

Phân tích thực trạng sử dụng kháng sinh meropenem trong việc điều trị nhiễm trùng thần kinh trung ương tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

An analysis of meropenem administration status in the treatment of central nervous system infection at 108 Military Central Hospital

Phạm Văn Huy², Lê Thành Đức¹, Lê Bá Hải¹,
Nguyễn Thu Hương¹, Lê Minh Hồng²,
Nguyễn Đức Trung², Đinh Thị Lan Anh²,
Nguyễn Đặng Phương Anh² và Nguyễn Thị Liên Hương^{1,*}

¹Trường Đại học Dược Hà Nội,
²Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Meropenem là một kháng sinh quan trọng trong điều trị nhiễm trùng thần kinh trung ương (NTTKTU), đặc biệt khi tỷ lệ vi khuẩn Gram âm đa kháng đang tăng cao. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu phân tích thực trạng sử dụng meropenem ở những bệnh nhân mắc bệnh NTKTU tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 trong năm 2023. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp mô tả hồi cứu cắt ngang, dựa trên dữ liệu thu được từ hồ sơ bệnh án của những bệnh nhân có chẩn đoán NTKTU, được điều trị bằng meropenem tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 giai đoạn 01/01/2023-31/12/2023. Mức độ phù hợp về chỉ định, liều dùng của meropenem được đánh giá dựa trên các hướng dẫn điều trị nhiễm trùng thần kinh trung ương tại Việt Nam và trên thế giới, Dược thư Quốc gia Việt Nam và các tờ thông tin sản phẩm lưu hành tại bệnh viện. **Kết quả:** Nghiên cứu ghi nhận 47 bệnh nhân có chẩn đoán NTKTU được điều trị bằng meropenem tại bệnh viện. Vi khuẩn Gram âm là tác nhân gây bệnh phổ biến nhất. Có 18 bệnh án sử dụng phác đồ khởi đầu không chứa meropenem, 29 bệnh án còn lại sử dụng meropenem là kháng sinh ban đầu. Chỉ có 3 phác đồ meropenem đơn độc được sử dụng, còn lại là phác đồ phối hợp. Tỷ lệ sử dụng meropenem phù hợp với vai trò kháng sinh ban đầu, thay thế và hướng đích lần lượt là 55,2%, 75,0% và 50,0%. Có 32/45 (71,1%) bệnh nhân sử dụng đúng liều theo khuyến cáo. Có 100% bệnh nhân truyền tĩnh mạch và 83% bệnh nhân được truyền kéo dài 3 giờ. **Kết luận:** Mức độ phù hợp của meropenem cả về mặt chỉ định và liều dùng trong đơn kê tại bệnh viện khá cao, tuy vậy vẫn còn tỷ lệ nhất định chưa phù hợp theo khuyến cáo. Do đó, dược sĩ lâm sàng cần tham gia hỗ trợ để rà soát và tối ưu hóa sử dụng meropenem trên quần thể bệnh nhân nhạy cảm này.

Từ khóa: Nhiễm trùng thần kinh trung ương, meropenem.

Summary

Objective: Meropenem is an important antibiotic in the treatment of central nervous system infection, especially with the increase of the multi-drug resistant Gram negative bacteria rate. Therefore, this research was conducted to analyze meropenem administration status in patients diagnosed with

Ngày nhận bài: 26/8/2024, ngày chấp nhận đăng: 20/9/2024

*Người liên hệ: huongntl@hup.edu.vn - Trường Đại học Dược Hà Nội

central nervous system infection, treated by meropenem at 108 Military Central Hospital in 2023. *Subject and method:* Research was conducted as a cross-sectional retrospective study description, according to data from medical records of the patients who were diagnosed with central nervous system infection, treated by meropenem at 108 Military Central Hospital from 1 January to 31 December, 2023. The rationality of meropenem indication and dose was assessed with Vietnamese and international guidelines for treating central nervous system infection, Vietnam National Formulary and the Summary Product Characteristics. *Result:* There were 47 patients diagnosed with central nervous system infection and treated by meropenem in our research. The most common etiology was Gram-negative bacteria. There were 18 medical records used the non-meropenem initial therapies, others 29 medical records used meropenem as an initiation. Only 3 monotherapies of meropenem, the others were combination. The percentage of rationality of meropenem administration as the initial, alternative, and targeted antibiotic were 55.2%, 75.0%, and 50.0%, respectively. There were 32/45 (71.1%) patients had the appropriate dose according to recommendation. There was 100% of the patients with intravenous infusion and 83% of them with 3-hour extended infusion. *Conclusion:* The rationality in terms of both indication and dose in hospital prescriptions was relatively good; however, it remained a certain rate that did not align with recommendations. Therefore, it is necessary for clinical pharmacists to participate in reviewing and optimizing meropenem administration in these sensitive patients.

Keywords: Central nervous system infection, meropenem.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm trùng thần kinh trung ương (NTTKTƯ) là một bệnh lý nguy hiểm, có tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong cao (có thể lên tới 29%, mặc dù chỉ chiếm khoảng 4% số ca điều trị tại ICU), để lại di chứng lâu dài trên bệnh nhân, ảnh hưởng xấu đến chất lượng cuộc sống của những người mắc bệnh¹. Đây là một bệnh lý khó điều trị, vì chỉ có các thuốc có tính thấm tốt qua hàng rào máu - não, đạt nồng độ diệt khuẩn trong dịch não tủy mới được khuyến cáo điều trị bệnh lý này¹.

Meropenem là một kháng sinh nhóm carbapenem, có phổ kháng khuẩn rộng, từ vi khuẩn Gram dương, vi khuẩn Gram âm, đến một số chủng vi khuẩn kỵ khí, đồng thời cũng bền vững với nhiều enzym beta-lactamase do vi khuẩn tiết ra, bao gồm cả ESBL². Tính thấm qua hàng rào máu - não của kháng sinh này tăng lên khi màng não bị viêm, đủ để đạt được nồng độ điều trị trong dịch não tủy³. Nhờ các ưu điểm trên, meropenem đóng vai trò quan trọng trong điều trị NTKTƯ do vi khuẩn gây ra. Tuy nhiên, meropenem được xếp vào danh sách các kháng sinh nhóm 1 được ưu tiên quản lý trong bệnh viện (theo quyết định 5631/QĐ-BYT) do đây là kháng sinh dự trữ để điều trị các vi khuẩn Gram âm đa kháng, các ca bệnh nặng, các ca bệnh thất bại điều trị với các kháng sinh khác⁴. Trong bối cảnh tỷ

lệ kháng kháng sinh của vi khuẩn Gram âm đang ngày một gia tăng, tình trạng sử dụng meropenem để điều trị NTKTƯ trong các khoa lâm sàng phải được giám sát chặt chẽ, cần có nhiều can thiệp để tối ưu hóa việc sử dụng meropenem trên bệnh nhân.

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 là bệnh viện quân đội tuyến cuối, hạng đặc biệt, có mô hình nhiễm khuẩn phức tạp, tiếp nhận nhiều ca nhiễm khuẩn nặng từ tuyến huyện, tuyến tỉnh, vì vậy nhu cầu điều trị bằng kháng sinh tại đây rất lớn. Bệnh viện đã triển khai nhiều phương án quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện nhằm tối ưu hóa sử dụng thuốc và bảo tồn các kháng sinh dự trữ như meropenem. Đối với bệnh lý NTKTƯ, đề tài được tiến hành với mục tiêu phân tích thực trạng sử dụng meropenem tại bệnh viện. Đây là tiền đề kết hợp cùng với thực nghiệm cứu về mô hình được động học/dược lực học của meropenem trong dịch não tủy, từ đó hướng tới tối ưu hóa sử dụng và quản lý kháng sinh meropenem trong điều trị nhóm bệnh lý này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn: Hồ sơ bệnh án của các bệnh nhân có chẩn đoán nhiễm trùng thần kinh trung ương (bao gồm viêm màng não, viêm não, áp

xe não), được điều trị bằng meropenem, và có thời điểm nhập viện từ 01/01/2023 đến 31/12/2023 tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

Tiêu chuẩn loại trừ: Ít nhất một trong các tiêu chuẩn dưới đây:

Các trường hợp không tìm thấy bệnh án;

Bệnh nhân đã được xác định có một nguyên nhân gây bệnh là tự miễn;

Bệnh nhân có thời gian sử dụng meropenem dưới 24 giờ.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, hồi cứu cắt ngang, dựa trên hồ sơ bệnh án của bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn nghiên cứu. Mức độ phù hợp về chỉ định của meropenem trong phác đồ điều trị được đánh giá căn cứ theo các hướng dẫn điều trị tại Việt Nam và trên thế giới, với sự đồng thuận của bác sĩ và dược sĩ lâm sàng. Mức độ phù hợp về liều dùng được đánh giá dựa trên liều khuyến cáo được ghi trong Dược thư Quốc gia Việt Nam 2022 hoặc các tờ thông tin sản phẩm thuốc lưu hành tại bệnh viện.

Các hướng dẫn điều trị được sử dụng để đánh giá mức độ phù hợp về chỉ định bao gồm:

Hướng dẫn sử dụng kháng sinh, Bộ Y tế (2015) - Chương “Viêm màng não mủ”.

The Management of Encephalitis: Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (2008)⁶.

ESCMID guideline: Diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis (2016)⁷.

The management of acute meningitis: Sn update (2022)⁸.

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases guidelines on diagnosis and treatment of brain abscess in children and adults (2023)⁹.

Một số quy ước trong nghiên cứu

Meropenem được coi là kháng sinh kinh nghiệm (ban đầu hoặc thay thế) nếu được sử dụng khi chưa có hoặc không có kết quả kháng sinh đồ, hoặc kết quả kháng sinh đồ cho thấy vi khuẩn đã đề kháng meropenem. Trong đó, kinh nghiệm ban đầu khi meropenem được sử dụng ở phác đồ kháng sinh kinh nghiệm đầu tiên sau khi bệnh nhân được chẩn đoán NTTKTƯ; và kinh nghiệm thay thế khi meropenem được sử dụng trong phác đồ kháng sinh kinh nghiệm sau khi ngừng phác đồ kháng sinh ban đầu.

Meropenem được coi là kháng sinh hướng đích vi khuẩn nếu được sử dụng sau khi nhận được thông tin từ kết quả kháng sinh đồ cho thấy vi khuẩn còn nhạy cảm với meropenem.

Xử lý số liệu: Sau khi được thu thập và làm sạch, dữ liệu sẽ được xử lý, thống kê, phân tích bằng hai phần mềm Microsoft Office Excel 2016 và RStudio 4.2.2. Các kết quả nghiên cứu được trình bày theo số lượng (n) và tỷ lệ phần trăm (%).

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm quần thể bệnh nhân và vi sinh ghi nhận được trong nghiên cứu

Nhiên cứu tiến hành phân tích trên 47 bệnh án thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ. Một số đặc điểm chung của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được thể hiện chi tiết trong Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm chung trong mẫu nghiên cứu (n = 47)

Đặc điểm chung		Số lượng (n)	Tỷ lệ %
Giới tính	Nam	34	72,3
	Nữ	13	27,7
Độ tuổi	Dưới 65 tuổi	24	51,1
	Từ 65 tuổi trở lên	23	48,9
Bệnh chính	Viêm màng não	34	72,3
	Viêm não	3	6,4
	Viêm não - màng não	7	14,9
	Áp xe não	3	6,4

Đặc điểm chung			Số lượng (n)	Tỷ lệ %
Phân nhóm bệnh nhân theo độ thanh thải creatinin - CrCl (ml/phút)	CrCl > 50	Không cần hiệu chỉnh liều meropenem	33	70,2
	CrCl ≤ 50	Cần hiệu chỉnh liều meropenem theo khuyến cáo cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận	12	25,5
	Không có xét nghiệm		2	4,3
Hiệu quả điều trị	Bệnh cải thiện		30	63,8
	Xin về (tiền lượng tử vong)		14	29,8
	Tử vong tại bệnh viện		3	6,4

Kết quả nghiên cứu cho thấy đa số bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu là bệnh nhân nam, chiếm tỷ lệ 72,3%. Tỷ lệ bệnh nhân là người cao tuổi (từ 65 tuổi trở lên) chiếm khoảng một nửa. Bệnh lý NTTKTƯ được ghi nhận nhiều nhất là viêm màng não với 34/47 (72,3%) bệnh nhân. Hầu hết tất cả các bệnh nhân được làm xét nghiệm chức năng thận dựa trên giá trị thanh thải creatinin huyết thanh. Kết thúc đợt điều trị tại bệnh viện, 30 bệnh nhân có tình trạng bệnh tiến triển tốt lên, chiếm gần 63,8%, tuy nhiên có 3 bệnh nhân tử vong tại bệnh viện.

Bảng 2 thể hiện các nhóm vi sinh vật phân lập được từ các mẫu bệnh phẩm dương tính.

Bảng 2. Phân nhóm vi sinh vật xét nghiệm được (n = 47)

Nhóm vi sinh vật	Số lượng (n)	Tỷ lệ %	Số lượng còn nhạy cảm với meropenem (n)
Vi khuẩn Gram âm	16	34,0	3
<i>A. baumannii</i>	2	4,3	0
<i>E. coli</i>	3	6,4	1
<i>K. pneumoniae</i>	9	19,1	1
<i>P. aeruginosa</i>	2	4,3	1
Vi khuẩn Gram dương	11	23,4	x
MRSA	3	6,4	x
<i>Staphylococcus capitis</i>	1	2,1	x
Các chủng <i>Streptococcus</i>	7	14,9	x
Vi khuẩn lao	1	2,1	x
Virus (EBV)	5	10,6	x
Nấm (<i>T. asahii</i>)	1	2,1	x

Trong số các mẫu bệnh phẩm dương tính, vi khuẩn là căn nguyên chiếm tỷ lệ cao nhất với phần lớn là các chủng Gram âm (chiếm 34,0%). Có 11 mẫu dương tính với vi khuẩn Gram dương. Chúng tôi cũng ghi nhận số bệnh án dương tính với vi khuẩn lao, virus, và vi nấm lần lượt là 1, 5, và 1. Trong các mẫu bệnh phẩm phân lập ra vi khuẩn Gram âm, chỉ có 3 bệnh phẩm trả về kết quả vi khuẩn còn nhạy cảm với meropenem.

3.2. Đặc điểm sử dụng meropenem trong mẫu nghiên cứu

Đặc điểm phác đồ kháng sinh ban đầu được sử dụng trên bệnh nhân mắc bệnh NTTKTƯ trong mẫu nghiên cứu được thể hiện ở Bảng 3.

Bảng 3. Phác đồ kháng sinh ban đầu

Phác đồ kháng sinh ban đầu	Số lượng (n)	Tỷ lệ %
Không chứa meropenem	18	38,3
Chứa cephalosporin thế hệ 3	16	34,0
Cephalosporin thế hệ 3 ± chất ức chế beta-lactamase	7	14,9
Cephalosporin thế hệ 3 + 1 thuốc nhóm khác	7	14,9
Cephalosporin thế hệ 3 + 2 thuốc nhóm khác	2	4,3
Không chứa cephalosporin thế hệ 3 (sử dụng aminosid, colistin, quinolon, vancomycin)	2	4,3
Chứa meropenem	29	61,7
Đơn độc	1	2,1
Phối hợp	28	59,6

Meropenem được chỉ định trong phác đồ kháng sinh ban đầu trên 29 bệnh nhân, đa số là phác đồ phối hợp với kháng sinh khác (28/29 bệnh nhân). Với phác đồ ban đầu không có chỉ định meropenem, cephalosporin thế hệ 3 là kháng sinh được lựa chọn trong hầu hết các phác đồ (16/18 bệnh nhân). Khi phác đồ ban đầu không chứa meropenem không cho thấy hiệu quả, bệnh nhân thường được chuyển sang phác đồ chứa meropenem. Một số nguyên nhân dẫn tới sự chuyển đổi này được tổng hợp ở Bảng 4.

Bảng 4. Nguyên nhân bệnh nhân được đổi từ phác đồ ban đầu không có meropenem sang phác đồ chứa meropenem (n = 18)

Nguyên nhân	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Bệnh không cải thiện hoặc cải thiện chậm	14	77,8
Tham khảo kết quả kháng sinh đồ	2	11,1
Đổi kháng sinh sau khi có kết quả nuôi cấy	1	5,6
Có chẩn đoán viêm màng não nhiễm khuẩn mà trước đó xác định là virus	1	5,6

Trong số các nguyên nhân ghi nhận được, tình trạng bệnh không cải thiện hoặc cải thiện chậm là nguyên nhân chủ yếu dẫn đến việc bác sĩ chuyển tiếp sang phác đồ meropenem (chiếm 77,8%). Ngoài ra, 2 bệnh nhân được chuyển đổi meropenem sau khi tham khảo kết quả kháng sinh đồ. Kết quả về chỉ định meropenem và tính phù hợp về chỉ định được trình bày trong Bảng 5.

Bảng 5. Vai trò và tỷ lệ phù hợp về chỉ định của meropenem (n = 47)

Vai trò	Tổng số		Phù hợp	
	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Kháng sinh kinh nghiệm	29	61,7	16	55,2
Ban đầu	16	34,0	12	75,0
Thay thế				
Kháng sinh hướng đích	2	4,3	1	50,0

Hầu hết bệnh nhân có chỉ định meropenem theo kinh nghiệm (45/47 bệnh nhân) trong đó, 61,7% bệnh nhân sử dụng meropenem trong phác đồ ban đầu. Tuy nhiên, chỉ hơn 1 nửa chỉ định meropenem theo kinh nghiệm ban đầu phù hợp theo các hướng dẫn điều trị của Việt Nam và trên thế giới. Meropenem được chỉ định theo đích trên 2

bệnh nhân, chiếm tỷ lệ nhỏ 4,3% và chỉ 1 bệnh nhân có chỉ định phù hợp theo khuyến cáo.

Các hướng dẫn điều trị khuyến cáo meropenem có thể được sử dụng đơn độc hoặc phối hợp với các thuốc nhóm khác. Bảng 6 tổng hợp lại tất cả các phác đồ điều trị chứa meropenem được dùng để điều trị NTTKTU trong mẫu nghiên cứu:

Bảng 6. Các phác đồ chứa meropenem trong mẫu nghiên cứu (n = 52)

Phác đồ chứa meropenem	Số lượng (n)	Tỷ lệ %
Phác đồ đơn độc	3	5,8
Phác đồ phối hợp với 1 thuốc nhóm khác (aminosid, colistin, quinolon, vancomycin)	31	59,6
Phác đồ phối hợp với 2 thuốc nhóm khác (aminosid, colistin, linezolid, quinolon, vancomycin)	13	25,0
Phác đồ phối hợp với 3 thuốc nhóm khác (aminosid, co-trimoxazol, daptomycin, linezolid, quinolon)	2	3,8
Phác đồ phối hợp có chứa thuốc điều trị lao	3	5,8

Meropenem được sử dụng chủ yếu trong các phác đồ phối hợp với các nhóm kháng sinh khác, trong đó phác đồ 2 thuốc (bao gồm cả meropenem) chiếm tỷ lệ cao (31/52 phác đồ). Ngoài ra, nghiên cứu ghi nhận có 3 trường hợp meropenem được phối hợp vào trong phác đồ điều trị lao.

Bảng 7 ghi nhận một số đặc điểm về liều dùng và cách dùng meropenem trên bệnh nhân.

Bảng 7. Đặc điểm về liều dùng (n = 45) và cách dùng meropenem (n = 47)

Đặc điểm về liều dùng căn cứ theo chức năng thận (n = 45)		Số lượng (n)	Tỷ lệ %
Phù hợp với khuyến cáo		32	71,1
Thấp hơn liều khuyến cáo		8	17,0
Cao hơn liều khuyến cáo		5	10,6
Đặc điểm về cách dùng thuốc (n = 47)		Số lượng (n)	Tỷ lệ %
Đường dùng	Tiêm truyền tĩnh mạch	47	100,0
Thời gian truyền 1 liều thuốc	1 giờ	4	8,5
	3 giờ	39	83,0
	Không rõ	4	8,5

Đa số các bệnh nhân được sử dụng meropenem với chế độ liều phù hợp theo các khuyến cáo tương ứng với mức chức năng thận của bệnh nhân, chiếm 71,1%. Tuy nhiên, vẫn có 5 bệnh nhân có chế độ liều cao hơn khuyến cáo (chiếm 10,6%). Tất cả bệnh nhân đều được sử dụng meropenem theo đường tĩnh mạch và hầu hết được truyền kéo dài trong 3 giờ (39/47 bệnh nhân, tương ứng 83%).

IV. BÀN LUẬN

Về đặc điểm quần thể bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh nhân người cao tuổi chiếm 48,9%, tỷ lệ gần một nửa. Điều này có thể giải thích là do đối tượng bệnh nhân cao tuổi bắt đầu suy giảm chức năng các cơ quan, hệ miễn dịch kém đi nên dễ mắc các bệnh nhiễm trùng, trong đó có bệnh NTTKTU¹⁰. Trong số các căn nguyên gây bệnh,

vi khuẩn Gram âm là căn nguyên phổ biến nhất phân lập được, đây là nhóm vi khuẩn nguy hiểm, tỷ lệ đề kháng kháng sinh cao, gây triệu chứng nặng hơn so với nhóm vi khuẩn Gram dương¹¹, vì vậy cũng đặt ra một vài thách thức trong điều trị.

Mẫu nghiên cứu ghi nhận 16 trường hợp bệnh nhân được sử dụng cephalosporin trước khi chuyển sang dùng meropenem để điều trị. Điều này phù hợp với các khuyến cáo điều trị NTTKTƯ, kháng sinh cephalosporin thế hệ 3 vẫn giữ vai trò quan trọng và thường được sử dụng đầu tiên, còn meropenem là kháng sinh dự trữ cho những ca bệnh nặng, được coi là lựa chọn cuối cùng trong điều trị nhiễm khuẩn nặng khi kém đáp ứng với các phác đồ kháng sinh trước đó⁴, do có phổ kháng khuẩn rộng, kháng lại nhiều beta-lactamase do vi khuẩn tiết ra¹². Đối với các trường hợp trên, đa số bệnh nhân được bác sĩ cân nhắc kỹ về mặt lâm sàng và cận lâm sàng, ghi nhận không có sự cải thiện hoặc cải thiện chậm trước khi đổi sang meropenem để tối ưu hóa điều trị. Như vậy, các bác sĩ tại bệnh viện rất quan tâm tới việc tối ưu hóa hiệu quả điều trị trên bệnh nhân, cân nhắc đổi sang meropenem khi phác đồ khởi đầu không cho thấy hiệu quả rõ rệt.

Meropenem được khuyến cáo sử dụng đơn độc hoặc phối hợp với các kháng sinh khác tùy từng trường hợp cụ thể¹. Trong nghiên cứu này, chỉ có 3 phác đồ meropenem đơn độc, còn lại đều là các phác đồ phối hợp, phần lớn là phối hợp meropenem với aminoglycosid. Việc phối hợp kháng sinh trong điều trị nhiễm khuẩn, đặc biệt là vi khuẩn Gram âm, thường với mục đích mở rộng phổ tác dụng vi khuẩn, tạo ra tác dụng hiệp đồng¹³⁻¹⁴. Tuy nhiên, việc lựa chọn phác đồ phối hợp phải dựa trên tình trạng nhiễm khuẩn, tình trạng bệnh nhân, đồng thời phải được tối ưu hóa về liều dùng và cách dùng để tối ưu hóa việc sử dụng thuốc¹⁵⁻¹⁶.

Về mức độ phù hợp của meropenem ở mặt chỉ định, tỷ lệ phù hợp là khá cao, do phần lớn bệnh nhân đều đã từng thất bại điều trị ở tuyến dưới với các kháng sinh khác. Những bệnh nhân này đã dùng kháng sinh mà tình trạng bệnh không cải thiện, có thể do vi khuẩn đã phát sinh các cơ chế đề kháng kháng sinh. Khi đó meropenem được sử dụng nhờ

tính bền vững với nhiều beta-lactamase của vi khuẩn và vẫn phát huy được tác dụng diệt khuẩn. Do đây là kháng sinh ưu tiên quản lý, meropenem phát huy được vai trò kháng sinh dự trữ để điều trị các ca bệnh nặng, các ca kháng thuốc. Tuy nhiên vẫn còn một số lượng nhất định sử dụng chưa phù hợp, khi bệnh nhân chưa được chỉ định các kháng sinh như penicillin hay cephalosporin trong phác đồ khởi đầu theo khuyến cáo, trước khi dùng meropenem.

Về tính phù hợp ở mặt liều dùng, tỷ lệ bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được dùng đúng liều khuyến cáo là 71,1%. Kết quả này cho thấy, bệnh nhân đã được quan tâm tới vấn đề liều dùng theo chức năng thận. Tuy nhiên, do hạn chế của nghiên cứu hồi cứu, nghiên cứu chưa đánh giá được mức độ tối ưu của các chế độ liều này với mức độ bệnh. Việc điều trị NTTKTƯ cần thiết phải có một chế độ liều phù hợp để thuốc có thể thẩm qua hàng rào máu não. Chế độ liều này phụ thuộc rất nhiều vào bệnh nhân cũng như mức độ nặng của bệnh. Nếu chế độ liều không đảm bảo, nồng độ thuốc tại đích điều trị không đạt như mong muốn có thể làm giảm hoặc thất bại điều trị¹⁷.

Về vấn đề cách dùng, tất cả các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi đều được dùng meropenem bằng đường tiêm truyền tĩnh mạch (phù hợp với khuyến cáo). Đa số bệnh nhân được truyền trong 3 giờ, khác với thông tin từ các tờ thông tin sản phẩm là meropenem được khuyến cáo thời gian truyền trong khoảng 15 đến 30 phút. Chế độ truyền dài được bác sĩ lựa chọn sử dụng phù hợp theo các nghiên cứu trong y văn liên quan tới tối ưu hóa dược động học/dược lực học (PK/PD) của meropenem. Một nghiên cứu của Shabaan và cộng sự (2017) so sánh hai nhóm dùng meropenem điều trị viêm màng não với hai cách dùng khác nhau là truyền kéo dài (4 giờ) và bolus gián đoạn (30 phút). Kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng nhóm truyền kéo dài cho tỷ lệ chữa khỏi lâm sàng và loại trừ vi khuẩn cao hơn, tỷ lệ tử vong thấp hơn¹⁸. Về mô phỏng dược động học của meropenem, khi truyền kéo dài 3 giờ với liều 2g mỗi 8 giờ thì sẽ đạt được PK/PD mục tiêu ở những vi khuẩn có MIC ≤ 1 mg/l với xác suất trên

90%¹⁹. Như vậy, chế độ truyền meropenem kéo dài 3 giờ mang lại hiệu quả lớn hơn chế độ liều được khuyến cáo trong y văn là 15-30 phút, do chế độ truyền này đảm bảo nồng độ meropenem đạt ngưỡng điều trị trong thời gian đủ lâu, kể cả ở trong máu cũng như trong dịch não tủy. Kết quả này chỉ ra các bác sĩ quan tâm tới việc nâng cao hiệu quả điều trị bằng cách kéo dài thời gian truyền kháng sinh, duy trì nồng độ kháng sinh nhằm tối ưu hóa sử dụng meropenem trên bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu được thực hiện trên 47 bệnh nhân cho thấy mức độ phù hợp cả về mặt chỉ định và liều dùng trong việc sử dụng meropenem để điều trị NTKKTƯ tại bệnh viện là khá cao. Tuy nhiên, vẫn còn một số lượng nhỏ bệnh nhân điều trị bằng meropenem chưa phù hợp theo khuyến cáo. Chính vì thế, dược sĩ lâm sàng cần có những can thiệp, hỗ trợ tối ưu hóa sử dụng meropenem cả về vấn đề lựa chọn thuốc và liều dùng để nâng cao hiệu quả điều trị, ngăn ngừa tình trạng kháng thuốc, đặc biệt là trên quần thể bệnh nhân nhạy cảm này. Nghiên cứu này sẽ là tiền đề để tiếp tục triển khai các nghiên cứu nhằm tối ưu hóa việc sử dụng meropenem trên quần thể bệnh nhân NTKKTƯ tại Bệnh viện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Archibald LK, Quisling RG (2013) *Central Nervous System Infections*. Textbook of Neurointensive Care: 427–517. doi: 10.1007/978-1-4471-5226-2_22.
2. Bộ Y tế (2022), *Meropenem*, Dược thư Quốc gia Việt Nam, Nhà xuất bản Y học, tr. 950-952.
3. Edwards JR (1995) *Meropenem: a microbiological overview*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 36(suppl_A): 1-17.
4. Bộ Y tế (2020) *Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện* (Ban hành kèm theo Quyết định số 5631 ngày 31 tháng 12 năm 2020), Nhà xuất bản Y học.
5. Bộ Y tế (2015) *Viêm màng não mủ*, Hướng dẫn sử dụng kháng sinh, (Ban hành kèm theo Quyết định số 708/QĐ-BYT ngày 02/3/2015), Nhà xuất bản Y học, tr. 229-233.
6. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, Hartman BJ, Kaplan SL, Scheld WM, Whitley RJ; Infectious Diseases Society of America (2008) *The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America*. Clin Infect Dis 47(3):303-327. doi: 10.1086/589747.
7. van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, Leib SL, Mourvillier B, Ostergaard C, Pagliano P, Pfister HW, Read RC, Sipahi OR, Brouwer MC; ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB) (2016) *ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis*. Clin Microbiol Infect 22 Suppl 3:S37-62. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.007.
8. Carter E, McGill F (2022) *The management of acute meningitis: An update*. Clin Med (Lond) 22(5):396-400. doi: 10.7861/clinmed.2022-cme-meningitis.
9. Bodilsen J, D'Alessandris QG, Humphreys H, Iro MA, Klein M, Last K, Montesinos IL, Pagliano P, Sipahi OR, San-Juan R, Tattavin P, Thurnher M, de J Treviño-Rangel R, Brouwer MC; ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB) (2023) *European society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases guidelines on diagnosis and treatment of brain abscess in children and adults*. Clin Microbiol Infect 30(1):66-89. doi: 10.1016/j.cmi.2023.08.016.
10. Novielli KD, Arenson CA (2003) *Overview of geriatrics*. Clin Podiatr Med Surg 20(3): 373-381.
11. Oliveira J, Reygaert WC (2023) *Gram-Negative Bacteria*. 2023 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
12. Baldwin CM, Lyseng-Williamson KA, Keam SJ (2008) *Meropenem: a review of its use in the treatment of serious bacterial infections*. Drugs 68(6):803-838. doi: 10.2165/00003495-200868060-00006.
13. Brunton LL, Lazo JS, and Parker KL (2006) *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Eleventh Edition, The McGraw Hill Companies.

14. Betram GK and Anthony JT (2015) *Basic & Clinical Pharmacology*, Thirteenth Edition, McGraw Hill Education.
15. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, Laxminarayan R (2014) *Global antibiotic consumption 2000 to 2010: An analysis of national pharmaceutical sales data*. *Lancet Infect Dis* 14(8): 750.
16. Tamma PD, Cosgrove SE, and Maragakis LL (2012) *Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria*. *Clin Microbiol Rev*. 25(3): 450-470.
17. Goneau LW, Delport J, Langlois L, Poutanen SM, Razvi H, Reid G, Burton JP (2020) *Issues beyond resistance: inadequate antibiotic therapy and bacterial hypervirulence*. *FEMS Microbes* 1(1):xtaa004. doi: 10.1093/femsmc/xtaa004.
18. Shabaan AE, Nour I, Elsayed Eldegla H, Nasef N, Shouman B, Abdel-Hady H (2017) *Conventional Versus Prolonged Infusion of Meropenem in Neonates With Gram-negative Late-onset Sepsis: A Randomized Controlled Trial*. *Pediatr Infect Dis J* 36(4):358-363. doi: 10.1097/INF.0000000000001445.
19. Lu C, Zhang Y, Chen M, Zhong P, Chen Y, Yu J, Wu X, Wu J, Zhang J (2016) *Population Pharmacokinetics and Dosing Regimen Optimization of Meropenem in Cerebrospinal Fluid and Plasma in Patients with Meningitis after Neurosurgery*. *Antimicrob Agents Chemother* 60(11): 6619-6625. doi: 10.1128/AAC.00997-16.