

Đặc điểm vi khuẩn và tình hình sử dụng kháng sinh trong điều trị nhiễm khuẩn do một số chủng Gram âm giảm nhạy cảm với kháng sinh carbapenem tại Bệnh viện Hữu nghị

Microbiology characteristics and antimicrobials use in treating infection caused by Gram-negative bacteria with reduced susceptibility to carbapenems in Huu Nghi Hospital

Tô Hoàng Dương**, Nguyễn Việt Anh*,
Phạm Thị Thúy Vân*, Nguyễn Phương Mai*,
Nguyễn Thị Thu Thủy*

*Trường Đại học Dược Hà Nội,
**Bệnh viện Hữu Nghị

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm vi khuẩn và tình hình sử dụng kháng sinh trong điều trị nhiễm khuẩn do một số chủng Gram âm giảm nhạy cảm với kháng sinh carbapenem tại Bệnh viện Hữu Nghị. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu mô tả trên 97 bệnh án có ghi nhận mắc ít nhất 1 trong 4 chủng Gram âm nghiên cứu tại Bệnh viện Hữu Nghị từ 01/01/2018 đến 31/12/2019. **Kết quả:** Tuổi trung bình của các bệnh nhân là 82,4, các bệnh nhân đều có bệnh mắc kèm, hầu hết có can thiệp thủ thuật/phẫu thuật. 21,6% bệnh nhân điều trị tại khoa Hồi sức tích cực. Nghiên cứu thu thập được 116 lượt vi khuẩn Gram âm giảm nhạy carbapenem, trong đó phổ biến nhất là *A. baumannii* (37,9%). Tỷ lệ đề kháng meropenem (0 - 22,5%) nhìn chung thấp hơn so với imipenem (21,7 - 59,1%). Tỷ lệ các chủng toàn kháng ở mức cao (44,4 - 56,5%). Tỷ lệ định lượng MIC carbapenem và colistin đều thấp (dưới 18,0%). Tại thời điểm trước khi có KQVS, chủ yếu các bệnh nhân được dùng phác đồ phối hợp dựa trên β -lamtam/chất ức chế β -lamtamase (BL/BLI) và cephalosporin thế hệ 3, 4 (C3G/C4G). Sau khi có kết quả phân lập vi khuẩn, tỷ lệ bệnh nhân được chỉ định colistin và carbapenem tăng lên, tuy nhiên đa số các bệnh nhân này được dùng mức liều thấp hơn so với khuyến cáo. Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn với phác đồ khi ngừng kháng sinh là 73,2%, tỷ lệ bệnh nhân tử vong liên quan tới nhiễm khuẩn là 27,8%. **Kết luận:** Nghiên cứu đã chỉ ra đặc điểm vi khuẩn và một số đặc điểm về sử dụng kháng sinh trong điều trị nhiễm khuẩn do một số chủng Gram âm giảm nhạy cảm với kháng sinh carbapenem tại bệnh viện. Các kết quả nghiên cứu sẽ là các căn cứ quan trọng

Ngày nhận bài: 7/7/2021, ngày chấp nhận đăng: 5/10/2021

Người phản hồi: Nguyễn Thị Thu Thủy, Email: thuyntt@hup.edu.vn - Trường Đại học Dược Hà Nội

để bệnh viện tiếp tục có các chiến lược nhằm cải thiện hiệu quả điều trị các nhiễm khuẩn này.

Từ khóa: Gram âm, giảm nhạy cảm, carbapenem, Bệnh viện Hữu nghị.

Summary

Objective: To describe microbiology characteristics and antimicrobials use in treating infection caused by Gram-negative bacteria with reduced susceptibility to carbapenems in Huu Nghi Hospital. *Subject and method:* We conducted a retrospective descriptive study on 97 patients infected with at least one out of four studied pathogens in Huu Nghi Hospital from January 1, 2018 to December 31, 2019. *Result:* Mean age of the study population was 82.4 years, all patients had comorbidities and most had surgical/procedural interventions. 21.6% of patients were treated in the intensive care unit. We documented 116 isolates of Gram-negative bacteria with reduced susceptibility to carbapenem, the most common of which was *A. baumannii* (37.9%). The proportion of strains with meropenem resistance was lower than that of imipenem (0 – 22.5% and 21.7 – 59.1% respectively). The prevalence of PDR strains was high (44.4 – 56.5%). The rate of MIC determination for both carbapenem and colistin were low (less than 18.0%). Prior to microbiological results, the majority of patients received an empirical regimen containing one β -lactam/ β -lactamase inhibitor (BL/BLI) or one 3rd/4th generation cephalosporins (C3G/C4G). Once the pathogen was identified, the proportion of patients was prescribed colistin and carbapenem increased, but most patients received lower dosage than recommended. The rate of complete response after antibiotics discontinuation was 73.2% and the rate of infection-related death was 27.8%. *Conclusion:* The study had described microbiology characteristics and antimicrobials use in treating infection caused by Gram-negative bacteria with reduced susceptibility to carbapenems at Huu Nghi Hospital. The research results will be an important basis for the hospital to implement several specific strategies to improve the effectiveness of antimicrobials in treating these infections.

Keywords: Gram-negative, reduced susceptibility, carbapenem, Huu Nghi Hospital.

1. Đặt vấn đề

Với hoạt phổ rộng, hiệu quả và an toàn, carbapenem được coi là một trong những kháng sinh dự trữ trong điều trị nhiễm khuẩn do các chủng Gram âm đa kháng. Tuy nhiên, tỷ lệ đề kháng với carbapenem trong những năm qua có xu hướng gia tăng dẫn tới các lựa chọn điều trị còn lại rất hạn chế [5]. Nhiễm khuẩn do các chủng giảm nhạy cảm carbapenem làm tăng tỷ lệ tử

vong, kéo dài thời gian nằm viện và tăng đáng kể chi phí y tế [5]. Tuy nhiên hiện nay, các hướng dẫn hoặc các đồng thuận trên thế giới về chiến lược điều trị nhiễm khuẩn do chủng Gram âm giảm nhạy cảm carbapenem đều rất hạn chế, đa số chỉ được đề cập trong các nghiên cứu đơn lẻ hoặc tổng quan hệ thống.

Tại Bệnh viện Hữu Nghị, tỷ lệ giảm nhạy cảm carbapenem của vi khuẩn Gram âm có xu hướng gia tăng trong vài năm trở

lại đây, trong đó các chủng thường gặp nhất là *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*. Việc khảo sát đặc điểm bệnh nhân, mức đề kháng kháng sinh, thực trạng sử dụng kháng sinh và kết quả điều trị nhiễm khuẩn do các tác nhân này là hết sức quan trọng, cung cấp căn cứ góp phần nâng cao chất lượng quản lý, sử dụng kháng sinh tại Bệnh viện. Xuất phát từ thực tế trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Mô tả đặc điểm vi khuẩn và tình hình sử dụng kháng sinh trong điều trị nhiễm khuẩn do một số chủng Gram âm giảm nhạy cảm với kháng sinh carbapenem tại Bệnh viện Hữu Nghị.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Bệnh án nhiễm khuẩn do ít nhất 1 trong 4 chủng *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* và *E. coli* giảm nhạy cảm (đề kháng hoặc trung gian) với meropenem hoặc imipenem, thời gian ra viện từ ngày 01/01/2018 đến ngày 31/12/2019.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu mô tả trên bệnh án.

Nội dung nghiên cứu

Đặc điểm lâm sàng: Nhân khẩu học, khoa điều trị, bệnh nhiễm khuẩn, bệnh

mắc kèm, các can thiệp thủ thuật/phẫu thuật, chức năng thận.

Đặc điểm vi sinh: Tên vi khuẩn, mức độ đề kháng, kết quả MIC carbapenem và colistin.

Đặc điểm phác đồ kháng sinh trước và sau khi có kết quả vi sinh (KQVS).

Đặc điểm liều dùng và cách dùng kháng sinh.

Đặc điểm hiệu quả điều trị khi ngừng kháng sinh, kết quả ra viện.

Quy ước nghiên cứu

Chế độ liều/cách dùng quy ước: Căn cứ theo hướng dẫn về liều dùng, cách dùng kháng sinh đường tiêm truyền, hướng dẫn sử dụng colistin của Bệnh viện Hữu Nghị.

Phân loại mức đa kháng MDR, XDR, PDR theo A-P Magiorakos và cộng sự (2012).

Hiệu quả lâm sàng tại thời điểm ngừng kháng sinh, tử vong liên quan đến nhiễm khuẩn: Được đánh giá bởi 1 bác sĩ và 1 dược sĩ lâm sàng dựa trên các thông tin trong bệnh án.

Phương pháp xác định tính nhạy cảm sử dụng trong nghiên cứu: Phương pháp định tính khoan giấy kháng sinh khuếch tán.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm lâm sàng

Có tổng cộng 97 bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu. Đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân này được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm	Kết quả
Giới tính nam, n (%)	90 (92,8%)
Tuổi (năm), TB $\pm$ SD (min - max)	82,4 $\pm$ 7,3 (52 - 97)
Số bệnh mắc kèm trên 1 bệnh nhân, TB $\pm$ SD (min - max)	4,6 $\pm$ 1,7 (1 - 11)
Số can thiệp trên 1 bệnh nhân, TB $\pm$ SD (min - max)	3,0 $\pm$ 2,0 (0 - 7)
Điều trị tại Khoa Hồi sức tích cực - chống độc, n (%)	21 (21,6%)

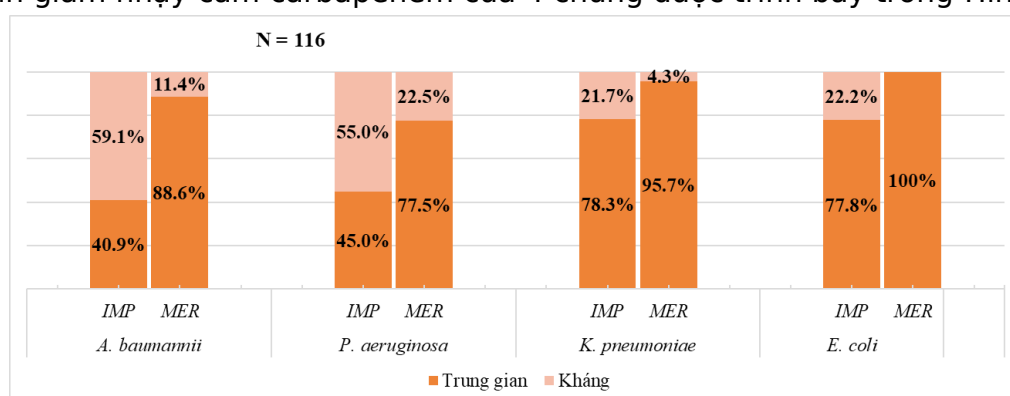
Tỷ lệ nhiễm khuẩn phổi hợp, n (%)	37 (38,1%)
Vị trí nhiễm khuẩn, n (%)	
Nhiễm khuẩn hô hấp	74 (76,3%)
Nhiễm khuẩn tiết niệu	44 (45,4%)
Nhiễm khuẩn huyết	7 (7,2%)
Nhiễm khuẩn khác	8 (8,3%)
Tỷ lệ biến chứng sốc nhiễm khuẩn, n (%)	10 (10,3%)
Tỷ lệ bệnh nhân có lọc máu, n (%)	9 (9,3%)
Cl _{cr} (mL/phút) (n = 80), TB ± SD (min-max)	44,2 ± 17,3 (12 - 126)
Tỷ lệ Cl _{cr} dưới 50 ml/phút, n (%)	56 (70,0%)

Nhận xét: Mẫu nghiên cứu có tuổi trung bình cao (82,4 năm), trung bình có 5 bệnh lý mắc kèm, chức năng thận suy giảm với 70% bệnh nhân có Cl_{cr} dưới 50ml/phút. Gần 40% bệnh nhân mắc nhiễm khuẩn phổi hợp trong đó phổ biến nhất là nhiễm khuẩn hô hấp (76,3%) và nhiễm khuẩn tiết niệu (45,4%).

3.2. Đặc điểm vi sinh

Trên 97 bệnh nhân, tổng 116 lượt vi khuẩn Gram âm giảm nhạy cảm carbapenem phân lập được, hầu hết từ bệnh phẩm hô hấp (54,3%), nước tiểu (37,9%). Bốn chủng nghiên cứu được phân lập với tỷ lệ là: *Acinetobacter baumannii* (37,9%), *P. aeruginosa* (34,5%), *Klebsiella pneumoniae* (19,8%), *Escherichia coli* (7,8%).

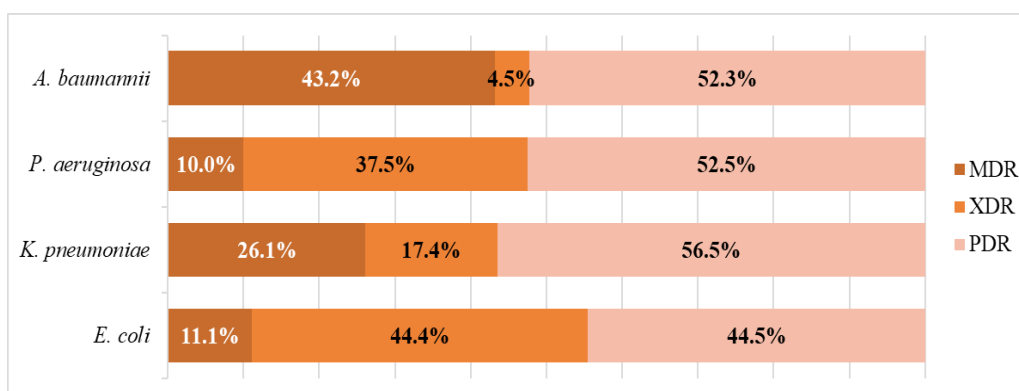
Mô hình giảm nhạy cảm carbapenem của 4 chủng được trình bày trong Hình 1.



Hình 1. So sánh đặc điểm giảm nhạy cảm carbapenem của các chủng

Nhận xét: Kết quả cho thấy các vi khuẩn có tỷ lệ đề kháng với imipenem đều cao hơn đáng kể so với meropenem. Các chủng *A. baumannii* và *P. aeruginosa* đã đề kháng với imipenem hơn 50% trong khi tỷ lệ này của *K. pneumoniae* và *E. coli* khoảng hơn 20%. Đối với meropenem, *A. baumannii* là chủng có tỷ lệ đề kháng cao nhất (22,5%), *E. coli* chưa ghi nhận đề kháng với kháng sinh này.

Đặc điểm tính đa kháng với kháng sinh của các chủng Gram âm giảm nhạy cảm carbapenem được trình bày ở Hình 2.



Hình 2. Mức độ đa kháng của các chủng Gram âm giảm nhạy carbapenem

Nhận xét: Hình 2 cho thấy tất cả các chủng đều đa kháng. Đáng chú ý, hơn 50% các chủng *A. baumannii*, *P. aeruginosa* và *K. pneumoniae* ở mức toàn kháng kháng sinh.

Bảng 2 thể hiện các kháng sinh mà vi khuẩn có tỷ lệ nhạy cảm còn trên 50%.

Bảng 2. Các kháng sinh mà vi khuẩn có tỷ lệ nhạy cảm còn trên 50%

Kháng sinh	Xét trên tất cả các chủng		Xét trên các chủng kháng hoàn toàn carbapenem	
	Vi khuẩn	Tỷ lệ %	Vi khuẩn	Tỷ lệ %
Cefepim	<i>P. aeruginosa</i>	55,0	<i>P. aeruginosa</i>	55,6
Cefoperazon/ Sulbactam	<i>A. baumannii</i>	58,1	<i>A. baumannii</i> <i>P. aeruginosa</i>	60,0 62,5
Doxycyclin	<i>A. baumannii</i>	57,1	<i>A. baumannii</i>	80,0
Amikacin	<i>K. pneumoniae</i>	65,2		
Cotrimoxazol	<i>A. baumannii</i> <i>K. pneumoniae</i>	60,0 66,7		
Piperacilin/ Tazobactam	<i>A. baumannii</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>K. pneumoniae</i>	51,2 95,0 66,7		

Nhận xét: Các chủng giảm nhạy cảm carbapenem còn nhạy cảm tương đối khả quan với piperacilin/tazobactam, amikacin, cefoperazon/sulbactam, cotrimoxazol. Đối với riêng các chủng đã đề kháng hoàn toàn carbapenem, ba kháng sinh mà vi khuẩn có tỷ lệ nhạy cảm hơn 50% bao gồm: Cefepim, cefoperazon/sulbactam và doxycyclin.

Bảng 3 trình bày kết quả về giá trị MIC với carbapenem và colistin.

Bảng 3. Đặc điểm về giá trị MIC với carbapenem và colistin

Đặc điểm	Kết quả	Đặc điểm	Kết quả	
Tỷ lệ chủng được định lượng MIC với meropenem	11 (9,5%)	Phân bố MIC, n (%)	< 8mg/L	10 (27,3%)
			8mg/L	1 (9,1%)

Tỷ lệ chủng được định lượng MIC với imipenem	2 (1,7%)	Phân bố MIC, n (%)	< 8mg/L	1 (50,0%)
			8mg/L	1 (50,0%)
Tỷ lệ chủng được định lượng MIC với colistin	20 (17,2%)	Phân bố MIC, n (%)	0,125mg/L	6 (30,0%)
			0,19mg/L	5 (25,0%)
			0,25mg/L	7 (35,0%)
Tỷ lệ chủng PDR (n = 61) được định lượng MIC colistin	17 (27,9%)		0,38mg/L	1 (5,0%)
			0,64mg/L	1 (5,0%)

Nhận xét: Tỷ lệ được định lượng MIC với meropenem và imipenem theo phương pháp E-test tương đối thấp, trong đó hầu hết MIC $\leq$ 8mg/L. Tỷ lệ được xác định MIC với colistin là 17,2%; tỷ lệ này cao gần 30% khi xét riêng trên nhóm vi khuẩn toàn kháng. MIC của các chủng với colistin xác định theo phương pháp E-test đều thấp hơn 1mg/L.

3.3. Đặc điểm sử dụng kháng sinh

Đặc điểm phác đồ kháng sinh trước khi có KQVS

Tại thời điểm trước khi có KQVS, 90 (92,8%) bệnh nhân có sử dụng kháng sinh. Các phác đồ dùng ngay trước khi có KQVS được trình bày trong Bảng 4.

Bảng 4. Các phác đồ được dùng ngay trước khi có kết quả vi sinh

Các phác đồ sử dụng	Kháng sinh phối hợp	n	Tỷ lệ %
Dựa trên β -lactam/chất ức chế β -lactamase (BL/BLI)		49	54,4
Đơn độc		4	8,2
Phối hợp:	Fluoroquinolon	32	65,3
	Aminoglycosid	11	22,4
	Khác	3	6,1
Dựa trên aminoglycosid (AMG)		18	20,0
Phối hợp:	BL/BLI	11	61,1
	C3G	3	16,7
	Carbapenem	2	11,1
	Khác	2	11,1
Dựa trên cephalosporin thế hệ 3, 4 (C3G/C4G)		17	18,9
Đơn độc		3	17,6
Phối hợp:	Fluoroquinolon	10	58,8
	Aminoglycosid	3	17,6
	Khác	1	5,9
Dựa trên carbapenem		14	15,6
Dựa trên colistin		2	2,2
Phác đồ khác		9	10,0

Nhận xét: Trước khi có kết quả vi sinh, các phác đồ kinh nghiệm chủ yếu là phác đồ phối hợp; dựa trên β -lactam/chất ức chế β -lactamase (54,4%), aminoglycosid (20%) và cephalosporin thế hệ 3, 4 (18,9%). Tỷ lệ dùng colistin thấp (2,2%).

Đặc điểm phác đồ kháng sinh sau khi có KQVS

Có 94 (96,9%) bệnh nhân được sử dụng kháng sinh sau khi có KQVS, trong đó 33 (35,1%) bệnh nhân không thay đổi phác đồ so với trước khi có KQVS.

Bảng 5 mô tả tính nhạy cảm của vi khuẩn phân lập được với các kháng sinh được sử dụng trong phác đồ sau khi có kết quả phân lập vi khuẩn.

Bảng 5. Tính nhạy cảm của vi khuẩn phân lập được với phác đồ sử dụng

Kiểu nhạy cảm	Tổng (n = 94)	AB (n = 39)	PA (n = 36)	KP (n = 22)	EC (n = 9)
Nhạy $\geq$ 1 kháng sinh trong phác đồ	21 (22,3%)	9 (23,1%)	13 (36,1%)	1 (4,5%)	0
Không còn nhạy và còn trung gian $\geq$ 1 KS trong phác đồ	41 (43,6%)	18 (46,2%)	13 (36,1%)	10 (45,5%)	4 (44,4%)
Kháng với tất cả kháng sinh trong phác đồ	28 (29,8%)	14 (35,9%)	6 (16,7%)	11 (50,0%)	5 (55,6%)

Nhận xét: Sau khi có kết quả vi sinh phân lập được vi khuẩn giảm nhạy cảm carbapenem, 22,3% bệnh nhân được dùng phác đồ có ít nhất 1 kháng sinh nhạy cảm. Đáng chú ý, gần 30% bệnh nhân sử dụng phác đồ mà vi khuẩn đã đề kháng toàn bộ.

Bảng 6 thống kê các phác đồ được sử dụng sau khi có KQVS.

Bảng 6. Các phác đồ được dùng sau khi có kết quả vi sinh

Các phác đồ sử dụng	KS phối hợp	n	Tỷ lệ %
Dựa trên BL/BLI		53	56,4
Đơn độc		10	18,9
Phối hợp	Fluoroquinolon	26	49,1
	Aminoglycosid	12	22,6
	Doxycyclin	6	11,3
	Khác	3	5,7
Dựa trên AMG		24	25,5
Phối hợp:	BL/BLI	12	50,0
	Carbapenem	6	25,0
	Khác	9	37,5
Dựa trên carbapenem		21	22,3
Phối hợp:	Colistin	12	57,1
	Aminoglycosid	6	28,6
	Khác	7	33,3

Bảng 6. Các phác đồ được dùng sau khi có kết quả vi sinh (Tiếp theo)

Các phác đồ sử dụng	KS phối hợp	n	Tỷ lệ %
Dựa trên colistin		13	13,8
Phối hợp:	Meropenem	12	92,3
	Khác	4	30,8

Dựa trên doxycyclin		12	12,8
Đơn độc		2	16,7
Phối hợp:	BL/BLI	6	50,0
	Fluoroquinolon	3	25,0
	Meropenem	2	16,7
	Khác	3	25,0
Phác đồ khác		11	11,7

Nhận xét: Sau khi có KQVS, phác đồ dựa trên β -lactam/chất ức chế β -lactamase vẫn chiếm đa số (56,4%), sau đó là aminoglycosid (25,5%) và carbapenem (22,3%). Tỷ lệ dùng phác đồ colistin tăng lên đáng kể (13,8%). Đáng chú ý, 12,8% bệnh nhân dùng phác đồ có doxycyclin.

Chế độ liều và cách dùng của kháng sinh trong phác đồ sau khi có KQVS

Đặc điểm liều dùng của các kháng sinh phổ biến khi so sánh với liều quy ước được trình bày trong Bảng 7. Đặc điểm thời gian truyền của 1 số kháng sinh phổ biến khi so sánh với quy ước được trình bày trong Bảng 8.

Bảng 7. Đặc điểm liều dùng của các kháng sinh phổ biến

Kháng sinh			Tỷ lệ bệnh nhân dùng mức liều thấp/cao hơn/ phù hợp so với quy ước
Kháng sinh chủ yếu dùng liều thấp hơn quy ước	Meropenem		50,0
	Imipenem/cilastatin		66,7
	Colistin	Liều nạp	63,6
		Liều duy trì	63,6
	Piperacilin/tazobactam		53,9
	Cefoperazon/sulbactam		81,2
Kháng sinh chủ yếu dùng liều cao hơn quy ước	Amikacin		83,3
	Levofloxacin		50,0
Kháng sinh chủ yếu dùng liều phù hợp quy ước	Ciprofloxacin		71,4
	Doxycyclin		83,3

Nhận xét: Nghiên cứu ghi nhận một số kháng sinh chủ yếu dùng liều thấp hơn hướng dẫn như carbapenem, colistin, cefoperazon/sulbactam và piperacilin/tazobactam. Một số kháng sinh thường ghi nhận liều cao hơn quy ước như amikacin, levofloxacin.

Bảng 8. Đặc điểm thời gian truyền của 1 số kháng sinh phổ biến

Kháng sinh	Tỷ lệ bệnh nhân có thời gian truyền chưa phù hợp
Meropenem	22,2%
Piperacilin/tazobactam	71,4%
Amikacin	37,5%

Nhận xét: Nghiên cứu ghi nhận một số kháng sinh có thời gian truyền chưa phù hợp với Hướng dẫn bao gồm: Meropenem, piperacilin/tazobactam và amikacin.

3.5. Đặc điểm hiệu quả điều trị

Đặc điểm về hiệu quả điều trị khi ngừng kháng sinh và kết quả điều trị khi ra viện được trình bày trong Bảng 9.

Bảng 9. Đặc điểm về kết quả điều trị khi ra viện

Đặc điểm	Kết quả
Kết quả điều trị, n (%)	
Khỏi	12 (12,4%)
Đỡ, giảm	55 (56,7%)
Tử vong/nặng xin về	30 (30,9%)
Tử vong có liên quan tới nhiễm khuẩn	27 (27,8%)
Hiệu quả khi ngừng kháng sinh, n (%)	
Đáp ứng hoàn toàn	71 (73,2%)
Không đáp ứng	26 (26,8%)

Nhận xét: Khi ngừng điều trị, 73,2% bệnh nhân có đáp ứng lâm sàng hoàn toàn. Khi ra viện, tỷ lệ bệnh nhân khỏi hoặc đỡ giảm chiếm lần lượt 12,4% và 56,7%. Hơn 30% bệnh nhân tử vong/nặng xin về, trong đó hầu hết trường hợp được xác định tử vong có liên quan đến nhiễm khuẩn (27,8%).

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm lâm sàng và vi sinh

Về đặc điểm lâm sàng của mẫu nghiên cứu

Nghiên cứu thu thập tổng cộng 97 bệnh nhân, các bệnh nhân nhìn chung tuổi cao, nhiều bệnh mắc kèm và được thực hiện nhiều 3 can thiệp/thủ thuật xâm lấn trong quá trình nằm viện. Các bệnh nhân điều trị tại nhiều khoa, trong đó chiếm tỷ lệ cao nhất là khoa Hồi sức tích cực với 21,6%. Nhiễm khuẩn hô hấp chiếm phổ biến nhất (76,3%), gần 40% mắc nhiễm khuẩn phổi hợp, đây là các đối tượng gặp nhiều khó khăn hơn khi điều trị. Thực tế, kết quả cho

thấy tỷ lệ không đáp ứng với phác đồ trong nhóm nhiễm khuẩn phổi hợp cao hơn nhiễm khuẩn đơn độc (40,5% so với 18,3%). Chúc năng thận cần được quan tâm để điều chỉnh liều kháng sinh phù hợp. Nghiên cứu ghi nhận 9 bệnh nhân lọc máu, còn lại đa phần suy thận với gần 70,0% bệnh nhân có $Cl_{cr} < 50\text{mL/phút}$.

Về đặc điểm vi sinh

Nghiên cứu ghi nhận 116 lượt vi khuẩn Gram âm giảm nhạy carbapenem, trong đó chủng *A. baumannii* cao nhất (37,9%). Hai loại bệnh phẩm chiếm số lượng lớn nhất là hô hấp (54,3%) và nước tiểu (37,9%), phù hợp với đặc điểm nhiễm khuẩn hay gặp.

Nhìn chung tỷ lệ đề kháng meropenem còn thấp (từ 4,3% đến 22,5%) và đều thấp hơn so với imipenem, cho thấy vẫn có thể tối ưu hóa chế độ liều nhằm bảo tồn hoạt tính và vị trí của kháng sinh này trong điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn giảm nhạy.

Cả 4 chủng đều đã kháng hoàn toàn hoặc gần như hoàn toàn với đa số kháng sinh trong kháng sinh đồ, ngoại trừ

piperacilin/tazobactam, amikacin, cefepim và cefoperazon/sulbactam được ghi nhận có mức đề kháng thấp hơn, cho thấy đây là các kháng sinh có thể được lựa chọn trong điều trị kinh nghiệm nhiễm khuẩn nghi ngờ do vi khuẩn giảm nhạy carbapenem. Trong số 15/116 (12,9%) chủng đã kháng tất cả carbapenem, tỷ lệ *A. baumannii* còn nhạy cefoperazon/sulbactam và doxycyclin đều khá cao, lần lượt là 60,0% và 80,0%. Các chủng *P. aeruginosa* cũng nhạy nhiều với cefepim và cefoperazon/sulbactam với tỷ lệ lần lượt là 55,6% và 62,5%. Ngoài ra, fosfomycin và tigecyclin đã được chứng minh hiệu quả và xuất hiện ở nhiều khuyến cáo điều trị các chủng Gram âm giảm nhạy carbapenem, tuy nhiên chưa được làm kháng sinh đồ thường quy [3].

Tỷ lệ bệnh nhân được định lượng MIC với carbapenem đều ở mức thấp. Giá trị MIC meropenem cao nhất là 8mg/L, cho thấy hoàn toàn có thể tối ưu hóa liều bằng mức liều 2g mỗi 8 giờ truyền kéo dài [6]. Chúng tôi cũng đề xuất cần tăng tỷ lệ xác định MIC với carbapenem khi vi khuẩn đề kháng để lựa chọn được phác đồ và chế độ liều tối ưu cho bệnh nhân.

Tỷ lệ bệnh nhân được định lượng MIC colistin là 17,2% với giá trị cao nhất 0,64mg/L thấp hơn nhiều so với điểm gãy đề kháng 2mg/L, cho thấy các chủng nghiên cứu còn nhạy tốt với kháng sinh được coi là lựa chọn cuối cùng trong điều trị nhiễm khuẩn Gram âm, đặc biệt các chủng toàn kháng. Thực tế, tỷ lệ bệnh nhân mắc chủng PDR được xác định MIC colistin chỉ chiếm khoảng 28,0%, do đó nhóm nghiên cứu đề xuất cần tăng tỷ lệ định lượng MIC với colistin khi mắc chủng toàn kháng, từ đó có thể kịp thời đưa kháng sinh này vào điều trị nếu không đáp ứng với phác đồ đã dùng trước.

4.2. Đặc điểm sử dụng kháng sinh

Về lựa chọn phác đồ kháng sinh

Trước khi có kết quả vi sinh (KQVS), 92,8% bệnh nhân đã được sử dụng kháng sinh, phổ biến nhất là BL/BLI và C3G/C4G phối hợp cùng aminosid hoặc fluoroquinolon. Đáng chú ý, tỷ lệ bệnh nhân được kê đơn carbapenem và colistin khá thấp, lần lượt là 15,6% và 2,2%. Các kết quả này thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của Trần Nhật Minh và cộng sự khi phác đồ kinh nghiệm dựa trên carbapenem (chiếm 38,5%) và dựa trên colistin (chiếm 30,8%) được sử dụng chính trong điều trị nhiễm khuẩn do *K. pneumoniae* tại Khoa Hồi sức, Bệnh viện Bạch Mai [1]. Điều này gợi ý rằng các bác sĩ lâm sàng tại Bệnh viện Hữu Nghị còn khá thận trọng khi chỉ định 2 loại kháng sinh này trong phác đồ kinh nghiệm.

Sau khi có KQVS, 96,9% bệnh nhân được sử dụng kháng sinh, trong đó 35,1% bệnh nhân không thay đổi phác đồ. Trong nhóm này, tỷ lệ đáp ứng với phác đồ trước đó là 82,0%, khẳng định tầm quan trọng của việc sử dụng kháng sinh kinh nghiệm phù hợp ngay từ đầu. Bên cạnh đó, ở nhóm bệnh nhân sử dụng phác đồ mà vi khuẩn còn nhạy với ít nhất 1 kháng sinh trong phác đồ, tỷ lệ đáp ứng điều trị cao hơn so với nhóm không dùng loại phác đồ này (85,7% so với 71,2%), cho thấy tính cần thiết của việc chọn kháng sinh theo độ nhạy cảm trên kháng sinh đồ [7].

Trong các phác đồ được sử dụng phổ biến sau khi có KQVS, BL/BLI và AMG (hầu hết là amikacin) vẫn chiếm tỷ lệ cao nhất, điều này phù hợp với đặc điểm tỷ lệ các chủng còn ít đề kháng với 2 nhóm kháng sinh này. Tỷ lệ sử dụng carbapenem và colistin (lần lượt là 22,3% và 15,6%) cao hơn so với trước khi có kết quả phân lập, trong đó chủ yếu là phối hợp colistin + meropenem. Đây cũng là phác đồ đã được khuyến cáo trong điều trị nhiễm khuẩn do

các chủng Gram âm kháng carbapenem [8]. Ngoài ra, trong số 12 bệnh nhân được sử dụng doxycyclin (chủ yếu trong phác đồ phối hợp) có tới 11/12 (91,7%) bệnh nhân mắc chủng *A. baumannii* giảm nhạy cảm carbapenem. Điều này là phù hợp do doxycyclin đã cho thấy tính nhạy cảm và hiệu quả bước đầu trong điều trị *A. baumannii* đa kháng [4].

Về chế độ liều của các kháng sinh trong phác đồ sau khi có KQVS

Theo quy ước, các carbapenem được khuyến cáo với liều 2g meropenem mỗi 8 giờ và 1g imipenem mỗi 6 giờ. Tuy nhiên 50,0% bệnh nhân dùng meropenem và 66,7% bệnh nhân dùng imipenem với mức liều thấp hơn. Có tới 63,6% bệnh nhân sử dụng colistin với mức liều thấp hơn so với quy ước ở cả liều nạp và liều duy trì. BL/BLI cũng là nhóm kháng sinh chủ yếu được dùng với mức liều thấp hơn so với quy ước. Đáng chú ý có 1 bệnh nhân dùng cefoperazon/sulbactam liều cao nhất tương đương 4g sulbactam/ngày, tuy nhiên vẫn thấp hơn mức liều sulbactam có thể lên tới 9g/ngày đã được chứng minh hiệu quả trong điều trị nhiễm khuẩn *A. baumannii* kháng thuốc [2].

Về đặc điểm thời gian truyền của 1 số kháng sinh phổ biến, gần 80,0% bệnh nhân sử dụng meropenem với chế độ truyền 3 giờ được khuyến cáo. Ngược lại, có tới 71,4% bệnh nhân sử dụng piperacillin/tazobactam không được truyền kéo dài từ 3 - 4 giờ. 37,5% bệnh nhân được kê đơn amikacin với thời gian truyền trên 60 phút.

Về hiệu quả điều trị kháng sinh

Tại thời điểm ngừng sử dụng kháng sinh, 73,2% bệnh nhân có đáp ứng với phác đồ. Đa số các bệnh nhân xuất viện trong tình trạng khỏi hoặc đỡ, giảm chiếm gần 70,0%. Trong 30,9% bệnh nhân tử

vong hoặc nặng xin về, 90,0% bệnh nhân được xác định là có liên quan tới nhiễm khuẩn.

Xuất phát từ các kết quả, nhóm nghiên cứu đưa ra một số kiến nghị: Một là, tăng cường định lượng MIC với colistin và carbapenem để kịp thời điều chỉnh và tối ưu hóa phác đồ khi cần thiết; hai là, tối ưu hóa về lựa chọn kháng sinh theo kinh nghiệm khi nghi ngờ nhiễm khuẩn do vi khuẩn giảm nhạy cảm, tối ưu hóa liều dùng và đường dùng kháng sinh; ba là, cần làm kháng sinh đồ với fosfomycin và tigecyclin nhằm có thêm lựa chọn điều trị với chủng Gram âm giảm nhạy carbapenem; cập nhật và thử nghiệm các loại phác đồ mới đã được khuyến cáo cho các chủng vi khuẩn này.

5. Kết luận

Nghiên cứu đã chỉ ra những đặc điểm nổi bật về đặc điểm vi sinh và đặc điểm sử dụng kháng sinh trong điều trị nhiễm khuẩn do các vi khuẩn Gram âm giảm nhạy cảm carbapenem. Cụ thể, nghiên cứu ghi nhận các chủng có tỷ lệ đề kháng meropenem nhìn chung thấp hơn so với imipenem; tỷ lệ các chủng toàn kháng khá cao. Các chủng nghiên cứu còn nhạy cảm khả quan với các kháng sinh khác trên kháng sinh đồ như cefoperazon/sulbactam, piperacillin/tazobactam, cefepim, amikacin, doxycyclin, cotrimoxazol. Sau khi có kết quả phân lập, tỷ lệ sử dụng colistin và carbapenem tăng lên. Vấn đề thiếu liều hoặc thừa liều cũng được ghi nhận với một số kháng sinh nhóm betalactam, fluoroquinolon, aminoglycosid, colistin. Thời gian truyền của một số kháng sinh còn chưa tối ưu trên một số bệnh nhân như meropenem, piperacillin/tazobactam và amikacin. Khi ngừng kháng sinh, tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn là 73,2%. Các kết quả nghiên cứu sẽ là các căn cứ quan

trọng để bệnh viện tiếp tục có các chiến lược nhằm cải thiện hiệu quả điều trị các nhiễm khuẩn này.

Tài liệu tham khảo

1. Trần Nhật Minh (2019) *Phân tích đặc điểm lâm sàng, vi sinh và phác đồ điều trị của nhiễm khuẩn do Klebsiella pneumoniae tại Khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai*. Khóa luận tốt nghiệp Dược sĩ, Trường Đại học Dược Hà Nội.
2. Chen Haojun, Liu Qianqian et al (2017) *Efficacy of sulbactam for the treatment of Acinetobacter baumannii complex infection: A systematic review and meta-analysis*. Journal of infection and chemotherapy: Official journal of the Japan Society of Chemotherapy 23(5): 278-285.
3. Chinese X. D. R. Consensus Working Group, Guan X et al (2016) *Laboratory diagnosis, clinical management and infection control of the infections caused by extensively drug-resistant Gram-negative bacilli: A Chinese consensus statement*. Clin Microbiol Infect 22(1): 15-25.
4. Falagas ME, Vardakas KZ et al (2015) *Tetracyclines for multidrug-resistant Acinetobacter baumannii infections*. Int J Antimicrob Agents 45(5): 455-60.
5. Hsu Li-Yang, Apisarnthanarak Anucha et al (2017) *Carbapenem-resistant acinetobacter baumannii and enterobacteriaceae in South and Southeast Asia*. Clinical microbiology reviews 30(1): 1-22.
6. Neuner EA, Gallagher JC (2017) *Pharmacodynamic and pharmacokinetic considerations in the treatment of critically ill patients infected with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae*. Virulence 8(4): 440-452.
7. Piperaki ET, Tzouveleakis LS et al (2019) *Carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii: In pursuit of an effective treatment*. Clin Microbiol Infect 25(8): 951-957.
8. Tsuji BT, Pogue JM et al (2019) *International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins*. Pharmacotherapy 39(1): 10-39.