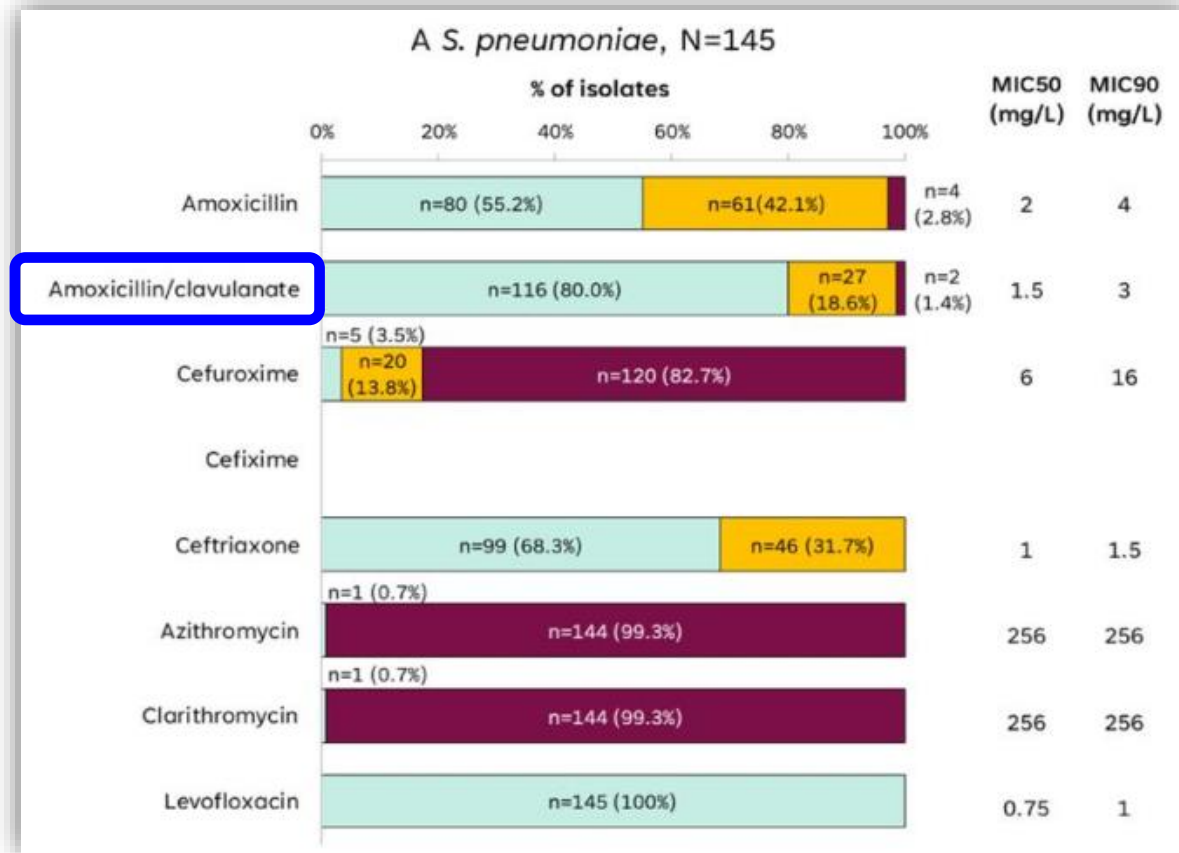
The graph has been independently created by GSK using data from the publication. Susceptibility data vary with geography and time. Always refer to recent local susceptibility data before prescribing.
 CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute; IV, intravenous; MU, million units.
 Torumkuney D, et al. *J Antimicrob Chemother* 2022; 77 Suppl 1: i26-i34

Đặc điểm dịch tễ kháng thuốc tại Việt Nam: *S. pneumoniae* giảm nhạy cảm với beta-lactam (nghiên cứu viêm tai giữa, Bệnh viện Nhi Trung ương 2023)



■ Susceptible/sensitive
 ■ Intermediate
 ■ Not susceptible
 ■ Resistant

Đặc điểm dịch tễ kháng thuốc tại Việt Nam: *H. influenzae* giảm nhạy cảm với beta-lactam (nghiên cứu viêm tai giữa, Bệnh viện Nhi Trung ương 2023)



■ Susceptible/sensitive
 ■ Intermediate
 ■ Not susceptible
 ■ Resistant

Interpretative Categories and MIC Breakpoint (µg/mL)

Susceptible	Intermediate	Resistant
≤4/2	...	≥8/4
≤2/1 ^a	4/2	≥8/4

Kê toa kháng sinh hợp lý

AMR & kê đơn: vì sao gánh nặng tăng?

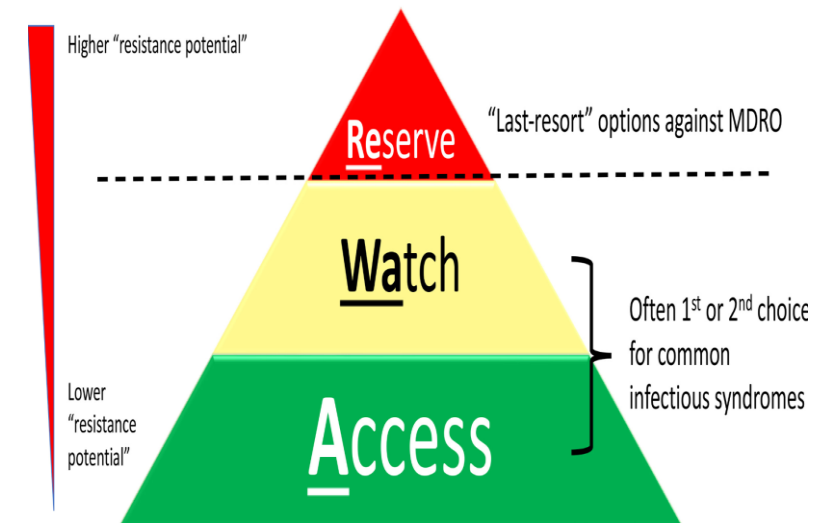
- Tỷ lệ kê đơn kháng sinh ngoại trú cho nhiễm khuẩn hô hấp cấp còn cao (WHO AWaRe: nhóm Watch dùng đáng kể)¹.
- AMR gia tăng ở tác nhân gây nhiễm khuẩn hô hấp cộng đồng, ảnh hưởng hiệu quả điều trị và chi phí¹.

1. Nguyen NV et al., 2022/2023 (Lancet Reg Health West Pac) – kê đơn ARI theo AWaRe; Dao DT et al., 2024 (BMC Infect Dis) – mô hình cân nguyên & AMR ở AE-COPD.



AWaRe: Antibiotics are categorized into three groups

Essential Access, Watch and Reserve antibiotics need to be equally accessible and affordable for those who need them



2. World Health Organization. 22nd WHO Essential Medicines List, 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>. Last accessed 27 July 2022

Phân loại để sử dụng kháng sinh hợp lý trong NKHH cộng đồng: tiếp cận AWARE

Ví dụ lựa chọn kháng sinh

Antibiotic	Indications
A Amoxicillin	
A Amoxicillin + clavulanic acid	
Amoxicillin + clavulanic acid ACCESS group	First choice Bacterial pneumonia (Community-acquired pneumonia - severe) [children] Peritonitis (mild-moderate) Peritoneal abscess (mild-moderate) Other specified pneumonia (Hospital-acquired pneumonia) Neutropenia (low-risk) Infectious cystitis Acute sinusitis Bacterial cellulitis, erysipelas or lymphangitis Chronic obstructive pulmonary disease with acute exacerbation Second choice



Groups

Antibiotic resistance

List of antibiotics

WHO Antibiotic Categorization



- Provides recommendations for 21 common infectious diseases
- Classifies antibiotics into three groups based on the potential to induce and propagate resistance
- Identifies antibiotics that are priorities for monitoring and surveillance of use





Groups

Antibiotic resistance

List of antibiotics

Search by name/indication



A Amikacin



A Amoxicillin



A Amoxicillin + clavulanic acid



A Ampicillin



A Ampicillin + sulbactam



W Arbekacin



W Aspoxicillin





WHO



Antibiotic Categorization

To address these issues, WHO developed a framework based on three different categories – Access, WAtch and Reserve – which all together forms the AWaRe categorization of antibiotics.

ACCESS GROUP

- first or second choice antibiotics
- offer the best therapeutic value, while minimizing the potential for resistance

WATCH GROUP

- first or second choice antibiotics
- only indicated for specific, limited number of infective syndromes
- more prone to be a target of antibiotic resistance and thus

RESERVE GROUP

- “last resort”
- highly selected patients (life-threatening infections due to multi-drug resistant bacteria)
- closely monitored and prioritized

Sử dụng kháng sinh hợp lý trong NKHH cộng đồng: tiếp cận AWARE

CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media

TABLE 5 Recommended Antibiotics for (Initial or Delayed) Treatment and for Patients Who Have Failed Initial Antibiotic Treatment

Initial Immediate or Delayed Antibiotic Treatment		Antibiotic Treatment After 48–72 h of Failure of Initial Antibiotic Treatment (High dose)	Alternative Treatment
Recommended First-line Treatment	Alternative Treatment (if Penicillin Allergy)	Recommended First-line Treatment	Alternative Treatment
Amoxicillin (80–90 mg/kg per day in 2 divided doses)	Cefdinir (14 mg/kg per day in 1 or 2 doses) (High dose)	Amoxicillin-clavulanate ^a (90 mg/kg per day of amoxicillin, with 6.4 mg/kg per day of clavulanate in 2 divided doses)	Ceftriaxone, 3 d Clindamycin (30–40 mg/kg per day in 3 divided doses), with or without third-generation cephalosporin
or	Cefuroxime (30 mg/kg per day in 2 divided doses)	or	Failure of second antibiotic
Amoxicillin-clavulanate ^a (90 mg/kg per day of amoxicillin, with 6.4 mg/kg per day of clavulanate [amoxicillin to clavulanate ratio, 14:1] in 2 divided doses)	Cefpodoxime (10 mg/kg per day in 2 divided doses)	Ceftriaxone (50 mg IM or IV for 3 d)	Clindamycin (30–40 mg/kg per day in 3 divided doses) plus third-generation cephalosporin
	Ceftriaxone (50 mg IM or IV per day for 1 or 3 d)		Tympanocentesis ^b Consult specialist ^b

IM, intramuscular; IV, intravenous.

^a May be considered in patients who have received amoxicillin in the previous 30 d or who have the otitis-conjunctivitis syndrome.

^b Perform tympanocentesis/drainage if skilled in the procedure, or seek a consultation from an otolaryngologist for tympanocentesis/drainage. If the tympanocentesis reveals multidrug-resistant bacteria, seek an infectious disease specialist consultation.

^c Cefdinir, cefuroxime, cefpodoxime, and ceftriaxone are highly unlikely to be associated with cross-reactivity with penicillin allergy on the basis of their distinct chemical structures. See text for more information.

Sử dụng kháng sinh hợp lý trong NKHH cộng đồng: tiếp cận AWARE

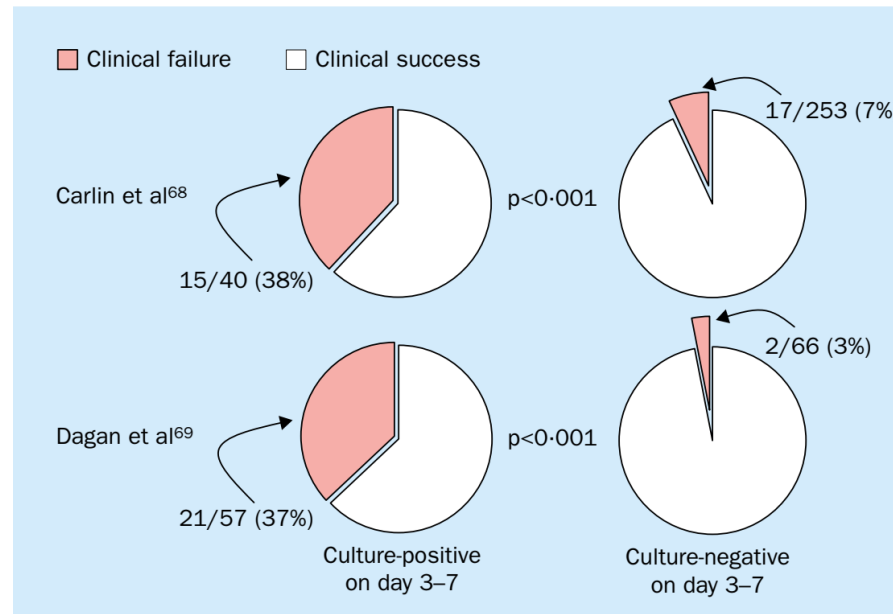
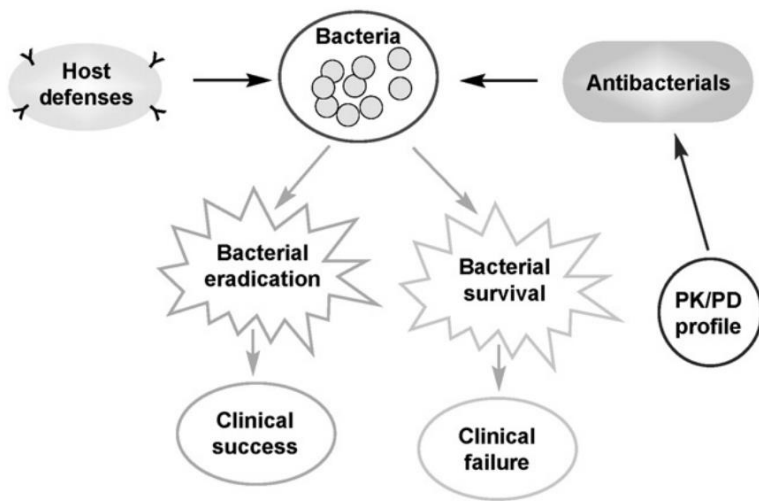
Kháng sinh điều trị viêm tai giữa cấp: kháng sinh Access được ưu tiên lựa chọn



4.2.3.1. Kháng sinh lựa chọn ban đầu

- Amoxicillin 90 mg/kg/ngày, uống chia 2 lần, tối đa 3 g/ngày nếu:
 - + Trẻ chưa dùng kháng sinh nhóm beta-lactam trong vòng 30 ngày
 - + Không viêm kết mạc mủ phổi hợp
- Amoxicillin - clavulanic nếu
 - + Trẻ đã dùng amoxicillin trong vòng 30 ngày hoặc không đáp ứng với amoxicillin.
 - + Trẻ có viêm kết mạc mủ phổi hợp hoặc viêm tai giữa cấp tái phát
 - + Liều: amoxicillin 90 mg/kg/ngày và acid clavulanic 6,4 mg/kg/ngày, uống chia 2 lần (tối đa 3 g moxicillin/ngày). Nếu trẻ > 16 tuổi: 1-2 g amoxicillin và 62.5-125 mg acid clavulanic mỗi 12 giờ.

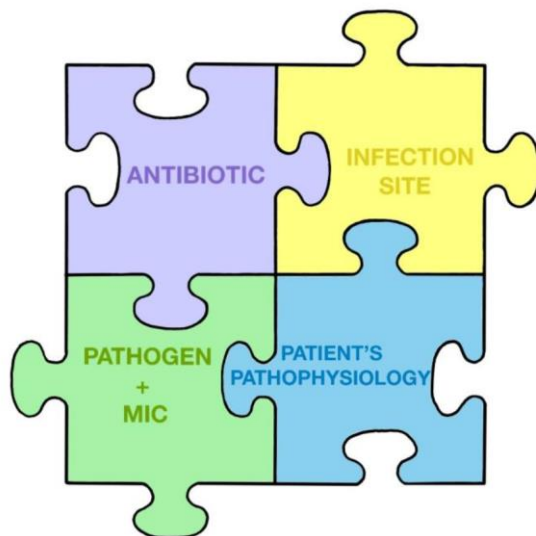
Mục tiêu của điều trị nhiễm trùng hô hấp cộng đồng: sạch khuẩn (thành công vi sinh) để đảm bảo hiệu quả lâm sàng



The ultimate test of the efficacy of antibiotic therapy (in acute otitis media) is its ability to eradicate the organism from the site of infection.

Virgil M. Howie and John H. Ploussard

"HIT HARD
& HIT FAST ?"



Paul Ehrlich:

'Frapper fort et frapper vite' (Hit hard and early) –

Address to the 17th International Congress of Medicine, 1913

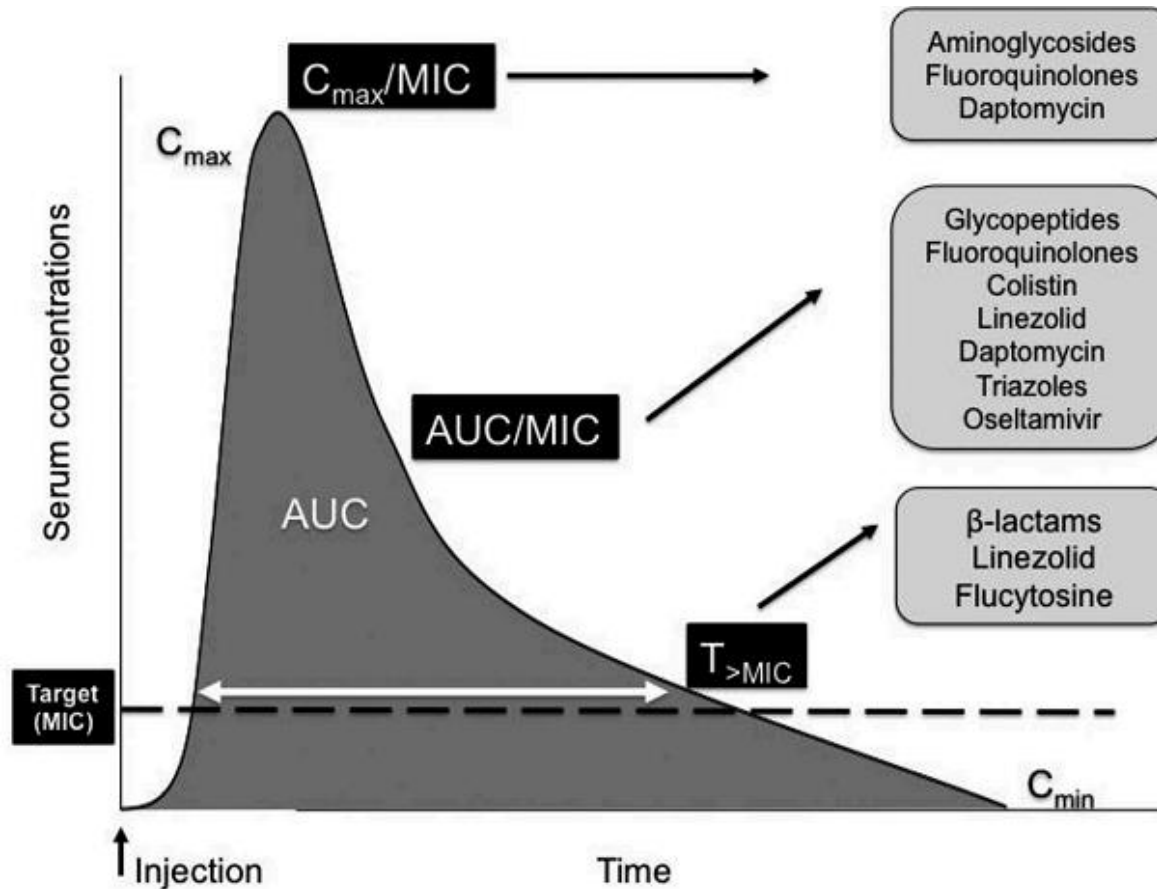
Ehrlich P, Lancet 1913; 2:445–51.

**Lựa chọn kháng sinh hợp lý:
phổ tác dụng, vị trí nhiễm khuẩn**

**Chế độ liều kháng sinh hợp lý
theo Dược động học/Dược lực học (PK/PD)**

Phối hợp kháng sinh hợp lý

TỐI ƯU HÓA SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰA TRÊN PK/PD



Tối ưu liều dùng để đạt C_{max} cao

Tối ưu liều và tổng liều kháng sinh trong ngày

Tối ưu thời gian thuốc ở dạng tự do trên nồng độ ức chế tối thiểu (MIC)

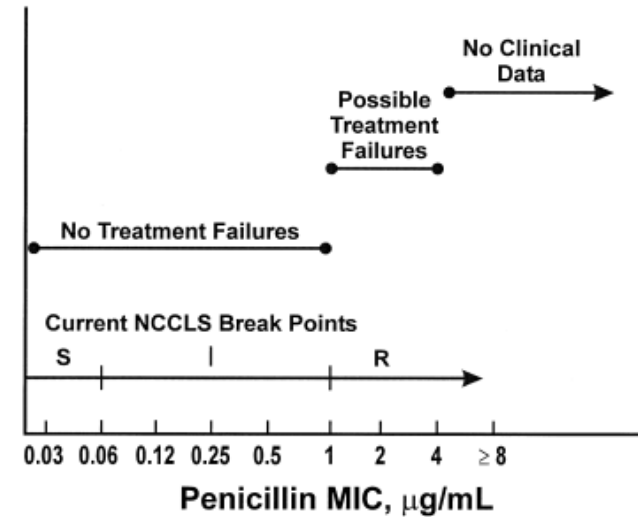
Jager NG et al. Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2016; 9: 961-979

Kháng sinh lựa chọn ưu tiên: tối ưu liệu tránh thất bại điều trị và giảm thiểu kháng thuốc dựa trên PK/PD (SOAR 2018)

S. pneumoniae (n = 161)

Antibiotic	MIC (mg/L)				CLSI susceptibility		
	50%	90%	min	max	%S	%I	%R
Amoxicillin	2	8	0.03	16	60.3	11.8	28.0
Amoxicillin/ clavulanic acid	2	8	≤0.015	16	59.6	12.4	28.0
Penicillin (2.4 g 2 MU × 4–6 IV)	2	4	≤0.03	8	69.6	25.4	5.0
Penicillin (oral)	2	4	≤0.03	8	1.2	23.6	75.2
Cefaclor	>32	>32	0.25	>32	3.1	3.7	93.2
Cefdinir	8	16	0.06	>16	9.3	5.6	85.1
Cefditoren	1	2	≤0.015	8	-	-	-
Cefixime	16	64	0.25	>64	-	-	-
Cefpodoxime	8	>16	<0.015	>16	5.6	1.2	93.2
Ceftriaxone	1	4	0.03	8	62.1	27.3	10.6
Ceruroxime	4	16	0.03	>16	13.7	12.4	73.9
Azithromycin	>32	>32	≤0.03	>32	4.4	1.9	93.8
Clarithromycin	>16	>16	≤0.015	>16	2.5	1.2	96.3
Erythromycin	>16	>16	≤0.015	>16	1.9	2.5	95.7
Levofloxacin	1	2	0.5	64	90.1	1.9	8.1
Moxifloxacin	0.12	0.25	0.06	16	93.2	4.4	2.5
Trimethoprim/ sulfamethoxazole	4	16	0.12	>32	13.0	8.7	78.3

Tối ưu liệu để đảm bảo hiệu quả điều trị



Chủng	MIC
1	0.25
2	0.5
3	1
4	1
5	2
6	2
7	4
8	4
9	8
10	16

MIC50

MIC50 nồng độ ức chế 50% chủng vi khuẩn
 MIC50= 2 nghĩa là giá trị MIC mà 50% chủng vi khuẩn có MIC ≤ 2 mg/L

50% vị trí nằm giữa chủng 5–6
 → MIC50 = 2

%S

%S = tỷ lệ chủng có MIC ≤ breakpoint S của CLSI (breakpoint *S.pneumonia* theo CLSI là 2 mg/L)

Các chủng ≤2:
 1–6 → 6/10
 → %S=60%

TUÂN THỦ NGUYÊN TẮC KÊ ĐƠN KHÁNG SINH HỢP LÝ

Nguyên tắc kê đơn kháng sinh hợp lý:

ĐIỀU TRỊ	Chỉ khi có nhiễm khuẩn ¹
TỐI ƯU HÓA	Chẩn đoán/đánh giá mức độ nặng ¹
TỐI ĐA HÓA	Diệt sạch các tác nhân vi khuẩn ¹
NHẬN DIỆN	Tỷ lệ đề kháng tại địa phương ¹
SỬ DỤNG	Dược động học/dược lực học – để lựa chọn loại thuốc và liều lượng hiệu quả nhất ²
TOÀN DIỆN	Cân nhắc tình hình đề kháng tại địa phương, tính đến hiệu quả và tối đa hóa tính hiệu quả-chi phí ¹
KÊ ĐƠN	Theo kinh nghiệm, nhưng sáng suốt ²
KHUYẾN KHÍCH	Bệnh nhân tuân thủ điều trị ¹



Hình ảnh chỉ mang tính chất minh họa