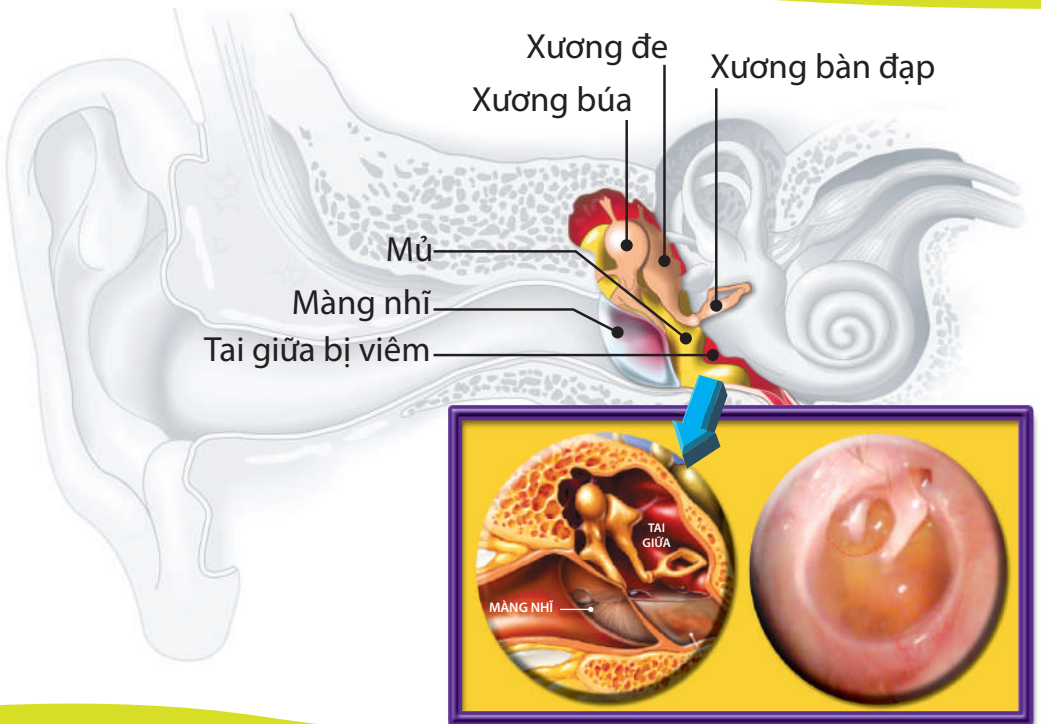


HƯỚNG DẪN THỰC HÀNH LÂM SÀNG CHẨN ĐOÁN, ĐIỀU TRỊ VÀ DỰ PHÒNG VIÊM TAI GIỮA CẤP Ở TRẺ EM



Tài liệu dành cho nhân viên y tế - 2024

Nội dung được xây dựng độc lập bởi
Hội Nhi khoa Việt Nam và các chuyên gia y tế

- SÁCH KHÔNG BÁN -

BAN BIÊN TẬP

CHỦ BIÊN

PGS.TS.BS Trần Minh Điền

PGS.TS.BS Phạm Tuấn Cảnh

BAN BIÊN SOẠN

TS.BS Phí Thị Quỳnh Anh

ThS.BS Đỗ Hồng Điệp

TS.BS Đỗ Thiện Hải

TS.BS Lê Thị Hồng Hạnh

PGS.TS.DS Vũ Đình Hòa

TS.BS Nguyễn Hoàng Huy

TS.BS Hoàng Thị Bích Ngọc

PGS.TS.BS Phùng Nguyễn Thế Nguyên

TS.BS Phan Hữu Phúc

PGS.TS.BS Trần Thanh Tú

TS.BS Lê Anh Tuấn

PGS.TS.BS Nguyễn Tuyết Xương

THƯ KÝ

ThS.BS Đỗ Hồng Điệp

ThS.CN Bạch Thu Phương

MỤC LỤC

| | |
|---|----|
| Tóm tắt | 1 |
| 1. Mở đầu..... | 1 |
| 2. Định nghĩa các thuật ngữ và phân loại | 2 |
| 3. Tóm tắt các khuyến nghị..... | 2 |
| Chương 1. Chẩn đoán viêm tai giữa cấp | 6 |
| 1. Chẩn đoán xác định..... | 6 |
| 2. Chẩn đoán mức độ | 8 |
| 3. Chẩn đoán phân biệt | 9 |
| Chương 2. Điều trị viêm tai giữa cấp trẻ em | 10 |
| 1. Giảm đau..... | 10 |
| 2. Chiến lược điều trị | 11 |
| 3. Lựa chọn kháng sinh..... | 13 |
| 4. Chỉ định chích màng nhĩ, đặt ống thông khí màng nhĩ..... | 20 |
| Chương 3. Dự phòng viêm tai giữa cấp trẻ em | 22 |
| 1. Hạn chế các yếu tố nguy cơ trong dự phòng mắc viêm tai giữa cấp | 22 |
| 2. Vai trò của vắc-xin phòng ngừa các chủng vi khuẩn thường gặp gây viêm tai giữa cấp..... | 23 |
| Tài liệu tham khảo | 25 |

TÓM TẮT

Hội Nhi khoa Việt Nam ban hành “Hướng dẫn thực hành lâm sàng chẩn đoán, điều trị, dự phòng viêm tai giữa cấp trẻ em (năm 2024)” nhằm đưa ra các khuyến nghị phù hợp về chẩn đoán, điều trị và dự phòng viêm tai giữa cấp ở trẻ em. Những khuyến nghị dựa trên bằng chứng được đưa ra với sự đồng thuận của các thành viên ban soạn thảo, có tính đến các đặc điểm độ nhạy cảm kháng sinh của vi khuẩn gây viêm tai giữa cấp (VTGC) ở Việt Nam, cũng như những tiến bộ toàn cầu về vắc-xin.

Phương pháp: Thực hiện phương pháp tìm kiếm tài liệu có hệ thống được thiết kế để thu thập các tài liệu có liên quan đến các mục tiêu nghiên cứu, bao gồm các thử nghiệm lâm sàng, tổng quan hệ thống, các hướng dẫn lâm sàng của các quốc gia như Mỹ, Châu Âu và Nhật Bản. Nguồn tài liệu tìm kiếm từ các cơ sở dữ liệu khoa học lớn và có uy tín như PubMed/Medline, Scopus, ScienceDirect, Embase.

Kết quả: Hướng dẫn lâm sàng gồm 14 khuyến nghị về chẩn đoán, điều trị và dự phòng VTGC trẻ em.

Kết luận: Chẩn đoán chính xác, phân loại mức độ viêm tai giữa cấp để quyết định lựa chọn chiến lược điều trị hiệu quả, sử dụng kháng sinh phù hợp. Khuyến nghị các biện pháp dự phòng nhằm giảm nguy cơ mắc VTGC trẻ em.

1. Mở đầu

Viêm tai giữa cấp (VTGC) là bệnh lý nhiễm khuẩn thường gặp và là một trong những nguyên nhân hàng đầu phải kê đơn kháng sinh ở trẻ dưới 5 tuổi [11, 19, 27]. Căn nguyên vi khuẩn gây VTGC thường gặp là *Streptococcus pneumoniae* (*S.pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* (*H.influenzae*), *Moraxella catarrhalis* (*M.catarrhalis*) và *Staphylococcus aureus* [4, 30]. Vi khuẩn ngày càng có xu hướng đề kháng kháng sinh nhanh hơn, nhiều hơn và đề kháng đồng thời nhiều kháng sinh ở mức độ cao gây nên tình trạng điều trị không hiệu quả và/hoặc thiếu an toàn trên lâm sàng.

Hướng dẫn lâm sàng về chẩn đoán, điều trị và dự phòng VTGC trẻ em do Hội Nhi khoa Việt Nam ban hành với mục tiêu là nâng hiệu quả điều trị, giảm nguy cơ biến chứng, di chứng do VTGC, giảm tần suất mắc bệnh VTGC cho trẻ em Việt Nam và giảm nguy cơ kháng kháng sinh của vi khuẩn gây nhiễm khuẩn cộng đồng lưu hành tại Việt Nam.

2. Định nghĩa các thuật ngữ và phân loại

| Thuật ngữ, phân loại | Định nghĩa |
|----------------------|--|
| Viêm tai giữa cấp | Khởi phát cấp tính các triệu chứng như sốt/đau tai và dấu hiệu của màng nhĩ, diễn biến trong vòng 4 tuần |
| VTGC tái phát | ≥ 3 đợt/6 tháng, hoặc ≥ 4 đợt/12 tháng và có ít nhất 1 đợt trong 6 tháng gần đây |
| VTGC dai dẳng | VTGC kéo dài trong khi đang dùng kháng sinh, hoặc VTGC xuất hiện trong vòng 1 tháng kể từ khi kết thúc điều trị kháng sinh, 2 đợt viêm tai giữa xuất hiện trong 1 tháng |
| VTG ứ dịch | Có ứ dịch ở tai giữa, nhưng không có triệu chứng/ dấu hiệu cấp tính |
| VTG mạn tính | Viêm mạn tính của niêm mạc tai giữa với màng nhĩ không còn nguyên vẹn (thủng hoặc ống thông khí) và chảy mủ tai dai dẳng trên 6 tuần |

3. Tóm tắt các khuyến nghị

Khuyến nghị 1a: Các bác sĩ lâm sàng nên chẩn đoán VTGC ở trẻ có biểu hiện khởi phát cấp tính các triệu chứng như sốt/đau tai và dấu hiệu viêm của màng nhĩ và tai giữa (xung huyết, phồng, ứ mủ hoặc chảy mủ từ tai giữa).

Khuyến nghị 1b: Không nên chẩn đoán VTGC khi không quan sát được màng nhĩ.

Khuyến nghị 2: Mức độ VTGC

VTGC mức độ nhẹ: đau tai ít, diễn biến < 48 giờ, và sốt < 39,0 °C.

VTGC mức độ nặng khi có một trong các yếu tố sau: Đau tai nhiều hoặc đau tai ≥ 48 giờ hoặc sốt ≥ 39,0 °C.

Khuyến nghị 3: Bác sĩ lâm sàng cần chẩn đoán phân biệt VTGC với VTG ứ dịch và VTG mạn tính.

Khuyến nghị 4: Trẻ VTGC nên được điều trị giảm đau bất kể có dùng kháng sinh ngay hay không, đặc biệt trong 24 giờ đầu. Điều trị giảm đau nên sử dụng paracetamol hoặc ibuprofen đường uống.

Khuyến nghị 5a: Việc lựa chọn theo dõi ban đầu hay kháng sinh ngay nên dựa trên tuổi của trẻ, mức độ nghiêm trọng của đợt viêm và viêm tai một bên hay hai bên.

Khuyến nghị 5b: Theo dõi ban đầu có thể được áp dụng cho trẻ có các đặc điểm sau: Trẻ ≥ 24 tháng bị VTGC nhẹ 1 bên và không có yếu tố bất lợi (suy giảm miễn dịch, bất thường sọ mặt, trẻ có đặt ốc tai điện tử). Tái khám đánh giá lại sau 48 -72 giờ để chỉ định sử dụng kháng sinh nếu cần thiết.

Khuyến nghị 5c: Bác sĩ lâm sàng nên điều trị kháng sinh ngay khi có 1 trong các yếu tố: Tuổi < 24 tháng, VTGC mức độ nặng, VTGC hai bên, VTGC tái phát, VTGC có chảy mủ tai hoặc có biến chứng, trẻ có yếu tố bất lợi.

Khuyến nghị 6a: Nên lựa chọn amoxicillin liều 90 mg/kg/ngày, không quá 3g/ngày, cho trẻ có các đặc điểm:

- Không dùng kháng sinh nhóm beta-lactam trong 30 ngày
- VTGC nhẹ
- Không viêm kết mạc mủ phối hợp
- Không có tiền sử VTGC tái phát
- Không dị ứng với penicillin
- Không có yếu tố nguy cơ vi khuẩn kháng thuốc

Khuyến nghị 6b: Nên dùng amoxicillin-clavulanic acid (liều amoxicillin 90mg/kg/ngày, không quá 3g/ ngày), cho trẻ có một trong các đặc điểm sau:

- Đã dùng kháng sinh trong vòng 30 ngày
- VTGC nặng, VTGC có chảy mủ tai
- Viêm kết mạc mủ
- VTGC tái phát

- Có nguy cơ nhiễm vi khuẩn kháng thuốc cao (đi nhà trẻ, sống ở khu vực có tỷ lệ tiêm vắc-xin phế cầu cao)

Khuyến nghị 7a: Trường hợp dị ứng penicillin: phản ứng quá mẫn muộn mức độ nhẹ, khi chưa có xét nghiệm lấy da, cephalosporin sau được khuyến dùng:

- Cefdinir 14 mg/kg/ngày chia 1-2 liều (tối đa 600 mg/ngày)
- Cefditoren pivoxil 18 mg/ kg/ ngày chia 2 liều (tối đa 600 mg/ ngày)
- Cefpodoxime 10 mg/kg/ngày chia 2 liều (tối đa 400 mg/ngày)
- Cefuroxime axetil 30 mg/kg/ngày chia 2 liều (tối đa 1 g/ngày)
- Ceftriaxone 50 mg/kg/ngày, 1 lần/ngày (tối đa 1 g/ngày), trong 3 ngày.

Khuyến nghị 7b: Trường hợp dị ứng penicillin: phản ứng quá mẫn nhanh hoặc phản ứng muộn mức độ nặng, các kháng sinh sau được khuyến dùng

- Azithromycin 10 mg/kg/ngày 1 liều (tối đa 500 mg/ngày), trong 5 ngày
- Clarithromycin 15 mg/kg/ngày chia 2 liều (tối đa 1 g/ngày)
- Clindamycin 20 - 30 mg/kg/ngày chia 3 liều (tối đa 1.8 g/ngày)
- Trimethoprim-sulfamethoxazole (8 mg/kg TMP- 40 mg/kg/ngày SMX), chia 2 lần.

Khuyến nghị 8: Thời gian điều trị bằng amoxicillin hoặc amoxicillin-axit clavulanic, các cephalosporin đường uống nên là 10 ngày ở trẻ dưới 2 tuổi hoặc trẻ VTGC nặng, chảy mủ tai, VTGC tái phát. Thời gian có thể giảm xuống còn 5 - 7 ngày ở trẻ ≥ 2 tuổi có VTGC nhẹ, không chảy mủ tai, không VTGC tái phát.

Khuyến nghị 9: Trường hợp thất bại điều trị với kháng sinh thứ nhất:

Nếu điều trị ban đầu là amoxicillin, thì điều trị bậc hai nên là amoxicillin-clavulanic acid. Nếu thất bại với amoxicillin-clavulanic acid thì điều trị tiếp theo nên là ceftriaxone 50 mg/kg/ngày tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 1 lần/ngày (tối đa 1 g/ngày), trong 3 ngày.

Khuyến nghị 10: Quinolone nên chỉ được sử dụng như là lựa chọn cuối cùng để điều trị VTGC thất bại. Trong các trường hợp này, cần chích màng nhĩ lấy dịch tai giữa để nuôi cấy vi khuẩn làm kháng sinh đồ.

Khuyến nghị 11a: Nên tránh sử dụng thuốc co mạch mũi, kháng histamin và steroid toàn thân và tại chỗ.

Khuyến nghị 11b: Thuốc kháng sinh nhỏ tai, có hoặc không kết hợp steroid, không được khuyến cáo ngoại trừ VTGC có chảy mủ tai tự phát hoặc đặt ống thông khí màng nhĩ. Không dùng các chế phẩm có hoạt chất gây độc tai trong.

Khuyến nghị 12a: Nên xem xét chỉ định chích rạch màng nhĩ trong các trường hợp sau:

- VTGC có biến chứng.
- VTGC dai dẳng thất bại với điều trị.
- VTGC điều trị thất bại sau vài lần thay đổi kháng sinh.

Khuyến nghị 12b: Chỉ định đặt ống thông khí trong các trường hợp sau:

- VTGC biến chứng (viêm xương chũm, liệt mặt hoặc biến chứng nội sọ).
- VTGC dai dẳng không đáp ứng với điều trị kháng sinh.
- VTGC tái phát có ứ dịch ở thời điểm đánh giá.
- VTGC ở trẻ tiền sử dị ứng penicillin, không đáp ứng với điều trị kháng sinh, không sử dụng được kháng sinh phù hợp.

Khuyến nghị 13: Các biện pháp dự phòng mắc VTGC:

- Nuôi con bằng sữa mẹ hoàn toàn trong ít nhất 6 tháng
- Khuyến khích rửa tay thường xuyên
- Khuyến cáo tiêm vắc-xin cúm hàng năm cho tất cả trẻ em
- Trẻ tránh tiếp xúc khói thuốc lá.
- Hạn chế tiếp xúc với các chất gây ô nhiễm trong nhà và bên ngoài.

Khuyến nghị 14: Nên tiêm vắc-xin phòng phế cầu và *H.influenzae* không định típ (NTHi) cho tất cả trẻ em.

CHƯƠNG 1.

CHẨN ĐOÁN VIÊM TAI GIỮA CẤP

1. Chẩn đoán xác định

Triệu chứng cơ năng

Viêm tai giữa cấp là nhiễm trùng tai giữa, với các triệu chứng và dấu hiệu khởi phát cấp tính, thường bao gồm đau tai, sốt và chảy dịch tai.

Đau tai là dấu hiệu có giá trị dự đoán cao nhất để chẩn đoán VTGC, nhưng chỉ xuất hiện trong 50 - 60% các trường hợp [9, 36]. Ở trẻ nhỏ chưa biết nói thì dấu hiệu gợi ý đau tai là trẻ kéo, giật tai, chà xát vào tai, tuy nhiên dấu hiệu này cũng không đặc hiệu vì chỉ 10% trẻ kéo tai thực sự có VTGC [36]. Nghiên cứu thuần tập của Liese và cộng sự [13] theo dõi 5764 trẻ dưới 6 tuổi trong vòng 1 năm, quan sát tiến cứu 1419 đợt VTGC, đau tai là triệu chứng phổ biến nhất với 68,3% trường hợp.

Các triệu chứng không đặc hiệu khác có thể có: trẻ khó chịu, kêu đau đầu, xáo trộn giấc ngủ hoặc ngủ không yên, bú kém, biếng ăn, nôn hoặc tiêu chảy. McCormick và cộng sự [18] tiến hành nghiên cứu tuyển chọn 193 trẻ sơ sinh đủ tháng khỏe mạnh dưới 4 tuần tuổi được theo dõi tiến cứu trong 1 năm. Trẻ được khám bất cứ khi nào cha mẹ quan sát thấy các dấu hiệu hoặc triệu chứng của nhiễm trùng đường hô hấp trên. Trong thời gian quan sát, có 360 đợt nhiễm trùng đường hô hấp trên và 63 đợt VTGC. Trong mẫu này, sự hiện diện đồng thời của sốt, khó chịu, bỏ ăn, dụi tai và khó ngủ có mối tương quan đáng kể với chẩn đoán VTGC. Tuy nhiên, nghiên cứu của Laine và cộng sự [42] đã sử dụng bảng câu hỏi dành cho 469 cha mẹ có con trong độ tuổi từ 6 đến 35 tháng tuổi và nghi ngờ trẻ mắc VTGC. Kết quả có 237 trẻ được chẩn đoán xác định VTGC qua nội soi tai và 232 trẻ viêm đường hô hấp trên mà không có VTGC. Do đó, nghiên cứu kết luận ngủ không yên, dụi tai, sốt và các triệu chứng không đặc hiệu về đường hô hấp hoặc đường tiêu hóa không giúp phân biệt được trẻ có hay không có VTGC. Vì vậy, kiểm tra màng nhĩ là rất quan trọng trong chẩn đoán VTGC trên thực hành lâm sàng.

Sốt thường được xác định là triệu chứng thể hiện tình trạng viêm cấp của VTGC, tuy nhiên chỉ khoảng một nửa số trẻ VTGC có sốt, và thường là sốt nhẹ. Nghiên cứu của Uitti và cộng sự [54] đánh giá 98 trẻ VTGC hai bên và 134 trẻ VTGC một bên, biểu hiện sốt trên 38°C tương ứng là 54% và 36%. Một nghiên cứu trên 92 trẻ VTGC chảy mủ tự phát, khoảng 2/3 số trường hợp có biểu hiện sốt, thường là ở mức độ nhẹ [2].

Các triệu chứng hô hấp cấp: VTGC có thể phát triển bất cứ lúc nào trong đợt viêm đường hô hấp trên, do đó các triệu chứng hô hấp trên không phải lúc nào cũng rõ ràng [2, 13, 40].

Chảy dịch tai, sau khi có chảy dịch tai trẻ thường đỡ đau, đỡ sốt, toàn trạng cải thiện [2, 10]. Liese báo cáo có 16,9 % đợt VTGC có chảy mủ tai cấp tính do thủng màng nhĩ tự phát trong nghiên cứu [13].

Triệu chứng tai giữa

Thăm khám màng nhĩ bằng soi tai là chìa khoá để chẩn đoán chính xác VTGC [9, 12, 26, 27]. Soi tai có các dấu hiệu sau:

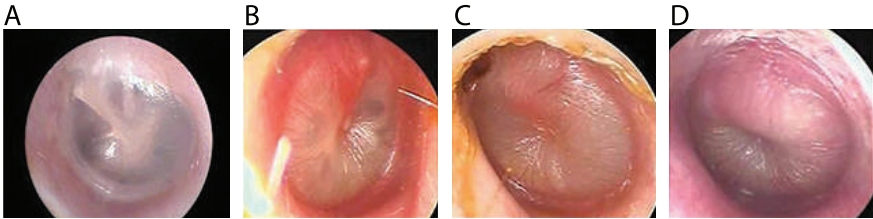
- Màu sắc, tính chất của màng nhĩ (MN) thay đổi: MN dày lên, đục hoặc mờ hoặc xin màu, có thể có bóng nước trên MN, phản xạ ánh sáng của MN không rõ, hoặc mất nón sáng. MN xung huyết theo các mức độ, từ đỏ nhẹ - vừa - đậm, đến xuất hiện các chấm xuất huyết trên bề mặt MN.

- Vị trí và độ di động của màng nhĩ: Màng nhĩ phồng là dấu hiệu quan trọng nhất để chẩn đoán VTGC do vi khuẩn với giá trị chẩn đoán dương tính cao, đặc biệt là khi màng nhĩ thay đổi màu sắc (màu trắng đục hoặc màu vàng) và giảm di động [4, 9]. Có thể màng nhĩ lõm hoặc không phồng.

- Dịch mủ tai: có thể quan sát thấy rõ mức dịch phía sau MN hoặc dịch mủ chảy ra từ lỗ thủng màng nhĩ. Dịch tai giữa có thể có ngay cả khi những mốc giải phẫu bình thường. Khi các dấu hiệu còn nghi ngờ thì có thể kết hợp soi tai bằng khí nén và/hoặc đo nhĩ lượng [4, 9, 13, 27].

Như vậy, các bác sĩ lâm sàng nên khai thác triệu chứng cơ năng của bệnh nhân để xác định khởi phát cấp cho chẩn đoán và xếp loại mức độ VTGC. Điều rất quan trọng là phải biết tiền sử, bệnh sử của bệnh nhân để đánh giá xem bệnh nhân có dễ bị viêm tai giữa hay không và/hoặc liệu

màng bệnh có đề kháng với kháng sinh hay không (trẻ nhỏ tuổi, đi nhà trẻ, VTGC tái phát). Kết quả soi tai chính xác là yếu tố quan trọng để chẩn đoán xác định VTGC. Khi thực hiện soi tai, nên nhìn rõ toàn bộ màng nhĩ, loại bỏ ráy tai hoặc dị vật ở ống tai ngoài nếu có [9].



A, MN bình thường

B, MN mỏng nhẹ, xung huyết.

C, MN phòng vừa

D, MN căng phòng [12]

Khuyến nghị 1a: Các bác sĩ lâm sàng nên chẩn đoán VTGC ở trẻ có biểu hiện khởi phát cấp tính các triệu chứng như sốt/đau tai và dấu hiệu viêm của màng nhĩ và tai giữa (xung huyết, phòng, ứ mủ hoặc chảy mủ từ tai giữa).

Khuyến nghị 1b: Không nên chẩn đoán VTGC khi không quan sát được màng nhĩ.

2. Chẩn đoán mức độ

Việc xếp loại mức độ nghiêm trọng của VTGC là đặc biệt quan trọng vì đây là một trong những tiêu chí được sử dụng để xác định phương pháp điều trị. Tuy nhiên, cho đến nay khái niệm về mức độ nghiêm trọng của VTGC vẫn chưa thống nhất, các định nghĩa về mức độ nghiêm trọng rất đa dạng và không phải lúc nào cũng trùng khớp.

Phân loại mức độ VTGC theo Hướng dẫn AAP 2013 [12] dựa trên cường độ và thời gian đau tai hoặc biểu hiện sốt cao (39°C trở lên).

Hướng dẫn VTGC trẻ em tại Nhật Bản 2018 [9] khuyến nghị kết quả soi tai chính xác được ưu tiên khi quyết định mức độ nghiêm trọng của bệnh, triệu chứng là tuổi và các biểu hiện lâm sàng.

Hiệp hội Nhi khoa Italia [3] đề xuất một hệ thống tính điểm dựa trên triệu chứng lâm sàng và dấu hiệu soi tai.

Chúng tôi khuyến nghị đánh giá mức độ nghiêm trọng của VTGC như sau:

Khuyến nghị 2: Mức độ VTGC

VTGC mức độ nhẹ: đau tai ít, diễn biến < 48 giờ, và sốt < 39,0 °C

VTGC mức độ nặng khi có một trong các yếu tố sau: Đau tai nhiều hoặc đau tai ≥ 48 giờ hoặc sốt $\geq 39,0^{\circ}\text{C}$.

3. Chẩn đoán phân biệt

VTGC và VTG ứ dịch có thể coi là các giai đoạn khác nhau của một quá trình bệnh lý viêm tai. VTG ứ dịch có thể xảy ra sau một đợt VTGC hoặc là hậu quả của rối loạn chức năng vòi nhĩ do viêm đường hô hấp trên. VTG ứ dịch cũng có thể xảy ra trước và dẫn đến sự phát triển của VTGC. Hai chẩn đoán này có cách tiếp cận điều trị khác nhau, đặc biệt là chỉ định dùng kháng sinh. Do đó, bác sĩ lâm sàng cần phân biệt rõ VTGC và VTG ứ dịch để tránh việc sử dụng kháng sinh không cần thiết.

VTG ứ dịch được chẩn đoán khi có ứ dịch ở tai giữa, nhưng không có triệu chứng/ dấu hiệu cấp tính [25]. VTG mạn tính: Viêm mạn tính của niêm mạc tai giữa với màng nhĩ không còn nguyên vẹn (thủng hoặc ống thông khí) và chảy mủ tai dai dẳng trên 6 tuần [12].

Khuyến nghị 3: Bác sĩ lâm sàng cần chẩn đoán phân biệt VTGC với VTG ứ dịch và VTG mạn tính.

CHƯƠNG 2.

ĐIỀU TRỊ VIÊM TAI GIỮA CẤP TRẺ EM

Mục đích của phần này là đưa ra hướng dẫn về điều trị ban đầu VTGC bằng cách giúp các bác sĩ lâm sàng lựa chọn giữa 2 chiến lược sau:

- Liệu pháp kháng sinh ngay, được định nghĩa là điều trị VTGC bằng kháng sinh được kê đơn tại thời điểm chẩn đoán
- Theo dõi ban đầu, được định nghĩa là điều trị VTGC giới hạn ở việc giảm triệu chứng, chỉ bắt đầu điều trị bằng kháng sinh nếu tình trạng của trẻ xấu đi bất cứ lúc nào hoặc không cải thiện lâm sàng trong vòng 48 đến 72 giờ kể từ khi chẩn đoán.

1. Giảm đau

Đau tai là triệu chứng phổ biến trong VTGC, thường diễn biến trong vài ngày đầu và kéo dài hơn ở trẻ nhỏ. Hướng dẫn AAP 2013 [12] nhấn mạnh việc trẻ phải được điều trị giảm đau bất kể có dùng kháng sinh ngay hay không, đặc biệt là trong 24 giờ đầu.

Thuốc giảm đau được khuyến nghị là đường uống: paracetamol 15 mg/kg/liều (tối đa 4 lần mỗi ngày) hoặc bằng ibuprofen 10 mg/kg/liều (tối đa 3 lần mỗi ngày)

Các thử nghiệm lâm sàng và đánh giá hệ thống về hiệu quả của ibuprofen và paracetamol để điều trị giảm đau tai trong VTGC, cho thấy 2 thuốc trên có hiệu quả giảm đau và không có sự khác biệt về mức độ giảm đau [14, 37, 52].

Có nhiều nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng về tác dụng giảm đau trong VTGC của các thuốc nhỏ tai. Đánh giá hệ thống của Foxlee 2006 [8] và Wood 2012 [56] về hiệu quả của các chế phẩm giảm đau tại chỗ trên VTGC có chứa benzocain, Procaine, lidocain, phenazone hoặc chiết xuất thực vật kết luận chưa tìm thấy hiệu quả giảm đau rõ rệt của các chế phẩm trên trong VTGC.

Khuyến nghị 4: Trẻ VTGC nên được điều trị giảm đau bất kể có dùng kháng sinh ngay hay không, đặc biệt trong 24 giờ đầu. Điều trị giảm đau nên sử dụng paracetamol hoặc ibuprofen hoặc đường uống.

2. Chiến lược điều trị

Về chỉ định theo dõi ban đầu, bác sĩ lâm sàng đưa ra khuyến nghị điều trị bằng cách theo dõi diễn biến lâm sàng của trẻ trong 48-72 giờ đầu tiên mà không bắt đầu điều trị bằng kháng sinh [31]. Việc tránh dùng kháng sinh ngay lập tức nhằm giảm chi phí, giảm tác dụng phụ và giảm nguy cơ phát triển các chủng kháng kháng sinh [12]. Theo dõi ban đầu được xem xét khi đã có chẩn đoán chắc chắn VTGC và đã tính đến 3 yếu tố lâm sàng chính là: tuổi của trẻ (dưới hoặc trên 2 tuổi), mức độ nghiêm trọng của đợt bệnh, một bên hay hai bên tai.

Nghiên cứu hệ thống của Rovers và cộng sự [50] phân tích 6 nghiên cứu trên 1643 trẻ từ 6 tháng đến 12 tuổi bị VTGC so sánh hiệu quả giảm các triệu chứng đau, sốt khi sử dụng kháng sinh ngay so với dùng giả dược hoặc theo dõi ban đầu, cho thấy sử dụng kháng sinh ngay có hiệu quả rõ rệt nhất ở trẻ dưới 2 tuổi bị VTGC 2 bên và trẻ có chảy mủ tai tự phát. Đối với những trẻ VTGC nhẹ thì biện pháp theo dõi ban đầu là phù hợp.

Tổng quan hệ thống của Venekamp và cộng sự [31] cập nhật năm 2015 phân tích các nghiên cứu về sử dụng kháng sinh ở trẻ VTGC. Có 13 thử nghiệm lâm sàng (3401 trẻ từ 2 tháng đến 15 tuổi) so sánh hiệu quả của kháng sinh với giả dược, và 4 thử nghiệm đánh giá điều trị kháng sinh ngay với theo dõi ban đầu (1007 trẻ em), thực hiện ở các quốc gia có thu nhập cao với nguy cơ sai lệch nhìn chung thấp. Nghiên cứu thấy rằng ở trẻ được điều trị bằng kháng sinh ngay, triệu chứng đau tai giảm từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 7. Theo dõi ban đầu làm tăng nhẹ số trẻ chảy mủ tai, nhưng không làm tăng nguy cơ viêm xương chũm cấp và tái phát. Nghiên cứu cũng kết luận kháng sinh có hiệu quả nhất ở trẻ dưới hai tuổi có VTGC 2 bên và trẻ VTGC có chảy mủ tai. Điều trị bằng kháng sinh làm tăng các tác dụng phụ như nôn, tiêu chảy và phát ban so với nhóm đối chứng và còn có thể làm tăng tình trạng kháng kháng sinh trong cộng đồng. Như vậy, đối với hầu hết trẻ em mắc VTGC nhẹ thì chiến lược theo dõi ban đầu có vẻ hợp lý.

Hoberman và cộng sự [39] đã tiến hành thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên (RCT) mù đôi ở 291 trẻ VTGC từ 6-24 tháng tuổi, được chọn ngẫu nhiên để điều trị ngay bằng amoxicillin-clavulanic acid (liều amoxicillin 90mg/kg/ngày, không quá 3g/ ngày) hoặc giả dược. Kết quả chính là thời

gian cải thiện các triệu chứng. Trong số những trẻ được dùng kháng sinh, 35% đã hết triệu chứng ban đầu vào ngày thứ 2, 61% vào ngày thứ 4 và 80% vào ngày thứ 7, so với 28% vào ngày thứ 2, 54% vào ngày thứ 4 và 74% vào ngày thứ 7 ở trẻ dùng giả dược ($P = 0,14$). Các triệu chứng được cải thiện và duy trì lâu dài cao hơn đáng kể ở trẻ dùng amoxicillin-axit clavulanic so với giả dược. Tỷ lệ thất bại lâm sàng (được định nghĩa là sự tồn tại của các dấu hiệu nhiễm trùng cấp khi khám bằng nội soi tai) cao hơn ở nhóm giả dược cả vào ngày thứ 4 (23% so với 4%, $P < 0,001$) và vào ngày 10-12 (51% so với 16%, $P < 0,001$, NNT 2,9). So sánh trẻ mắc VTGC một bên và hai bên cho thấy thất bại lâm sàng cao hơn ở VTGC hai bên (60% so với 23%). Tóm lại, nghiên cứu này đã chứng minh rằng ở trẻ dưới 2 tuổi, điều trị bằng amoxicillin-axit clavulanic (liều amoxicillin 90mg/kg/ngày, không quá 3g/ngày) trong 10 ngày có xu hướng rút ngắn thời gian khỏi bệnh [55].

Các nghiên cứu về hiệu quả của theo dõi ban đầu trong điều trị VTGC nhẹ cho thấy giảm đáng kể tỷ lệ kê đơn kháng sinh không phù hợp [12, 49]. Các nghiên cứu nhấn mạnh rằng theo dõi ban đầu với sự tham gia của cha mẹ là rất quan trọng cho sự thành công của chiến lược điều trị cho dù trẻ ở độ tuổi nào. Trẻ cần được theo dõi chặt chẽ, nhận biết mức độ nghiêm trọng của các dấu hiệu lâm sàng và nhanh chóng được thăm khám lần thứ hai nếu không có dấu hiệu cải thiện lâm sàng chắc chắn [15, 33]. Sự hiểu biết đầy đủ của cha mẹ về việc sử dụng kháng sinh, tác dụng phụ và vấn đề kháng kháng sinh có mối tương quan đáng kể với việc chấp nhận và thành công của theo dõi ban đầu [33].

Khuyến nghị 5a: Việc lựa chọn theo dõi ban đầu hay kháng sinh ngay nên dựa trên tuổi của trẻ, mức độ nghiêm trọng của đợt viêm và viêm tai một bên hay hai bên.

Khuyến nghị 5b: Theo dõi ban đầu có thể được áp dụng cho trẻ có các đặc điểm sau: Trẻ ≥ 24 tháng bị VTGC nhẹ 1 bên và không có yếu tố bất lợi (suy giảm miễn dịch, bất thường sọ mặt, trẻ có đặt ốc tai điện tử). Tái khám đánh giá lại sau 48 -72 giờ để chỉ định sử dụng kháng sinh nếu cần thiết.

Khuyến nghị 5c: Bác sĩ lâm sàng nên điều trị kháng sinh ngay khi có 1 trong các yếu tố: Tuổi < 24 tháng, VTGC mức độ nặng, VTGC hai bên, VTGC tái phát, VTGC có chảy mủ tai hoặc có biến chứng, trẻ có yếu tố bất lợi.

3. Lựa chọn kháng sinh

3.1. Vi khuẩn và nhạy cảm kháng sinh của vi khuẩn gây VTGC

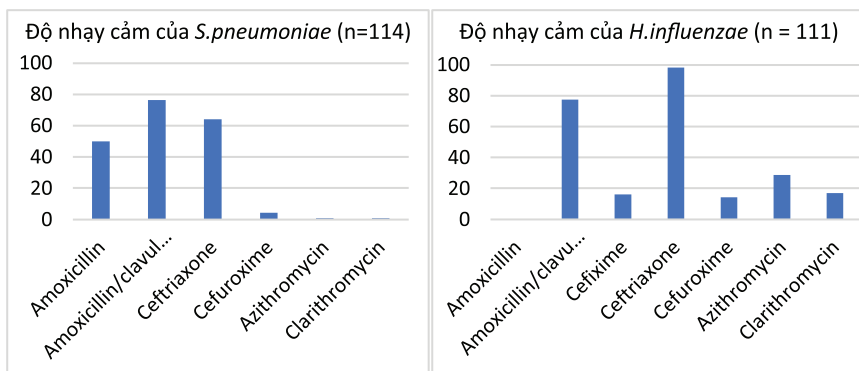
Nghiên cứu tổng quan của Ngo và cộng sự [21] từ năm 1970 đến 2014 với 38 báo cáo về VTGC ở 5 châu lục, kết luận *S.pneumoniae* (tỷ lệ trung bình 27,8%), *H.influenzae* (23.1%) và *M.catarrhalis* (7,0%) là ba căn nguyên vi khuẩn thường gặp nhất gây VTGC không chảy mủ tai ở trẻ em trên toàn thế giới. *H.influenzae* (chủ yếu là NTHi) chiếm ưu thế trong các trường hợp VTGC tái phát và thất bại điều trị. Trong các chủng *S.pneumoniae* được phân lập, có sự gia tăng các chủng huyết thanh không vắc-xin.

Báo cáo tổng quan của Hulleger và cộng sự [10] về các nghiên cứu VTGC chảy mủ tai từ 2000 đến 2019, kết luận *S.pneumoniae* (trung bình 26,1%, khoảng giao động 9,1% - 47,9%), *H.influenzae* 18,8% (3,9% - 55,3%), *Staphylococcus aureus* 12,3% (2,3% - 34,9%) và *Streptococcus pyogenes* 11,8% (1,0% - 30,9%) là những vi khuẩn phổ biến nhất.

Tính đề kháng kháng sinh của *S.pneumoniae*, *H.influenzae* thay đổi theo thời gian và cũng không giống nhau giữa các nghiên cứu thực hiện ở các quốc gia, khu vực khác nhau. Các nghiên cứu gần đây cho thấy các chủng *H.influenzae* sản xuất betalactamase gia tăng. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) đối với *S.pneumoniae* và *H.influenzae* ngày càng cao. Tỷ lệ *S.pneumoniae* kháng penicillin không thay đổi (15 - 30 %), gia tăng các type huyết thanh không vắc-xin.

Tại Việt Nam, báo cáo của SOAR, giai đoạn 2016 -2018, *H.influenzae* phân lập được từ nhiễm khuẩn mắt phải cộng đồng tại Việt Nam có tỷ lệ nhạy cảm >85% đối với amoxicillin/axit clavulanic và ceftriaxone. Tính nhạy cảm với các loại kháng sinh khác dao động từ 7,9% (trimethoprim/sulfamethoxazole) đến 57,3%-59,6% (fluoroquinolones) và 70,8% (cefixime) [28]. Kháng kháng sinh của *S.pneumoniae* tại Việt Nam ở mức cao nhất so với các nước Đông Nam Á trong nghiên cứu, với tỷ lệ nhạy cảm khoảng 60% đối với amoxicillin, amoxicillin/clavulanic acid và ceftriaxone, nhưng <14% đối với hầu hết các thuốc khác.

Nghiên cứu mới nhất về vi khuẩn gây VTGC phân tích tạm thời trên 330 trẻ 0 - 5 tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung ương năm 2022 - 2023 [6], cho thấy nontypable *H.influenzae* (NTHi) và *S. pneumoniae* là 2 căn nguyên gây bệnh phổ biến nhất, với tỷ lệ lần lượt là 45,2% và 42,1% (xác định bằng nuôi cấy và realtime PCR). Độ nhạy cảm kháng sinh của các chủng NTHi và *S.pneumoniae* được phân lập thực hiện theo phương pháp vi khuẩn kháng thuốc định lượng (MIC) cho thấy các chủng NTHi và *S.pneumoniae* nhạy cảm với amoxicillin/clavulanic acid (77,5% và 76,3%) và ceftriaxone (98,2% và 64%). Phần lớn các mẫu NTHi và *S.pneumoniae* được phân lập đề kháng với các kháng sinh thông thường đường uống như amoxicillin, cefixime, cefuroxime, azithromycin và clarithromycin.



Biểu đồ: Độ nhạy cảm kháng sinh của *S.pneumoniae*, *H.influenzae* [6]

3.2. Kháng sinh đầu tay

Khuyến nghị 6a: Nên lựa chọn amoxicillin liều 90 mg/kg/ngày, không quá 3g/ngày, cho trẻ có các đặc điểm:

- Không dùng kháng sinh nhóm beta-lactam trong 30 ngày
- VTGC nhẹ
- Không viêm kết mạc mũi họng (NTHi)
- Không có tiền sử VTGC tái phát
- Không dị ứng với penicillin
- Không có yếu tố nguy cơ vi khuẩn kháng thuốc.

Khuyến nghị 6b: Nên dùng amoxicillin-clavulanic acid (liều amoxicillin 90mg/kg/ngày, không quá 3g/ ngày, clavulanic acid không quá 10 mg/ kg/ ngày), cho trẻ có một trong các đặc điểm sau:

- Đã dùng kháng sinh amoxicillin trong vòng 30 ngày
- VTGC nặng
- VTGC có chảy mủ tai
- Viêm kết mạc mủ
- Tiền sử VTGC tái phát
- Có nguy cơ nhiễm vi khuẩn kháng thuốc cao (đi nhà trẻ, sống ở khu vực có tỷ lệ tiêm vắc-xin liên hợp phế cầu cao)

3.3. Kháng sinh thay thế

Các kháng sinh ban đầu thay thế là các cephalosporin thế hệ 2 hoặc 3: cefdinir, cefuroxime, cefpodoxime, ceftriaxone và cefditoren. Hiệu quả điều trị VTGC của các cephalosporin tương đối khác nhau. Một nghiên cứu so sánh hiệu quả điều trị VTGC ở trẻ 6-24 tháng tuổi giữa amoxicillin-clavulanic acid liều cao (liều amoxicillin 90mg/kg/ngày, không quá 3g/ngày, clavulanic acid không quá 10 mg/kg/ngày) trong 10 ngày với cefdinir trong 5 ngày cho thấy hiệu quả của cefdinir (71,9%) thấp hơn so với amoxicillin-clavulanic acid (86,5%) [34]. Cefditoren pivoxil là cephalosporin thế hệ ba mới, liều cao có khả năng thâm nhập mô viêm tốt, tăng hiệu quả điều trị VTGC ngay cả với các chủng *H.influenzae* kháng thuốc [9]. Cefuroxime axetil và cefpodoxim proxetil có sinh khả dụng đường uống cao, tuy nhiên không được hấp thu hoàn toàn do đó nồng độ kháng sinh tại vị trí nhiễm trùng có thể không đủ.

Các cephalosporin thế hệ ba và amoxicillin/ axit clavulanic có hoạt tính chống lại *M. catarrhalis* và *H.influenzae* sinh betalactamase với $T > MIC$ từ 50% - 85%. Cefuroxim hoạt tính tốt chống *H.influenzae* không sinh betalactamase, nhưng chỉ vừa đủ chống lại các chủng $\beta+$. Macrolide (azithromycin và clarithromycin) những năm gần đây có tỷ lệ kháng rất cao, đặc biệt các *Streptococcus*, do đó không được đề xuất để điều trị VTGC, chỉ được chỉ định khi có tiền sử dị ứng gần đây và/

hoặc nghiêm trọng với penicillin [16]. Dữ liệu vi khuẩn gây VTGC tại Bệnh viện Nhi Trung ương [6], *S.pneumoniae* gần như kháng hoàn toàn với azithromycin và clarithromycin, đề kháng cao với cefuroxime (82,7%), *H.influenzae* đề kháng với cefuroxime (79.3%), clarithromycin (64.1%, n=107) và không nhạy cảm với cefixime (75.9%), azithromycin (70.6%).

Trong trường hợp có tiền sử dị ứng với penicillin, trẻ cần được làm xét nghiệm lấy da để lựa chọn kháng sinh thay thế. Do sự khác biệt về cấu trúc hóa học, cefdinir, cefuroxime, cefpodoxime và ceftriaxone rất khó có khả năng liên quan đến phản ứng chéo với penicillin. Mặc dù vậy, Hội Miễn dịch - Hen - Dị ứng Hoa Kỳ tuyên bố rằng “điều trị bằng cephalosporin cho bệnh nhân có tiền sử phản ứng nặng với penicillin, cho thấy tỷ lệ phản ứng là 0,1%”. Họ khuyên dùng cephalosporin trong những trường hợp không có tiền sử dị ứng penicillin nghiêm trọng và/hoặc gần đây khi không có xét nghiệm lấy da [12].

Khuyến nghị 7a: Trường hợp dị ứng penicillin: phản ứng quá mẫn muộn mức độ nhẹ, khi chưa có xét nghiệm lấy da, cephalosporin sau được khuyến dùng:

- Cefdinir 14 mg/kg/ngày chia 1-2 liều (tối đa 600 mg/ngày)
- Cefditoren pivoxil 18 mg/ kg/ ngày chia 2 liều (tối đa 600 mg/ ngày)
- Cefpodoxime 10 mg/kg/ngày chia 2 liều (tối đa 400 mg/ngày)
- Cefuroxime axetil 30 mg/kg/ngày chia 2 liều (tối đa 1 g/ngày)
- Ceftriaxone 50 mg/kg/ngày, 1 lần/ngày (tối đa 1 g/ngày), trong 3 ngày.

Khuyến nghị 7b: Trường hợp dị ứng penicillin: phản ứng quá mẫn nhanh hoặc phản ứng muộn mức độ nặng, các kháng sinh sau được khuyến dùng

- Azithromycin 10 mg/kg/ngày 1 liều (tối đa 500 mg/ngày), trong 5 ngày
- Clarithromycin 15 mg/kg/ngày chia 2 liều (tối đa 1 g/ngày)
- Clindamycin 20 - 30 mg/kg/ngày chia 3 liều (tối đa 1.8 g/ngày)
- Trimethoprim-sulfamethoxazole (8 mg/kg TMP - 40 mg/kg/ngày SMX), chia 2 lần.

3.4. Thời gian điều trị kháng sinh

Thời gian điều trị amoxicillin hoặc amoxicillin-clavulanic acid tối ưu cho trẻ VTGC vẫn còn chưa thống nhất. AAP 2013 đề xuất 7 ngày ở trẻ em 3 - 5 tuổi, 5 ngày với trẻ trên 6 tuổi bị VTGC nhẹ hoặc trung bình. Trẻ VTGC nặng và trẻ < 2 tuổi, vẫn nên điều trị bằng kháng sinh trong 10 ngày.

Nghiên cứu của Hoberman (2016) [38] thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên 520 trẻ 6 - 23 tháng so sánh hiệu quả của amoxicillin/axit clavulanic trong 10 ngày so với 5 ngày. Tỷ lệ thất bại về lâm sàng ở nhóm điều trị kháng sinh 10 ngày thấp hơn nhóm điều trị 5 ngày (16% so với 34%, $P = 0,02$), sự khác biệt này lớn hơn ở trẻ mắc VTGC hai bên ($P < 0,01$). Trong một nghiên cứu tiền cứu trên 62 trẻ 1 - 16 tuổi mắc VTGC, thời gian điều trị giảm có liên quan đến việc tăng nguy cơ xâm nhập của phế cầu ở vùng mũi họng khi kết thúc điều trị, dẫn đến nguy cơ tái phát tiềm ẩn [41].

Khuyến nghị 8: Thời gian điều trị bằng amoxicillin hoặc amoxicillin-axit clavulanic, các cephalosporin đường uống nên là 10 ngày ở trẻ dưới 2 tuổi hoặc trẻ VTGC nặng, chảy mủ tai, VTGC tái phát. Thời gian có thể giảm xuống còn 5 - 7 ngày ở trẻ ≥ 2 tuổi có VTGC nhẹ, không chảy mủ tai, không VTGC tái phát.

3.5. Điều trị thất bại

Điều trị VTGC được cho là thất bại khi triệu chứng không cải thiện hoặc nặng lên sau khi sử dụng kháng sinh 48-72h. Nguyên nhân của thất bại điều trị có thể do xuất hiện các biến chứng, trẻ có bệnh khác kèm theo, và đặc biệt là kháng sinh ban đầu chưa hiệu quả. Điều trị thất bại thường liên quan đến các căn nguyên vi khuẩn kháng thuốc sinh beta-lactamase (NTHi, *S.pneumoniae*), và một số chủng ít phổ biến hơn chẳng hạn như *Staphylococcus aureus*.

Cần phân biệt VTGC điều trị thất bại với ứ dịch tai giữa. Dịch tai giữa sẽ tự thoái lui sau vài tuần (thường là 4-6 tuần) dù kháng sinh đã diệt vi khuẩn và không còn triệu chứng cấp tính. Dịch tai giữa sau khi hết các triệu chứng của giai đoạn cấp, không phải là dấu hiệu của điều trị thất bại và không cần dùng thêm kháng sinh [51].

Nếu kháng sinh ban đầu là amoxicillin, thì kháng sinh bậc hai, nên dùng amoxicillin- clavulanic acid (liều amoxicillin 90mg/kg/ngày, không quá 3g/ngày, clavulanic acid không quá 10 mg/ kg/ngày). Trong trường hợp thất bại với amoxicillin-clavulanic acid thì điều trị tiếp theo nên là ceftriaxone 50 mg/kg/ngày tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch trong 3 ngày [12].

Trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX), còn được gọi là cotrimoxazole, macrolid và lincosamid không được khuyến cáo cho điều trị VTGC thất bại với amoxicillin hoặc amoxicillin-clavulanic acid liều cao do tỷ lệ *S.pneumoniae* kháng thuốc cao và NTHi không nhạy cảm với các kháng sinh trên.

Khuyến nghị 9: Trường hợp thất bại điều trị với kháng sinh thứ nhất:

Nếu điều trị ban đầu là amoxicillin, thì điều trị bậc hai, nên là amoxicillin- clavulanic acid. Nếu thất bại với amoxicillin-clavulanic acid và các cephalosporin đường uống thì điều trị tiếp theo nên là ceftriaxone 50 mg/kg/ngày tiêm bắp hoặc tiêm tĩnh mạch 1 lần/ngày (tối đa 1 g/ngày), trong 3 ngày.

Khuyến nghị 10: Quinolone nên chỉ được sử dụng như là lựa chọn cuối cùng để điều trị VTGC thất bại. Trong các trường hợp này, cần chích màng nhĩ lấy dịch tai giữa để nuôi cấy vi khuẩn làm kháng sinh đồ.

3.6. Điều trị kết hợp

Corticosteroids

Các hướng dẫn lâm sàng quốc tế không đề cập đến việc sử dụng corticosteroids trong điều trị VTGC. Nghiên cứu tổng quan 2018 [24] về điều trị corticosteroids toàn thân so với giả dược chỉ cho kết quả 2 bài báo phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn (T Chonmaitree 2003 và M Cormick 2003). Chưa chứng minh được hiệu quả trên lâm sàng của corticosteroids trong điều trị viêm tai giữa cấp ở trẻ em.

Kháng histamin

Dịch tai giữa được chứng minh là có chứa nhiều chất trung gian gây viêm trong đó có histamine. Thuốc kháng histamine là chất đối kháng thụ

thể H1, hoạt động như chất cạnh tranh với thụ thể histamine ở receptor ở các cơ quan, chúng cũng ức chế giải phóng histamine từ các tế bào bạch cầu và tế bào mast.

Chonmaitree và cộng sự thực hiện thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng 179 trẻ VTGC từ 3 tháng đến 6 tuổi, dùng 1 liều ceftriaxone phối hợp chlorpheniramine malcate 0,35mg/kg/ngày và/hoặc prednisolone 2mg/kg/ngày hoặc giả dược trong 5 ngày. Kết quả không có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ khỏi sau 2 tuần và tái phát sau 6 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê duy nhất là nhóm dùng kháng histamin có thời gian ứ dịch tai giữa kéo dài hơn so với nhóm khác (trung bình 73 ngày so với 23-36 ngày) ($p=0,04$) [35].

Thuốc co mạch

Một đánh giá hệ thống về hiệu quả của thuốc co mạch mũi (không chứa steroid) và thuốc kháng histamine ở trẻ VTGC cho thấy 2 nhóm thuốc này không làm cải thiện mức độ hồi phục, không giảm tỷ lệ phải can thiệp phẫu thuật, không làm giảm các biến chứng khác của VTG cấp và làm tăng nguy cơ gặp tác dụng phụ [5]. Tóm lại, kết quả không ủng hộ việc sử dụng thuốc co mạch hoặc thuốc kháng histamine trong điều trị VTGC trẻ em.

Thuốc nhỏ tai

Hiện nay, các thuốc nhỏ tai bao gồm một hoặc nhiều nhóm hoạt chất như kháng sinh, corticosteroid, thuốc tê cục bộ. Các kháng sinh nhỏ tai có thể là ciprofloxacin (được FDA chấp thuận cho sử dụng trên tai vào năm 2005), và các kháng sinh “cũ” chloramphenicol, tobramycin, neomycin (nhóm aminoglycosid có độc tính cao ở tai). Cần nhớ rằng khi có nồng độ kháng sinh cao, không có bằng chứng nào loại trừ tổn thương ốc tai, ngay cả khi không có tổn thương màng nhĩ, do hấp thụ qua vùng da bị viêm, và do đó việc sử dụng aminoglycosid hiện nay không được coi là lý tưởng. Do đó, trong trường hợp VTGC có chảy mủ tai tự phát thì thuốc kháng sinh nhỏ tai chỉ nên được sử dụng một cách có hệ thống [55].

Các corticosteroids có hoạt tính chống viêm và không gây độc cho tai, nhưng hầu như luôn kết hợp với một loại kháng sinh (neomycin,

polymyxin). Nghiên cứu của Roland PS (2004) [47]: nhỏ tai ciprofloxacin/dexamethasone hiệu quả hơn hẳn ofloxacin trong việc điều trị tình trạng mô hạt ở bệnh nhân VTG có đặt ống thông khí màng nhĩ.

Cần đặc biệt chú ý đến các chế phẩm có chứa chất khử trùng như chlorhexidine, benzalkonium chloride, iodopovidone hoặc alcohol ngoài các hoạt chất nói trên, vì chúng đều có khả năng gây độc cho tai.

Khuyến nghị 11a: Nên tránh sử dụng thuốc co mạch mũi, kháng histamin và steroid toàn thân và tại chỗ.

Khuyến nghị 11b: Thuốc kháng sinh nhỏ tai, có hoặc không kết hợp steroid, không được khuyến cáo ngoại trừ VTGC có chảy mủ tai tự phát hoặc đặt ống thông khí màng nhĩ. Không dùng các chế phẩm có hoạt chất gây độc tai trong.

4. Chỉ định chích màng nhĩ, đặt ống thông khí màng nhĩ

Chích màng nhĩ là thủ thuật tạo một đường rạch trên màng nhĩ với mục đích dẫn lưu dịch hoặc cung cấp sự thông khí tai giữa ngắn ngày. Mục đích nhằm dẫn lưu mủ, cải thiện nhanh triệu chứng như đau tai, sốt, nghe kém và lấy dịch mủ trong tai giữa để định danh vi khuẩn gây bệnh và làm kháng sinh đồ.

Đặt ống thông khí màng nhĩ là thủ thuật chèn một ống dẫn trên màng nhĩ với mục đích tạo sự thông khí tạm thời trên màng nhĩ. Ống thường lưu trong vài tháng tới vài năm phụ thuộc vào cấu trúc ống và vị trí đặt trên màng nhĩ. Mục đích của đặt ống thông khí nhằm dẫn lưu được tốt dịch từ tai giữa và sử dụng được kháng sinh liều cao nhỏ trực tiếp vào tai.

Chỉ định chích màng nhĩ trong các hướng dẫn lâm sàng còn chưa thống nhất. AAP 2013 khuyến nghị chỉ định chích màng nhĩ trong VTG cấp không đáp ứng với kháng sinh (sau khi điều trị nhiều loại kháng sinh nhưng không cải thiện lâm sàng)[12]. Các hướng dẫn của các quốc gia Châu Âu nêu chích nhĩ thường được thực hiện để cấy mủ tai giữa, phổ biến nhất cho trường hợp điều trị thất bại [26]. Hướng dẫn của Nhật Bản 2018 khuyến nghị nên chỉ định chích nhĩ khi bệnh nhân viêm tai giữa cấp nặng, màng nhĩ căng phồng có đau tai dữ dội hoặc màng nhĩ căng phồng có sốt cao [9].

AAP 2013 và Hướng dẫn của Nhật Bản khuyến nghị bác sĩ có thể chỉ định đặt ống thông khí cho bệnh nhân VTGC tái phát. Cập nhật về hướng dẫn đặt ống thông khí của Hội Tai mũi họng và phẫu thuật đầu cổ Mỹ 2022 [48] khuyến nghị không nên đặt ống thông khí ở trẻ em VTGC tái phát mà không có ứ dịch tai giữa tại thời điểm đánh giá (bằng chứng hạng A), ngược lại chỉ định đặt ống thông khí 2 bên khi có 1 hoặc 2 bên ứ dịch tại thời điểm đánh giá.

Khuyến nghị 12a: Nên xem xét chỉ định chích rạch màng nhĩ trong các trường hợp sau:

- VTGC có biến chứng
- VTGC dai dẳng thất bại điều trị
- VTGC điều trị thất bại sau vài lần thay đổi kháng sinh

Khuyến nghị 12b: Chỉ định đặt ống thông khí trong các trường hợp sau:

- VTGC biến chứng (viêm xương chũm, liệt mặt hoặc biến chứng nội sọ)
- VTGC dai dẳng không đáp ứng với điều trị kháng sinh
- VTGC tái phát có ứ dịch ở thời điểm đánh giá
- VTGC ở trẻ tiền sử dị ứng penicillin, không đáp ứng với điều trị kháng sinh, không sử dụng được kháng sinh phù hợp

CHƯƠNG 3.

DỰ PHÒNG VIÊM TAI GIỮA CẤP TRẺ EM

1. Hạn chế các yếu tố nguy cơ trong dự phòng mắc viêm tai giữa cấp

Các yếu tố sinh học

Vai trò của sữa mẹ: Một nghiên cứu tổng quan hệ thống đã tìm thấy bằng chứng cho thấy bú mẹ trong ít nhất 6 tháng đầu giúp làm giảm nguy cơ mắc VTGC trong 2 năm đầu, với mức giảm trung bình là 30 - 40% [1].

Nhiễm virus đường hô hấp thường có trước hoặc trùng với VTGC ở trẻ em. Virus làm giảm khả năng bảo vệ và làm sạch của vòi nhĩ và do đó tạo thuận lợi cho vi khuẩn xâm nhập vào hòm tai, đồng thời làm nặng thêm và kéo dài tình trạng viêm của tai giữa. Các virus được phân lập từ dịch trong tai giữa ở trẻ VTGC thường gặp là virus hợp bào hô hấp, parainfluenza, rhinovirus, influenza, enterovirus và adenovirus [20, 27].

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh được hiệu quả từ 30% đến 55% của vắc-xin cúm trong phòng ngừa VTG. Khoảng 10 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng so sánh vắc-xin cúm với giả dược trên 16.707 trẻ em từ 6 tháng đến 6 tuổi. Kết luận của nghiên cứu: Vắc-xin cúm giảm nhẹ VTGC trong thời gian 6-18 tháng [45].

Vệ sinh tay thường xuyên: Vệ sinh tay thường xuyên làm giảm nguy cơ lây nhiễm virus, vi khuẩn gây bệnh đường hô hấp. Một nghiên cứu bệnh chứng ở trường mẫu giáo, đã nghiên cứu tác động của việc sử dụng các biện pháp vệ sinh tay (rửa tay cẩn thận, sát trùng tay bằng các dung dịch chứa cồn) đối với tỷ lệ nhiễm trùng đường hô hấp trên, bao gồm viêm tai giữa cấp, trong vòng 15 tháng cho thấy tỉ lệ mắc VTGC đã giảm 27%. [43, 53].

Các yếu tố môi trường

Thuốc lá thụ động: Các nghiên cứu đã xác nhận việc cha mẹ hút thuốc là yếu tố nguy cơ gia tăng tỷ lệ VTGC và các vấn đề về hô hấp. Khói thuốc gây ra viêm niêm mạc đường hô hấp, tăng sản xuất chất nhầy, do đó nó

làm suy giảm khả năng miễn dịch của niêm mạc và làm tăng sự xâm nhập của vi khuẩn do tăng cường liên kết của vi khuẩn với biểu mô đường hô hấp [17, 32, 57]. Một số nghiên cứu cho thấy trẻ có mẹ hút thuốc trong quá trình mang thai, đã dùng sau khi sinh vẫn có nguy cơ mắc VTGC cao hơn [17]. Do vậy, môi trường không khói thuốc là một trong những phòng ngừa ban đầu làm giảm các bệnh đường hô hấp và viêm tai giữa ở trẻ em.

Ô nhiễm môi trường: Một nghiên cứu thuần tập tại Hàn Quốc về tác động của bụi mịn trong không khí tới tỷ lệ VTGC ở trẻ em, dữ liệu từ 2008 đến 2015 kết luận bụi làm tăng tỷ lệ mắc VTGC. Ảnh hưởng này rõ nhất ở trẻ dưới 2 tuổi [22].

Khuyến nghị 13: Các biện pháp dự phòng mắc VTGC:

- Nuôi con bằng sữa mẹ hoàn toàn trong ít nhất 6 tháng
- Khuyến khích rửa tay thường xuyên
- Khuyến cáo tiêm vắc-xin cúm hàng năm cho tất cả trẻ em
- Trẻ tránh tiếp xúc khói thuốc lá.
- Hạn chế tiếp xúc với các chất gây ô nhiễm trong nhà và bên ngoài.

2. Vai trò của vắc-xin phòng ngừa các chủng vi khuẩn thường gặp gây VTGC

Những báo cáo khảo sát tỷ lệ VTGC trước và sau thời kỳ vắc-xin liên hợp phế cầu được đưa vào chương trình tiêm chủng ở một số quốc gia cho thấy hiệu quả giảm tỷ lệ trẻ mắc VTGC do phế cầu [10, 21, 23].

Nghiên cứu thuần tập tại British Columbia, Canada từ 2010 đến 2018 đánh giá hiệu quả của tiêm phòng vắc-xin liên hợp phế cầu 13-valent pneumococcal conjugate vắc-xine (PCV13) đối với VTGC cho thấy tỷ lệ VTGC giảm đáng kể trong nhóm trẻ được tiêm phòng vắc-xin liên hợp phế cầu, nhưng giảm ít ở những nhóm trẻ lớn tuổi hơn [29].

Nghiên cứu của Eythorsson và cộng sự [7] về hiệu quả phòng bệnh của vắc-xin phế cầu cộng hợp có protein D của *H.influenzae* không địnhтип (10-valent pneumococcal H. influenzae protein D conjugated vắc-xin (PHiD-CV) đối với VTGC ở trẻ em tại Iceland, bằng việc đánh giá tỷ lệ

mắc VTGC trước và sau giai đoạn triển khai vắc-xin (từ 2008 đến 2015), cho thấy tỷ suất mắc mới giảm từ 47,5 xuống 33,9 đợt/ 1000 người-năm, IRR là 0,86 (IRR: Incidence rate ratio_Tỷ số tốc độ mắc bệnh), tỷ lệ VTGC thất bại điều trị giảm từ 6,49 xuống 2,96 đợt điều trị/trên 1000 người- năm. Nghiên cứu kết luận về hiệu quả của vắc-xin PHiD-CV10 làm giảm đáng kể VTGC và VTGC thất bại điều trị ở trẻ em.

Thử nghiệm lâm sàng mù đôi về hiệu quả của PHiD-CV theo dõi gần 5000 trẻ sơ sinh trong 2 năm đầu đời [46], cho thấy tỷ lệ mắc VTGC ở nhóm được tiêm PHiD-CV giảm 33,6% so với nhóm chứng. Hiệu quả của vắc-xin làm giảm 52,6% VTGC do các chủng huyết thanh vắc-xin phế cầu, giảm 35,3% các đợt VTGC do *H.influenzae* không định típ.

Những kết quả này xác nhận rằng vắc-xin PHiD-CV cho phép phòng ngừa VTGC ở trẻ em do *S.pneumoniae* và do *H.influenzae* không định típ (NTHi).

Cho đến năm 2021, 147 quốc gia đã đưa vắc-xin phế cầu khuẩn vào chương trình tiêm chủng. Trẻ < 24 tháng, hiệu quả vắc-xin dao động: 8% đến 42,7% (PCV7), 5,6% đến 84% (PHiD-CV10) và 2,2% đến 68% (PCV13). Kết luận của nghiên cứu: Vắc-xin phế cầu hiệu quả ngăn ngừa VTGC và VTGC tái phát. [44]

Khuyến nghị 14: Nên tiêm vắc-xin phòng phế cầu và *H.influenzae* không định típ (NTHi) cho tất cả trẻ em.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bowatte, G., *et al.* (2015), “Breastfeeding and childhood acute otitis media: a systematic review and meta-analysis”, *Acta Paediatr.* 104(467), pp. 85-95.
2. Chen, Y. J., *et al.* (2013), “Clinical manifestations and microbiology of acute otitis media with spontaneous otorrhea in children”, *J Microbiol Immunol Infect.* 46(5), pp. 382-8.
3. Chiappini, E., *et al.* (2019), “Updated Guidelines for the Management of Acute Otitis Media in Children by the Italian Society of Pediatrics: Diagnosis”, *Pediatr Infect Dis J.* 38(12S Suppl), pp. S3-S9.
4. Coker, Tumaini R, *et al.* (2010), “Diagnosis, microbial epidemiology, and antibiotic treatment of acute otitis media in children: a systematic review”, *Jama.* 304(19), pp. 2161- 2169.
5. Coleman, C. and Moore, M. (2011), “Decongestants and antihistamines for acute otitis media in children”, *Cochrane Database of Systematic Reviews*(3).
6. Đỗ Hồng Diệp, Trần Minh Điền, Nguyễn Tuyết Xương, Phùng Thị Bích Thủy, Hoàng Thị Bích Ngọc và cộng sự (2023), Characteristics and antimicrobial susceptibility of bacteria causing acute otitis media in children at Vietnam National Childrens Hospital: Interim Analysis, The 20th ASEAN ORL-HNS Congress, Editor^Editors, Hanoi, Vietnam.
7. Eythorsson, E., *et al.* (2018), “Decreased Acute Otitis Media With Treatment Failure After Introduction of the Ten-valent Pneumococcal Haemophilus influenzae Protein D Conjugate Vaccine”, *Pediatr Infect Dis J.* 37(4), pp. 361-366.
8. Foxlee, R., *et al.* (2006), “Topical analgesia for acute otitis media”, *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(3), p. CD005657.
9. Hayashi, T., *et al.* (2020), “Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of acute otitis media in children-2018 update”, *Auris Nasus Larynx.* 47(4), pp. 493-526.

10. Hullegie, S., *et al.* (2021), “Prevalence and Antimicrobial Resistance of Bacteria in Children With Acute Otitis Media and Ear Discharge: A Systematic Review”, *Pediatr Infect Dis J.* 40(8), pp. 756-762.
11. Klein, A., *et al.* (2022), “Increase in *Haemophilus influenzae* Detection in 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Immunized Children With Acute Otitis Media”, *Pediatr Infect Dis J.* 41(8), pp. 678-680.
12. Lieberthal, A. S., *et al.* (2013), “The diagnosis and management of acute otitis media”, *Pediatrics.* 131(3), pp. e964-99.
13. Liese, J. G., *et al.* (2014), “Incidence and clinical presentation of acute otitis media in children aged <6 years in European medical practices”, *Epidemiol Infect.* 142(8), pp. 1778- 88.
14. Little, Paul, *et al.* (2013), “Ibuprofen, paracetamol, and steam for patients with respiratory tract infections in primary care: pragmatic randomised factorial trial”, *BMJ : British Medical Journal.* 347, p. f6041.
15. MacGeorge, Erina L., *et al.* (2017), “Toward Reduction in Antibiotic Use for Pediatric Otitis Media: Predicting Parental Compliance with “Watchful Waiting” Advice”, *Journal of Health Communication.* 22(11), pp. 867-875.
16. Marchisio, P., *et al.* (2019), “Updated Guidelines for the Management of Acute Otitis Media in Children by the Italian Society of Pediatrics: Treatment”, *Pediatr Infect Dis J.* 38(12S Suppl), pp. S10-S21.
17. McCormick, D. P., *et al.* (2011), “Acute otitis media severity: association with cytokine gene polymorphisms and other risk factors”, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 75(5), pp. 708-12.
18. McCormick, David P., *et al.* (2016), “Use of symptoms and risk factors to predict acute otitis media in infants”, *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 81, pp. 55-59.
19. Monasta, L., *et al.* (2012), “Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates”, *PLoS One.* 7(4), p. e36226.

20. Ngo, C. C., *et al.* (2022), “Predominant Bacterial and Viral Otopathogens Identified Within the Respiratory Tract and Middle Ear of Urban Australian Children Experiencing Otitis Media Are Diversely Distributed”, *Front Cell Infect Microbiol.* 12, p. 775535.
21. Ngo, C. C., *et al.* (2016), “Predominant Bacteria Detected from the Middle Ear Fluid of Children Experiencing Otitis Media: A Systematic Review”, *PLoS One.* 11(3), p. e0150949.
22. Park, M., *et al.* (2021), “Particular matter influences the incidence of acute otitis media in children”, *Sci Rep.* 11(1), p. 19730.
23. Qureishi, A., *et al.* (2014), “Update on otitis media - prevention and treatment”, *Infect Drug Resist.* 7, pp. 15-24.
24. Ranakusuma, R. W., *et al.* (2018), “Systemic corticosteroids for acute otitis media in children”, *Cochrane Database Syst Rev.* 3(3), p. CD012289.
25. Rosenfeld, R. M., *et al.* (2016), “Clinical Practice Guideline: Otitis Media with Effusion (Update)”, *Otolaryngol Head Neck Surg.* 154(1 Suppl), pp. S1-S41.
26. Suzuki, H. G., *et al.* (2020), “Clinical practice guidelines for acute otitis media in children: a systematic review and appraisal of European national guidelines”, *BMJ Open.* 10(5), p. e035343.
27. Thomas, J. P., *et al.* (2014), “Acute otitis media--a structured approach”, *Dtsch Arztebl Int.* 111(9), pp. 151-9; quiz 160.
28. Torumkuney, D., *et al.* (2020), “Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2016-18 in Vietnam, Cambodia, Singapore and the Philippines: data based on CLSI, EUCAST (dose-specific) and pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) breakpoints”, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 75(Supplement_1), pp. i19-i42.
29. Vadlamudi, N. K., *et al.* (2021), “Impact of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on acute otitis media and acute sinusitis epidemiology in British Columbia, Canada”, *J Antimicrob Chemother.* 76(9), pp. 2419-2427.

30. Van Dyke, M. K., *et al.* (2017), “Etiology of Acute Otitis Media in Children Less Than 5 Years of Age: A Pooled Analysis of 10 Similarly Designed Observational Studies”, *Pediatr Infect Dis J.* 36(3), pp. 274-281.
31. Venekamp, R. P., *et al.* (2015), “Antibiotics for acute otitis media in children”, *Cochrane Database of Systematic Reviews*(6).
32. Amani, S. and Yarmohammadi, P. (2015), “Study of Effect of Household Parental Smoking on Development of Acute Otitis Media in Children Under 12 Years”, *Glob J Health Sci.* 8(5), pp. 81-8.
33. Broides, A., *et al.* (2016), “Parental acceptability of the watchful waiting approach in pediatric acute otitis media”, *World J Clin Pediatr.* 5(2), pp. 198-205.
34. Casey, J. R., *et al.* (2012), “Comparison of amoxicillin/clavulanic acid high dose with cefdinir in the treatment of acute otitis media”, *Drugs.* 72(15), pp. 1991-7.
35. Chonmaitree, T., *et al.* (2003), “A randomized, placebo-controlled trial of the effect of antihistamine or corticosteroid treatment in acute otitis media”, *J Pediatr.* 143(3), pp. 377- 85.
36. Cunningham, M., *et al.* (2012), “Otitis media”, *Future Microbiol.* 7(6), pp. 733-53.
37. Hay, A. D., *et al.* (2009), “Paracetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children: the PITCH randomised controlled trial”, *Health Technol Assess.* 13(27), pp. iii-iv, ix-x, 1- 163.
38. Hoberman, A., *et al.* (2016), “Shortened Antimicrobial Treatment for Acute Otitis Media in Young Children”, *N Engl J Med.* 375(25), pp. 2446-2456.
39. Hoberman, A., *et al.* (2011), “Treatment of acute otitis media in children under 2 years of age”, *N Engl J Med.* 364(2), pp. 105-15.
40. Koivunen, P., *et al.* (1999), “Time to development of acute otitis media during an upper respiratory tract infection in children”, *Pediatr Infect Dis J.* 18(3), pp. 303-5.

41. Korona-Glowniak, I., *et al.* (2018), “Resistant *Streptococcus pneumoniae* strains in children with acute otitis media- high risk of persistent colonization after treatment”, *BMC Infect Dis.* 18(1), p. 478.
42. Laine, M. K., *et al.* (2010), “Symptoms or symptom-based scores cannot predict acute otitis media at otitis-prone age”, *Pediatrics.* 125(5), pp. e1154-61.
43. Marchisio, P., *et al.* (2014), “Medical prevention of recurrent acute otitis media: an updated overview”, *Expert Rev Anti Infect Ther.* 12(5), pp. 611-20.
44. Marra, L. P., *et al.* (2022), “Effectiveness of Pneumococcal Vaccines on Otitis Media in Children: A Systematic Review”, *Value Health.* 25(6), pp. 1042-1056.
45. Norhayati, M. N., Ho, J. J., and Azman, M. Y. (2015), “Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children”, *Cochrane Database Syst Rev*(3), p. Cd010089.
46. Prymula, R., *et al.* (2006), “Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non- typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study”, *Lancet.* 367(9512), pp. 740-8.
47. Roland, P. S., *et al.* (2004), “Topical ciprofloxacin/dexamethasone otic suspension is superior to ofloxacin otic solution in the treatment of children with acute otitis media with otorrhea through tympanostomy tubes”, *Pediatrics.* 113(1 Pt 1), pp. e40-6.
48. Rosenfeld, R. M., *et al.* (2022), “Clinical Practice Guideline: Tympanostomy Tubes in Children (Update)”, *Otolaryngol Head Neck Surg.* 166(1_suppl), pp. S1-s55.
49. Rothman, S., *et al.* (2018), “Treatment of Acute Otitis Media in the Pediatric Emergency Department”, *Pediatr Infect Dis J.* 37(6), pp. 520-525.

50. Rovers, M. M., *et al.* (2006), “Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data”, *Lancet*. 368(9545), pp. 1429-35.
51. Ruohola, A., Laine, M. K., and Tähtinen, P. A. (2018), “Effect of Antimicrobial Treatment on the Resolution of Middle-Ear Effusion After Acute Otitis Media”, *J Pediatric Infect Dis Soc*. 7(1), pp. 64-70.
52. Sjoukes, A., *et al.* (2016), “Paracetamol (acetaminophen) or non-steroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined, for pain relief in acute otitis media in children”, *Cochrane Database Syst Rev*. 12(12), p. Cd011534.
53. Uhari, M. and Möttönen, M. (1999), “An open randomized controlled trial of infection prevention in child day-care centers”, *Pediatr Infect Dis J*. 18(8), pp. 672-7.
54. Uitti, J. M., *et al.* (2013), “Symptoms and otoscopic signs in bilateral and unilateral acute otitis media”, *Pediatrics*. 131(2), pp. e398-405.
55. Venekamp, R. P., Prasad, V., and Hay, A. D. (2016), “Are topical antibiotics an alternative to oral antibiotics for children with acute otitis media and ear discharge?”, *Bmj*. 352, p. i308.
56. Wood, D. N., Nakas, N., and Gregory, C. W. (2012), “Clinical trials assessing ototopical agents in the treatment of pain associated with acute otitis media in children”, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 76(9), pp. 1229-35.
57. Uhari, Matti, Mäntysaari, Kerttu, and Niemelä, Marjo (1996), “Meta-Analytic Review of the Risk Factors for Acute Otitis Media”, *Clinical Infectious Diseases*. 22(6), pp. 1079- 1083.

Được tài trợ in ấn bởi Công ty GSK Việt Nam

