

Kết quả điều trị bằng azithromycin đường tĩnh mạch ở trẻ em viêm phổi nhiễm *Mycoplasma pneumoniae*

Results of intravenous azithromycin in treating *Mycoplasma pneumonia* in children: A case series study

Nguyễn Thị Thanh Phúc, Trần Thanh Tú,
Nguyễn Thị Hồng Hà, Phan Ngọc, Đinh Thị Hoa,
Vũ Đức Anh, Nguyễn Ngọc Văn,
Nguyễn Thị Thu Hằng, Đỗ Thị Hậu, Vũ Thị Hải Oanh

Bệnh viện Nhi Trung ương

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của azithromycin IV trong điều trị viêm phổi nhiễm *M. pneumoniae* ở trẻ nhỏ. **Đối tượng và phương pháp:** Mô tả một loạt ca bệnh viêm phổi nhiễm *M. pneumoniae* được điều trị bằng azithromycin IV tại Trung tâm quốc tế- Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 3 đến tháng 7 năm 2023. **Kết quả:** Tỷ lệ khỏi khi điều trị azithromycin IV là 59/61 trẻ, 2 trường hợp chuyển đổi thuốc do có dấu hiệu phát ban/tiền sử dị ứng. Không có trẻ có phản ứng bất lợi nặng nguy hiểm, không ảnh hưởng đến chức năng gan thận. **Kết luận:** Azithromycin IV là thuốc hiệu quả và an toàn trong điều trị viêm phổi nhiễm *M. pneumoniae* ở trẻ em.

Từ khóa: Viêm phổi nhiễm *M. pneumoniae*, azithromycin tĩnh mạch.

Summary

Objective: To evaluate the efficacy and safety of IV azithromycin to treat pneumonia cause by *Mycoplasma pneumonia* in children. **Subject and method:** A case series conducted at The International Department - National Children Hospital in Vietnam from March to July 2023 involving hospitalised children receiving IV azithromycin to treat *Mycoplasma pneumonia*. **Result:** There were 59 out of 61 children reported to achieve a full recovery with IV azithromycin. Two cases required a change of treatment due to either allergic reactions with the history of azithromycin allergy. No cases reported to develop kidney or liver function failure. **Conclusion:** IV azithromycin is effective and safe in treating young children suffered from pneumonia caused by *Mycoplasma pneumonia*.

Keywords: *Mycoplasma pneumonia*, azithromycin IV.

Ngày nhận bài: 10/10/2023, ngày chấp nhận đăng: 22/11/2023

Người phản hồi: Nguyễn Thị Thanh Phúc, Email: bsphucnhi@gmail.com - Bệnh viện Nhi Trung ương

1. Đặt vấn đề

Viêm phổi do *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*) là bệnh lý tổn thương phổi do nhiễm *M. pneumoniae*. Bệnh thường hay gặp ở nhóm trẻ lớn và người lớn [1]. Theo một nghiên cứu của Mỹ, trẻ từ 5 đến 10 tuổi, tỷ lệ mắc viêm phổi do *M. pneumoniae* là 16%; trong khi đó, nhóm trẻ 10 đến 17 tuổi tỉ lệ này lên tới 23% [2]. Do *M. pneumoniae* có cấu tạo đặc biệt không có vách tế bào nên nhóm kháng sinh được dùng trong điều trị viêm phổi do *M. pneumoniae* là các kháng sinh tác động trong tế bào như macrolide, tetracycline và quinolone. Macrolide là thuốc điều trị ưu tiên trong nhiễm khuẩn đường hô hấp do *M. pneumoniae* vì MIC thấp để chống lại vi khuẩn, ít độc tính và không có chống chỉ định ở trẻ nhỏ. Các macrolide hiện nay thường được sử dụng là: Clarithromycin và azithromycin đường uống. Những năm gần đây, tuổi mắc viêm phổi do *M. pneumoniae* ngày càng nhỏ và tổn thương phổi nặng dẫn đến việc điều trị gặp nhiều khó khăn. Clarithromycin đường uống có vị đắng, khó sử dụng ở trẻ nhỏ, azithromycin đường uống sinh khả dụng thấp khoảng 40% [3], trong khi tetracycline và quinolone có nhiều tác dụng bất lợi đặc biệt ở trẻ em cần cân nhắc kỹ khi sử dụng [4]. Tetracycline kết hợp với canxi tạo phức hợp bền vững, thành phần nhiều trong xương và răng, làm hỏng men răng, răng có màu vàng, xám, nâu vĩnh viễn và ảnh hưởng xấu đến phát triển xương của trẻ, không dùng cho trẻ < 8 tuổi [5]. Quinolone có thể gây thoái hoá sụn ở khớp chịu trọng lực trên nhiều loài động vật non, do đó không nên sử dụng cho trẻ em dưới 18 tuổi. Nhiều nghiên cứu trên thế giới chỉ ra rằng số lượng trẻ nhiễm *M. pneumoniae* mang gen kháng macrolide cao tuy nhiên trên thực tế lâm sàng trẻ vẫn đáp ứng tốt với macrolide [6], [7]. Azithromycin IV có sinh khả dụng 100%, được sử dụng 1 lần/ngày rất thuận lợi cho bệnh nhân cũng như bác sĩ. Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu trên lâm sàng chứng minh được tác dụng cũng như tính an toàn của azithromycin IV trên trẻ nhỏ mắc viêm phổi nhiễm *M. pneumoniae*. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: "Kết quả điều trị bằng

azithromycin IV ở trẻ em viêm phổi nhiễm *M. pneumoniae*" với mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của azithromycin IV trong điều trị viêm phổi nhiễm M. pneumoniae ở trẻ em.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Bao gồm tất cả các bệnh nhân viêm phổi nhiễm *M. pneumoniae* được điều trị bằng azithromycin IV tại Trung tâm quốc tế từ tháng 3 đến tháng 7 năm 2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Viêm phổi được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của Bộ Y tế [8]:

Trẻ có ho, sốt: Thân nhiệt $\geq 37,5$ độ C, và kèm theo ít nhất một trong các dấu hiệu sau:

Thở nhanh so với tuổi: Trẻ nhỏ < 2 tháng tuổi, nhịp thở ≥ 60 lần/phút; 2 tháng đến ≤ 12 tháng, nhịp thở ≥ 50 lần/phút; 12 tháng đến 5 tuổi, nhịp thở ≥ 40 lần/phút.

Rút lõm lồng ngực.

Nghe phổi thấy bất thường: giảm thông khí, có tiếng bất thường (ran ẩm, ran nổ, ran phế quản).

X-quang phổi có hình ảnh thâm nhiễm nhu mô phổi: Rải rác hai bên, tập trung từng thùy, phân thùy, thâm nhiễm mô kẽ, hoặc hình ảnh hỗn hợp.

Có bằng chứng nhiễm *M. pneumoniae* được xác định bằng: PCR dịch tỵ hầu dương tính và/hoặc IgM *M. pneumoniae* huyết thanh dương tính.

Được điều trị bằng azithromycin IV.

Tiêu chuẩn loại trừ

Những bệnh nhân được điều trị azithromycin IV nhưng PCR *Mycoplasma* và IgM *Mycoplasma* đều âm tính.

Tiêu chuẩn khỏi bệnh

Lâm sàng ổn định, theo dõi trong 7 ngày không cần đổi sang nhóm kháng sinh quinolone.

Tiêu chuẩn thất bại

Trong vòng 72 giờ sau điều trị còn sốt hoặc lâm sàng xấu đi [9].

Tiêu chuẩn xét nghiệm

Tăng men gan: GOT > 55U/L, GPT > 40U/L; tăng creatinin máu: 1-12 tháng > 35 μ mol/L, trẻ em > 62 μ mol/L; tiêu chuẩn giảm bạch cầu hạt < 1500 BC/ml [10].

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả tiến cứu loại ca bệnh.

Chọn mẫu nghiên cứu: Cỡ mẫu thuận tiện, lấy toàn bộ bệnh nhi đủ tiêu chuẩn.

Phương pháp thu nhập và phân tích số liệu: Thu thập thông tin bệnh nhân theo mẫu bệnh án nghiên cứu chung. Phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Thông tin bệnh nhân nghiên cứu được bảo đảm giữ bí mật, nghiên cứu không can thiệp vào quá trình điều trị của bệnh nhân. Azithromycin IV là thuốc đã được lưu hành (Vizimtex số đăng ký lưu hành: VN-20412-17), với liều duy nhất trong ngày 10mg/kg (tối đa 500mg) trong 3-5 ngày.

3. Kết quả

Trong thời gian nghiên cứu, có 61 bệnh nhi được lấy vào nghiên cứu.

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu**Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu**

Đặc điểm chung		n	Tỷ lệ %
Tuổi	≤ 24 tháng	23	37,7
	> 24 tháng	38	62,3
Giới	Nam	33	54,1
	Nữ	28	45,9
Tiền sử dùng KS	Có	61	100
	Không	0	0
Loại kháng sinh	Macrolide đường uống	36	59,0
	Kháng sinh khác	25	41,0

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $35 \pm 25,7$ (tháng), có 23/61 (37,7%) ≤ 24 tháng, tỷ lệ nam/nữ là 1,18/1. Có 61/61 (100%) trẻ được điều trị kháng sinh trước vào viện, trong đó có 36/61 (59%) bệnh nhân dùng macrolide đường uống.

3.2. Đặc điểm lâm sàng của nhóm nghiên cứu**Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng nhóm nghiên cứu**

Đặc điểm lâm sàng		n	Tỷ lệ %
Khò khè	Có	23	37,7
	Không	38	62,3
Rút lõm lồng ngực	Có	5	8,2
	Không	56	91,8
Thở rên	Có	0	0
	Không	61	100
Xuất tiết mũi họng	Có	32	52,5
	Không	29	47,5
Rỉ rào phế nang giảm	Có	3	4,9
	Không	58	95,1

Đặc điểm lâm sàng		n	Tỷ lệ %
Ran ẩm/ ran rít	Có	50	82,0
	Không	11	18,0
Hội chứng đông đặc	Có	0	0
	Không	61	100

Nhận xét: Các triệu chứng lâm sàng hay gặp là xuất tiết mũi họng gặp ở 32/61 (52,5%), khô khè 23/61 (37,7%), ran ẩm/ran rít gặp ở 50/61 (82%), không phát hiện được hội chứng đông đặc.

3.3. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3. Đặc điểm cận lâm sàng

Đặc điểm cận lâm sàng		n	Tỷ lệ %
Hình ảnh X-quang	Tổn thương thùy phổi	53	86,9
	Thâm nhiễm phế nang	8	13,1
Đồng nhiễm vi khuẩn	Có	12	19,7
	Không	49	80,3

Nhận xét: Hình ảnh tổn thương thùy phổi là dạng tổn thương chủ yếu trên X-quang chiếm 53/61 (86,9%), kết quả cấy dịch tỵ hầu cho thấy có 12/61 (19,7%) có đồng nhiễm vi khuẩn.

3.4. Kết quả điều trị

Bảng 4. Kết quả điều trị

Thuốc điều trị	n	Tỷ lệ %
Beta-lactam => Azithromycin IV	4	6,6
Macrolide đường uống => Azithromycin IV	26	42,6
Azithromycin IV từ đầu	29	47,5
Azithromycin IV=> Quinolone	2	3,3
Tổng	61	100

Nhận xét: Bệnh nhân được điều trị bằng azithromycin IV khỏi xuất viện là 59/61 (96,7%), có 2/61 (3,3%) bệnh nhân chuyển điều trị quinolone. 26/61 (42,6%) bệnh nhân thất bại macrolide uống chuyển điều trị azithromycin IV.

3.5. Phản ứng bất lợi khi dùng azithromycin IV

Bảng 5. Phản ứng bất lợi khi sử dụng azithromycin IV

Phản ứng bất lợi		n	Tỷ lệ %
Shock phản vệ	Có	0	0
	Không	61	100
Phù mạch	Có	0	0
	Không	61	100
Phát ban	Có	6	9,8
	Không	55	90,2
Tăng men gan	Có	0	0
	Không	38	100

Phản ứng bất lợi		n	Tỷ lệ %
Tăng creatinin máu	Có	0	0
	Không	38	100
Giảm bạch cầu hạt	Có	3	4,9
	Không	58	95,1

Nhận xét: Không có trường hợp nào sốc phản vệ, phản ứng bất lợi ở mức độ nhẹ (phát ban) với tỷ lệ thấp 6/61 (9,8%), có 3/61 (4,9%) bệnh nhân giảm bạch cầu hạt, có 38 bệnh nhân được xét nghiệm chức năng gan thận sau điều trị cho kết quả bình thường.

4. Bàn luận

4.1. Đối tượng

Tuổi trung bình bệnh nhân viêm phổi nhiễm *M. pneumoniae* được điều trị azithromycin IV là $35 \pm 25,7$ (tháng). Nhóm tuổi ≤ 24 tháng là 23/61 (37,7%).

Nhóm tuổi trong nghiên cứu này thấp hơn so với các nghiên cứu khác, vì khi lựa chọn kháng sinh azithromycin IV thay thế macrolide đường uống sẽ ưu tiên lựa chọn nhóm trẻ < 3 tuổi đã sử dụng macrolide đường uống không hiệu quả.

Mức độ tổn thương trên X-quang của trẻ là tổn thương mức độ trung bình, chỉ có 8/61 (13,1%) trẻ có dấu hiệu suy hô hấp trên lâm sàng.

61/61 (100%) trẻ được sử dụng kháng sinh trước khi vào viện, thời gian điều trị kháng sinh trung bình $9,5 \pm 7,1$ ngày. Bệnh nhân sử dụng macrolide uống trước vào viện là 36/61 (59,0%). 12/61 (19,7%) trẻ có kèm theo đồng nhiễm (được xác định bằng cấy dịch tỵ hầu).

4.2. Hiệu quả

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân khỏi đạt 59/61 (96,7%), cao hơn các nghiên cứu dùng macrolide đường uống. Mặc dù tỷ lệ bệnh nhân viêm phổi nhiễm *M. pneumoniae* mang gen kháng macrolide có tỷ lệ cao nhưng các nghiên cứu cũng đề cập tới việc bệnh nhân vẫn đáp ứng với macrolide đường uống [7].

Tỷ lệ chuyển azithromycin IV sang quinolone trong nghiên cứu của chúng tôi là 2/61 (3,3%) bệnh

nhân sau liệu điều trị đầu tiên do trẻ có dấu hiệu phát ban, không có các dấu hiệu khác của phản vệ.

Một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị:

Thời gian dùng macrolide đường uống trước vào viện $> 50\%$.

Đồng nhiễm vi khuẩn khác: 12/61(19,7%) trẻ có kèm theo đồng nhiễm *H. influenzae* và *S. pneumoniae*.

Trong 61 bệnh nhân nghiên cứu, có 16 bệnh nhân chỉ điều trị azithromycin IV không phối hợp kháng sinh khác: 15 bệnh nhân không đồng nhiễm, 1 bệnh nhân đồng nhiễm *H. influenzae* kháng sinh đồ *H. influenzae* nhạy azithromycin.

4.3. An toàn

Dị ứng: 2/61 (3,3%) bệnh nhân có dấu hiệu nổi ban sau tiêm azithromycin IV liều đầu tiên, cả 2 bệnh nhân đều có tiền sử dị ứng, không có bệnh nhân nào có biểu hiện nặng như shock phản vệ.

Chức năng gan thận: Trong nghiên cứu của chúng tôi có 38 trẻ được thăm dò chức năng gan thận sau điều trị cho kết quả bình thường.

Giảm bạch cầu hạt: Có 3 bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trong đó 1 bệnh nhân nhiễm cúm A, 2 bệnh nhân sau đợt điều trị azithromycin IV có giảm bạch cầu hạt, sau 1 tuần, xét nghiệm lại bạch cầu hạt của bệnh nhân trở về bình thường.

5. Kết luận

Azithromycin IV là thuốc an toàn và hiệu quả trong điều trị viêm phổi nhiễm *M. pneumoniae* ở trẻ em.

Khuyến cáo

Chỉ định azithromycin IV cho trẻ em viêm phổi nhiễm *M. pneumoniae* đặc biệt là nhóm trẻ dưới 3 tuổi và có tổn thương phổi nặng.

Tài liệu tham khảo

1. Jain S, Williams DJ, Arnold SR et al (2015) *Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children*. N Engl J Med 372(9): 835-845.
2. Kleigman R, Geme J, Blum N, Shah S, Wilson K, Tasker R (2019) *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Philadelphia PA: Elsevier: 1609.
3. Singlas E (1995) *Clinical pharmacokinetics of azithromycin*. Pathol Biol (Paris) 43(6): 505–511.
4. Kong W, Mao W, Zhang L et al (2023) *Disproportionality analysis of quinolone safety in children using data from the FDA adverse event reporting system (FAERS)*. Front Pediatr 10.
5. Tetracycline (Antibiotics) Uses, Dosage, Side Effects. Drugs.com, <<https://www.drugs.com/tetracycline.html>>, accessed: 27/09/2023.
6. Pereyre S, Goret J, Bébéar C (2016) *Mycoplasma pneumoniae: Current knowledge on macrolide resistance and treatment*. Front Microbiol 7: 974.
7. Matsuda K, Narita M, Sera N et al (2013) *Gene and cytokine profile analysis of macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae infection in Fukuoka, Japan*. BMC Infect Dis 13: 591.
8. Bộ Y tế (2014) *Tài liệu hướng dẫn kỹ năng lồng ghép chăm sóc trẻ bệnh*.
9. Jang MS, Kim BG, Kim J (2021) *Prediction model for prolonged fever in patients with Mycoplasma pneumoniae pneumonia: A retrospective study of 716 pediatric patient*. BMC Pulm Med 21(1): 168. doi: 10.1186/s12890-021-01534-2.
10. Bệnh viện Nhi Trung ương (2016) *Cẩm nang hướng dẫn sử dụng dịch vụ xét nghiệm sinh hóa*.