

# TÌNH HÌNH NHIỄM KHUẨN VÀ VIỆC SỬ DỤNG KHÁNG SINH TRONG ĐIỀU TRỊ NHIỄM KHUẨN DO CÁC CHỦNG VI KHUẨN GRAM ÂM KHÁNG CARBAPENEM TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Đặng Nguyễn Đoàn Trang<sup>1,2</sup>, Võ Thị Tuyết Nga<sup>2</sup>

## TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Nhiễm khuẩn do vi khuẩn gram âm kháng carbapenem là loại nhiễm khuẩn quan trọng, tỷ lệ tử vong cao. Trong bối cảnh nghiên cứu phát triển kháng sinh mới ngày càng hạn chế, việc lựa chọn kháng sinh cho các nhiễm khuẩn do các vi khuẩn đa kháng là một thách thức trong điều trị.

**Mục tiêu:** Nghiên cứu được tiến hành nhằm khảo sát tình hình nhiễm khuẩn, việc sử dụng kháng sinh trong điều trị và các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị nhiễm khuẩn do các chủng vi khuẩn gram âm kháng carbapenem.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả được thực hiện trên 353 bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm khuẩn và nhiễm ít nhất một trong các tác nhân *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* với kết quả kháng sinh đồ cho thấy kháng carbapenem từ 01/09/2019 đến 31/03/2020. Dữ liệu được thu thập và phân tích từ hồ sơ bệnh án của bệnh nhân bao gồm đặc điểm dịch tễ học, các tác nhân gây bệnh, tình hình đề kháng, các kháng sinh chỉ định trước và sau khi có kết quả kháng sinh đồ, kháng sinh chỉ định cho từng loại vi khuẩn và kết quả điều trị.

**Kết quả:** Tỷ lệ vi khuẩn kháng carbapenem phân lập được là *E. coli* 7,76%, *Klebsiella pneumoniae* 53,79%, *Pseudomonas aeruginosa* 12,76% và *Acinetobacter baumannii* 25,69%. Hầu hết bệnh nhân được chỉ định 2 đến 3 loại kháng sinh (39,01%) với meropenem và levofloxacin được chỉ định nhiều nhất (lần lượt là 20,48% và 15,21%). Phối hợp colistin hay amikacin với betalactam/betalactamase hoặc carbapenem là các phối hợp được ưu tiên lựa chọn. Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy nam giới, số lượng thủ thuật xâm lấn, sốc nhiễm khuẩn, viêm phổi, nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương và số lượng kháng sinh kinh nghiệm sử dụng có liên quan có ý nghĩa thống kê đến khả năng thành công trong điều trị.

**Kết luận:** Các kết quả nghiên cứu là cơ sở cho những nghiên cứu giám sát tiếp theo và sử dụng kháng sinh hợp lý nhằm hạn chế gia tăng vi khuẩn kháng carbapenem.

**Từ khóa:** vi khuẩn gram âm, kháng carbapenem, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*

## ABSTRACT

### CARBAPENEM RESISTANT GRAM NEGATIVE BACTERIAL INFECTION AND TREATMENT AT UNIVERSITY MEDICAL CENTER HO CHI MINH CITY

Dang Nguyen Doan Trang, Vo Thi Tuyet Nga

\* Ho Chi Minh City Journal of Medicine \* Vol. 25 - No. 6 - 2021: 80 - 89

**Introduction:** Infections caused by carbapenem resistant gram negative bacteria are critical infections with high mortality rates. The lack of new antibiotics makes it difficult to find the appropriate antimicrobial treatment options.

<sup>1</sup>Khoa Dược, Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Khoa Dược, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Tác giả liên lạc: PGS.TS.DS. Đặng Nguyễn Đoàn Trang ĐT: 0909907976 Email: trang.dnd@umc.edu.vn

**Objectives:** This study aimed at investigating the prevalence of pathogens, antibiotic use and identifying factors which might be attributed to treatment response for infections caused by carbapenem resistant gram negative bacteria.

**Materials and methods:** A descriptive cross – sectional study was conducted on 353 patients diagnosed with infections caused by at least one of the following pathogens: *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* and confirmed as carbapenem resistant from September 1<sup>st</sup>, 2019 to March 31<sup>st</sup> 2020 at University Medical Center Hochiminh City (UMC HCMC). Medical records of patients were reviewed for data analysis including demographics, isolated organisms, antibiotics indicated before and after the antimicrobial susceptibility test, and treatment outcomes.

**Results:** The carbapenem resistant pathogens isolated were *E. coli* (7.76%), *Klebsiella pneumoniae* (53.79%), *Pseudomonas aeruginosa* (12.76%) and *Acinetobacter baumannii* (25.69%). The majority of the study population was indicated with 2 to 3 kinds of antibiotics (39.01%) and meropenem, levofloxacin were the 2 most common antibiotics indicated (20.48% and 15.21%, respectively). The most prevalent combinations of antibiotics were colistin or amikacin with betalactam/betalactamase or carbapenem. Logistic regression analysis showed that male, the number of invasive procedures, septic shock, pneumonia, central nervous system infection and number of empirical antibiotics were significantly associated with treatment success.

**Conclusion:** Results from this study could provide necessary data for related coming studies and antibiotic management programs to prevent the increase in the prevalence of carbapenem resistant gram negative bacteria.

**Key words:** gram negative bacteria, carbapenem resistant, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong những năm gần đây, tình hình đề kháng kháng sinh của các vi khuẩn gây bệnh đã trở thành mối lo ngại hàng đầu trong lĩnh vực y tế của nhiều quốc gia. Sự gia tăng các chủng vi khuẩn đa kháng thuốc trong bối cảnh nghiên cứu phát triển kháng sinh mới ngày càng hạn chế làm cho việc điều trị các bệnh lý nhiễm khuẩn ngày càng khó khăn hơn. Trong số các kháng sinh dự trữ, carbapenem là nhóm kháng sinh có hoạt phổ rộng trên đa số các vi khuẩn gram âm bao gồm các vi khuẩn tiết các enzyme  $\beta$ -lactamase như metallo- $\beta$ -lactamase (MBL) và  $\beta$ -lactamase phổ rộng (ESBL)<sup>(1)</sup>. Vì thế, carbapenem được ưu tiên sử dụng điều trị các nhiễm khuẩn nặng hoặc nhiễm khuẩn do vi khuẩn đa kháng. Tuy nhiên, vi khuẩn kháng carbapenem đã xuất hiện và gia tăng nhanh chóng. Đầu năm 2017, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã đưa ra danh sách 12 vi khuẩn kháng thuốc đáng báo động, trong đó có các vi khuẩn có mức cảnh báo cao nhất là *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* và họ Enterobacteriaceae kháng carbapenem<sup>(2)</sup>. Trong bối cảnh đó, lựa

chọn kháng sinh hợp lý với liều lượng, cách dùng phù hợp là giải pháp quan trọng giúp giảm đề kháng kháng sinh, đồng thời tối ưu hóa việc sử dụng thuốc trong thực hành lâm sàng.

Bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh (BV ĐHYD TPHCM) là một trong những bệnh viện có quy mô lớn trên cả nước. Số lượng lớn bệnh nhân có bệnh cảnh phức tạp và nhiễm khuẩn nặng điều trị tại đây khiến tình hình đề kháng kháng sinh luôn là mối quan tâm hàng đầu. Trong số các loại vi khuẩn Gram âm đa kháng, vi khuẩn họ Enterobacteriaceae kháng carbapenem là các tác nhân gây bệnh nguy hiểm, khó điều trị và có thể lan truyền gen đề kháng rộng rãi cho các chủng vi khuẩn gây nhiễm khuẩn bệnh viện. Việc lựa chọn kháng sinh cho các trường hợp nhiễm các vi khuẩn này thật sự là một thách thức đối với các bác sĩ điều trị. Xuất phát từ thực tế trên, đề tài này được tiến hành với các mục tiêu sau: 1) Khảo sát tình hình nhiễm khuẩn do các vi khuẩn kháng carbapenem tại Bệnh viện Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh; 2) Khảo sát tình hình sử dụng

kháng sinh trong điều trị các nhiễm khuẩn do các vi khuẩn kháng carbapenem; 3) Khảo sát các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị nhiễm khuẩn gây ra bởi vi khuẩn kháng carbapenem tại bệnh viện.

## **ĐỐI TƯỢNG-PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

### **Đối tượng nghiên cứu**

Bệnh nhân nội trú điều trị tại BV ĐHYD TPHCM được xác định nhiễm các vi khuẩn gram âm bao gồm ít nhất một trong các vi khuẩn: *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* và *Acinetobacter baumannii* trong thời gian từ tháng 09/2019 đến tháng 3/2020. Tiêu chuẩn chọn mẫu là bệnh nhân trên 18 tuổi, được chẩn đoán là nhiễm khuẩn lúc nhập viện hoặc sau khi nằm viện và kết quả kháng sinh đồ của các chủng vi khuẩn gram âm kể trên cho thấy kháng carbapenem. Tiêu chí loại trừ bao gồm phụ nữ có thai hoặc cho con bú, bệnh nhân điều trị  $\leq 2$  ngày hoặc bệnh nhân trốn viện.

### **Phương pháp nghiên cứu**

Nghiên cứu cắt ngang mô tả được tiến hành trên tất cả các bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và không thuộc tiêu chuẩn loại trừ trong thời gian nghiên cứu. Việc lấy mẫu bệnh phẩm, nuôi cấy, định danh vi khuẩn, thực hiện kháng sinh đồ và biện luận kết quả kháng sinh đồ được tiến hành bởi điều dưỡng tại khoa lâm sàng và nhân viên khoa Vi sinh BV ĐHYD TPHCM. Thông tin về bệnh nhân được thu thập từ hồ sơ bệnh án. Vi khuẩn được đánh giá là kháng carbapenem khi kết quả xét nghiệm vi sinh ghi nhận đề kháng với ít nhất 1 carbapenem trên kháng sinh đồ. Kháng sinh kinh nghiệm được đánh giá là phù hợp với kháng sinh đồ khi vi khuẩn phân lập được còn nhạy cảm với ít nhất một kháng sinh được chỉ định.

### **Các tiêu chí đánh giá chính bao gồm**

Đặc điểm nhiễm khuẩn của mẫu nghiên cứu: loại bệnh phẩm, vị trí nhiễm khuẩn, tác nhân gây bệnh và mức độ đề kháng kháng sinh.

Đặc điểm sử dụng kháng sinh của các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu: kháng sinh kinh

nghiệm, kháng sinh sau khi có kết quả kháng sinh đồ.

Kết quả điều trị (tỷ lệ thành công (khỏi, đỡ giảm), thất bại (dai dẳng, nặng hơn, tử vong)) và các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị. Bệnh nhân được đánh giá là “khỏi” khi không còn triệu chứng và dấu hiệu của nhiễm khuẩn đi kèm với sự bình thường hóa của các chỉ số cận lâm sàng như: bạch cầu (4 – 10 g/l), protein C phản ứng (CRP) dưới 5 mg/l cùng với giá trị procalcitonin (PCT) dưới 0,5ng/ml. Bệnh nhân “đỡ/giảm” khi cải thiện một phần dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng. Bệnh nhân được đánh giá là thất bại khi có dấu hiệu hay triệu chứng lâm sàng/ cận lâm sàng không thay đổi hay nặng hơn, tử vong hoặc thân nhân xin về.

### **Xử lý số liệu**

Các số liệu được phân tích bằng phần mềm thống kê Microsoft Excel và SPSS 20. Các tỷ lệ được so sánh bằng phép kiểm Chi bình phương hay phép kiểm Fisher, các cặp giá trị trung bình được so sánh bằng phép kiểm T-test nếu phân phối chuẩn hoặc phép kiểm Mann-Whitney nếu phân phối không chuẩn, sự khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ . Phương trình hồi quy logistic đơn biến được áp dụng để xác định các yếu tố liên quan đến hiệu quả điều trị, sau đó các yếu tố được xác định có  $p < 0,05$  được tiếp tục phân tích bằng phương trình hồi quy logistic đa biến.

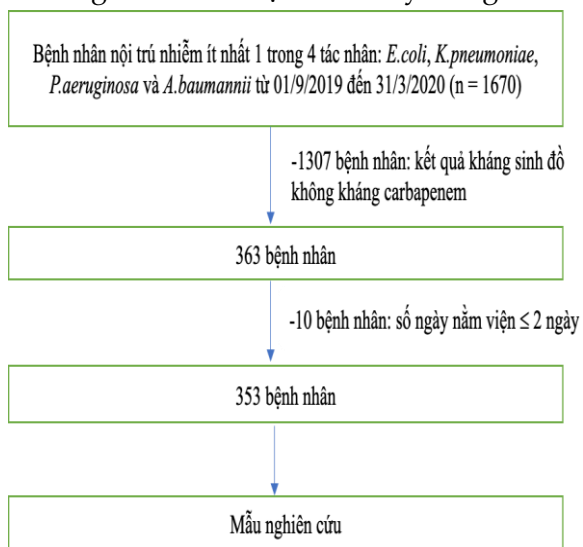
### **Y Đúc**

Nghiên cứu này đã được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược TPHCM theo công văn số 747/HĐĐĐ ngày 12/12/2019.

## **KẾT QUẢ**

Trong thời gian nghiên cứu từ 01/9/2019 đến 31/3/2020, từ 1670 bệnh nhân điều trị nội trú tại Bệnh viện Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh nhiễm ít nhất 1 trong các vi khuẩn *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* và *Acinetobacter baumannii*, nhóm nghiên cứu

đã chọn được 353 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và không thuộc tiêu chuẩn loại trừ để tiến hành nghiên cứu. Quy trình lựa chọn mẫu nghiên cứu được trình bày trong Hình 1.



Hình 1. Quy trình lựa chọn mẫu nghiên cứu

**Đặc điểm bệnh nhân**

Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được tóm tắt trong Bảng 1.

**Đặc điểm nhiễm khuẩn của mẫu nghiên cứu**

Toàn bộ bệnh nhân khảo sát được gửi mẫu bệnh phẩm làm xét nghiệm vi sinh, trong đó có nhiều trường hợp có nhiều hơn một mẫu bệnh phẩm trên một bệnh nhân và nhiều trường hợp có nhiều hơn 1 tác nhân vi khuẩn kháng carbapenem trên cùng 1 mẫu bệnh phẩm. Tổng số mẫu bệnh phẩm phân lập được vi khuẩn kháng carbapenem là 519, tổng số trường hợp phân lập vi khuẩn kháng carbapenem là 541. Các thông tin về loại bệnh phẩm, loại vi khuẩn phân lập và số tác nhân vi khuẩn phân lập được trên từng bệnh nhân trình bày trong Bảng 2.

**Tình hình đề kháng của các vi khuẩn trong mẫu nghiên cứu**

Tỷ lệ đề kháng của 4 vi khuẩn gram âm kháng carbapenem khảo sát (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* và *Acinetobacter baumannii*) được trình bày trong các Hình 2a - 2d.

Ngoài carbapenem, kết quả khảo sát cũng ghi nhận sự đề kháng rất cao đối với các kháng sinh khác trên kháng sinh đồ. Tỷ lệ đề kháng của 4 vi khuẩn khảo sát trên các kháng sinh fluoroquinolon (levofloxacin), cephalosporin (cefotaxim, cefoxitin, ceftazidim, ceftriaxon) trong phần lớn các trường hợp là trên 95%. Tỷ lệ đề kháng của *Pseudomonas aeruginosa* trên các kháng sinh nhóm cephalosporin tuy có thấp hơn các vi khuẩn khác nhưng vẫn trên 80%.

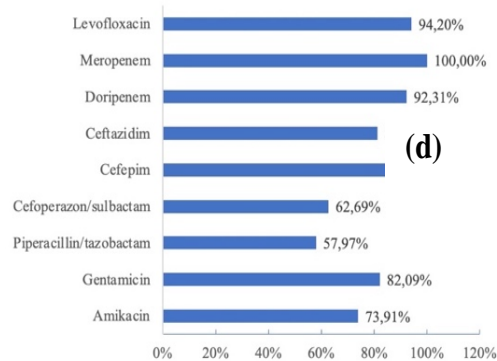
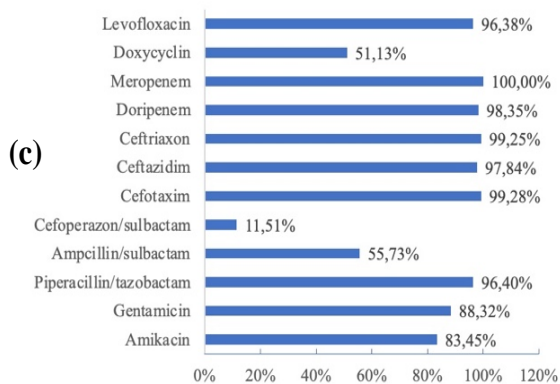
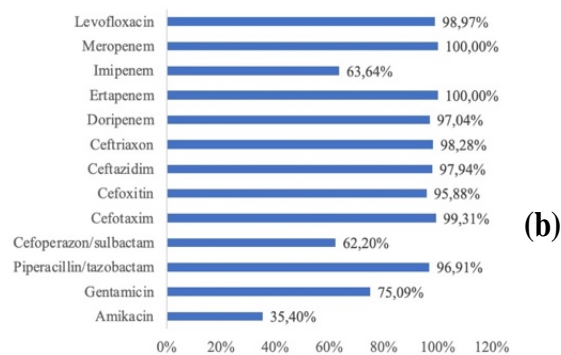
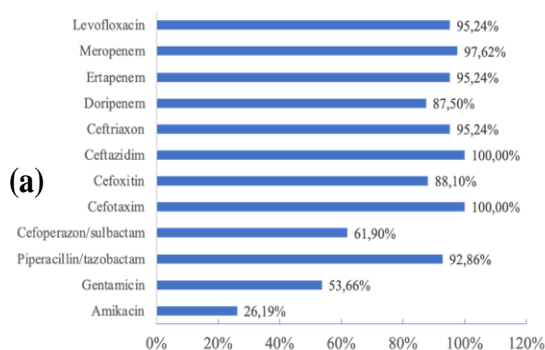
Bảng 1. Đặc điểm của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu (N = 353)

Biên khảo sát		Tần số	Tỷ lệ %
Tuổi	< 65 tuổi	123	34,84%
	≥ 65 tuổi	230	65,26%
Giới tính			
	Nữ	156	44,19%
	Nam	197	55,81%
Nhập viện 3 tháng trước		219	62,04%
Điều trị tại khoa ICU		159	45,04%
Phẫu thuật		145	41,08%
Điều trị có nguy cơ dẫn đến suy giảm miễn dịch**		195	55,24%
Thủ thuật xâm lấn		289	83,29%
Số lượng thủ thuật xâm lấn			
	Không	64	18,13%
	1 thủ thuật	68	19,26%
	2 thủ thuật	71	20,11%
	≥ 3 thủ thuật	150	42,49%
Đặc điểm nhiễm khuẩn (NK)			
	Không NK huyết và sốc NK	243	68,83
	NK huyết	36	10,20%
	Sốc NK	74	20,96%
Vị trí nhiễm khuẩn (n = 422)***			
	Phổi	221	52,37%
	Tiết niệu	67	15,88%
	Máu	57	13,51%
	Ổ bụng	40	9,48%
	Da và mô mềm	32	7,58%
	Thần kinh trung ương	5	1,18%
Số lượng bệnh mắc kèm			
	Không	46	13,03%
	1 bệnh kèm	105	29,75%
	2 bệnh kèm	127	35,98%
	≥ 3 bệnh kèm	75	21,25%
Số ngày nằm viện		22 (13 – 35)	

\* Trung vị (khoảng tứ phân vị), \*\* Hoá trị, xạ trị, điều trị với các thuốc ức chế miễn dịch, \*\*\* Một bệnh nhân có thể có nhiều hơn 1 vị trí nhiễm khuẩn

**Bảng 2.** Loại bệnh phẩm, loại vi khuẩn kháng carbapenem phân lập và số tác nhân vi khuẩn phân lập trên từng bệnh nhân của mẫu nghiên cứu

Biên khảo sát	Tần số	Tỷ lệ %
Số mẫu phân lập được vi khuẩn kháng carbapenem	541	
Loại bệnh phẩm (n = 519)		
Dịch tiết hô hấp	250	48,17%
Máu	37	7,13%
Dịch ổ bụng	9	1,73%
Dịch não tủy	8	1,54%
Nước tiểu	74	14,26%
Dụng cụ xâm lấn	21	4,05%
Khác	120	23,12%
Vi khuẩn kháng carbapenem (n = 541)		
<i>E. coli</i>	42	7,76%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	291	53,79%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	69	12,76%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	139	25,69%
Số tác nhân kháng carbapenem (n = 353)		
1 tác nhân	297	84,14
2 tác nhân	49	13,88
3 tác nhân	7	1,98

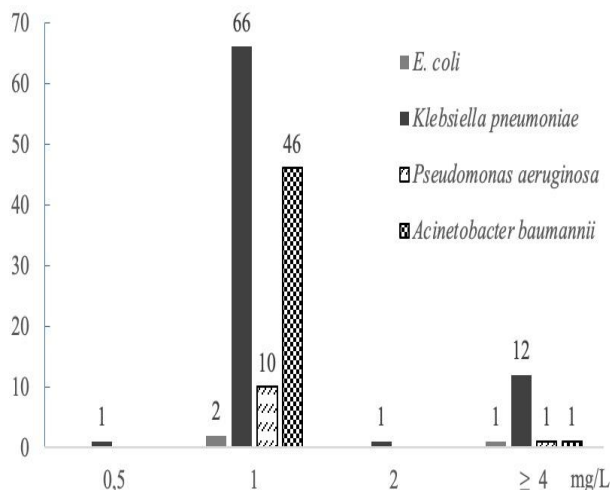


**Hình 2.** Tỷ lệ đề kháng kháng sinh của các vi khuẩn phân lập được trong mẫu nghiên cứu (a) *E. coli*; (b) *Klebsiella pneumoniae*; (c) *Acinetobacter spp.*; (d) *Pseudomonas aeruginosae*

Trong số 541 trường hợp phân lập được vi khuẩn, chỉ có 141 mẫu được đo giá trị MIC của colistin (26,06%). Sự phân bố giá trị MIC colistin của một số vi khuẩn phân lập được thể hiện trong hình 3. Trong số 141 mẫu này, có 1 mẫu có

MIC = 2 mg/L và 15 mẫu (10,64%) có MIC ≥ 4 mg/L (1 chủng *E. coli*, 12 chủng *Klebsiella pneumoniae*, 1 chủng *Pseudomonas aeruginosa* và 1 chủng *Acinetobacter baumannii*). Do giá trị điểm gây nhạy cảm đối với colistin là 2 mg/l theo

EUCAST/CLSI nên 15 chủng vi khuẩn này được xem là kháng colistin. Các chủng vi khuẩn kháng với colistin này được phân bố ở 14 bệnh nhân (có 1 bệnh nhân mang 2 chủng kháng colistin).



Hình 3. Sự phân bố giá trị MIC đối với colistin của các vi khuẩn phân lập được trong mẫu nghiên cứu

### Đặc điểm sử dụng kháng sinh của mẫu nghiên cứu

#### Kháng sinh kinh nghiệm

Xét trên tổng số kháng sinh được chỉ định trong mẫu nghiên cứu, carbapenem là nhóm kháng sinh kinh nghiệm được sử dụng nhiều nhất (26,30%), kể đến là các nhóm kháng sinh fluoroquinolone (21,38%), glycopeptide (12,52%) và cephalosporin (8,86%). Colistin chiếm tỷ lệ thấp (1,7%) trong các lựa chọn kháng sinh kinh nghiệm.

Phác đồ kháng sinh kinh nghiệm phổ biến nhất là phối hợp 2 kháng sinh (39,01%), tiếp đến là phác đồ đơn trị liệu (36,46%). Gần 25% các trường hợp phải phối hợp hơn 3 kháng sinh trong điều trị. Các phác đồ được sử dụng nhiều nhất là phối hợp carbapenem và một kháng sinh phổ rộng khác, bao gồm: carbapenem + fluoroquinolone (19,38%), carbapenem + glycopeptide (10,97%), carbapenem + linezolid (4,94%) và carbapenem + metronidazol (4,94%).

Trong số 353 trường hợp nghiên cứu, hầu hết các bệnh nhân đều được sử dụng kháng sinh

theo kinh nghiệm trước khi có kết quả vi sinh. Tuy nhiên chỉ có 21 bệnh nhân (5,95%) được điều trị kháng sinh kinh nghiệm phù hợp với kết quả kháng sinh đồ.

#### Kháng sinh điều trị sau khi có kết quả kháng sinh đồ

Sau khi có kết quả kháng sinh đồ, 173 bệnh nhân (49,01%) được thay đổi phác đồ điều trị theo kết quả kháng sinh đồ, 119 bệnh nhân không thay đổi phác đồ điều trị và 61 bệnh nhân xuất viện. Trong các trường hợp giữ nguyên lựa chọn kháng sinh ban đầu, carbapenem cũng là kháng sinh đơn trị được chỉ định nhiều nhất (27,67%) và các phác đồ phối hợp chứa carbapenem cũng chiếm tỷ lệ cao nhất (55,71%).

Trong các trường hợp thay đổi so với phác đồ điều trị kháng sinh ban đầu, phối hợp  $\beta$ -lactam/ chất ức chế  $\beta$ -lactamase là kháng sinh đơn trị được sử dụng nhiều nhất (41,05%). Colistin là kháng sinh có mặt trong hầu hết các phác đồ phối hợp 2 kháng sinh hoặc 3 kháng sinh. Phác đồ 2 kháng sinh phổ biến nhất là  $\beta$ -lactam/chất ức chế  $\beta$ -lactamase + colistin (13,19%) và carbapenem + colistin (6,63%). Phác đồ 3 thuốc là phác đồ 2 thuốc có kết hợp thêm kháng sinh có phổ trên vi khuẩn gram dương. Chúng tôi cũng ghi nhận 8 trường hợp bệnh nhân được chỉ định carbapenem kép (ertapenem + meropenem) và colistin.

#### Kháng sinh lựa chọn cho từng chủng vi khuẩn

Nhóm nghiên cứu cũng tiến hành phân tích lựa chọn kháng sinh trên từng chủng vi khuẩn kháng carbapenem trong mẫu nghiên cứu. Kết quả cho thấy đối với vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae*, phác đồ colistin kết hợp với  $\beta$ -lactam/chất ức chế  $\beta$ -lactamase và carbapenem là phổ biến nhất (10,07%). Ở vi khuẩn *E. coli*, aminoglycosid kết hợp với  $\beta$ -lactam/chất ức chế  $\beta$ -lactamase chiếm tỷ lệ cao nhất (23,08%). Trên 2 vi khuẩn không lên men đường là *Pseudomonas aeruginosa* và *Acinetobacter baumannii*, kết hợp colistin và



$\beta$ -lactam/chất ức chế  $\beta$ -lactamase chiếm ưu thế với tỷ lệ tương ứng là 10,77% và 19,38%.

Trên các chủng vi khuẩn có giá trị MICcolistin > 2 mg/L (kháng colistin), các phác đồ kháng sinh lựa chọn được thay đổi nhiều lần. Các lựa chọn kháng sinh trong các trường hợp này được trình bày trong *Bảng 3*.

**Bảng 3.** Kháng sinh lựa chọn trên các bệnh nhân nhiễm các vi khuẩn có MICcolistin > 2 mg/L

Phác đồ kháng sinh	Tần số	Tỷ lệ %
Đơn trị (n = 14)		
BL – BLI	3	21,43
Colistin	2	14,29
Phối hợp (n=54)		
BL - BLI + Colistin	6	11,11
BL - BLI + Aminoglycosid	4	7,41
Carbapenem kép + Glycopeptide + Colistin	3	5,56
BL - BLI + Linezolid + Colistin	3	5,56
Carbapenem kép + Colistin	3	5,56
BL – BLI + Carbapenem, Aminoglycosid + Linezolid, BL – BLI + Carbapenem + Glycopeptide,...	35	64,81

BL – BLI:  $\beta$ -lactam/ chất ức chế  $\beta$ -lactamase;

Carbapenem kép: Ertapenem + Meropenem

**Kết quả điều trị và các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị**

**Kết quả điều trị**

Trong toàn bộ mẫu nghiên cứu, có 214 bệnh nhân (60,62%) có kết quả điều trị là thành công (khỏi, đỡ/giảm) và 139 bệnh nhân (39,38%) có kết quả điều trị là thất bại (dai dẳng hay nặng thêm, bệnh nặng và thân nhân xin về, tử vong hay tiên lượng tử vong). Tỷ lệ bệnh nhân được ghi nhận có đáp ứng điều trị trong vòng 5 ngày là 12,26%, trong 5 – 14 ngày là 50,47% và sau 14 ngày là 37,76%.

**Các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị**

Kết quả phân tích hồi quy logistic đơn biến trên đặc điểm chung, đặc điểm nhiễm khuẩn, đặc điểm sử dụng kháng sinh của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu cho thấy các yếu tố sau có liên quan có ý nghĩa thống kê đến khả năng điều trị thành công: nam giới, điều trị tại khoa ICU, thời gian nằm viện (biến liên tục), điều trị

có nguy cơ dẫn đến suy giảm miễn dịch, có dùng thủ thuật xâm lấn, số lượng thủ thuật xâm lấn (biến liên tục), mức độ nhiễm khuẩn, loại nhiễm khuẩn (nhiễm khuẩn tiết niệu, viêm phổi, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương), số tác nhân nhiễm và sự phối hợp kháng sinh.

Các biến này tiếp tục đưa vào phân tích bằng phương trình hồi quy logistic đa biến. Kết quả cho thấy có 6 yếu tố có liên quan đến kết quả điều trị gồm: nam (OR = 1,807; 95% CI 1,008 – 3,240; p = 0,047), số lượng thủ thuật xâm lấn (OR = 0,670; 95% CI 0,485 – 0,927; p = 0,015), số nhiễm khuẩn (OR = 0,108; 95% CI 0,046 – 0,250; p < 0,001), viêm phổi (OR = 0,403; 95% CI 0,202 – 0,803; p = 0,01), nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương (OR = 0,065; 95% CI 0,006 – 0,717; p = 0,026) và có phối hợp kháng sinh kinh nghiệm (OR = 0,315; 95% CI 0,107 – 0,927; p = 0,036).

**BÀN LUẬN**

**Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu**

Tuổi trung vị của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu là 73 tuổi (60-83), cao hơn so với kết quả nghiên cứu của Katchanov J. (2018) với tuổi trung vị là 58,0 tuổi<sup>(3)</sup>. Hơn một nửa số bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu có tuổi từ 65 trở lên (62,56%). Kết quả này cao hơn kết quả nghiên cứu của Mataseje L. F. (2012)<sup>(4)</sup> với tỷ lệ bệnh nhân trên 65 tuổi là 55,9%.

Tỷ lệ bệnh nhân nữ trên 65 tuổi (75%) trong mẫu nghiên cứu cao gấp 3 lần so với tỷ lệ bệnh nhân nữ có độ tuổi dưới 65 tuổi (25%). Trong khi đó, tỷ lệ bệnh nhân nam không có sự thay đổi nhiều giữa 2 nhóm tuổi (57,36% và 42,64%). Bệnh nhân cao tuổi là một yếu tố nguy cơ nhiễm vi khuẩn đa kháng do hệ miễn dịch suy yếu, suy dinh dưỡng, suy giảm chức năng của các cơ quan và có nhiều bệnh mạn tính.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 62,04% bệnh nhân đã từng nhập viện hoặc chăm sóc y tế trong vòng 90 ngày trước đó, cao hơn kết quả của Võ Huỳnh Thanh Trúc (2016)<sup>(5)</sup> (53,2%) và Katchanov J (2018) (11,8%)<sup>(3)</sup>. Tỷ lệ khá cao này

có thể do BV ĐHYD TPHCM là một trong những bệnh viện tuyến cuối nên bệnh nhân khá nặng, phải ra vào thường xuyên.

Tỷ lệ bệnh nhân điều trị tại khoa ICU trong thời gian nằm viện trong nghiên cứu của chúng tôi là 45,04%. Hầu hết các bệnh nhân điều trị tại khoa ICU thường trong tình trạng nặng hoặc nguy kịch như suy hô hấp, rối loạn huyết động hay suy cơ quan. Điều trị tại khoa ICU là một trong những yếu tố nguy cơ mắc phải vi khuẩn Gram âm kháng carbapenem<sup>(6)</sup>. Nhiễm khuẩn hô hấp là bệnh lý nhiễm khuẩn thường gặp nhất trong nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Katchanov J (2018) (42,0%)<sup>(3)</sup>.

Kết quả khảo sát về bệnh kèm của chúng tôi khá tương đồng với kết quả nghiên cứu của Võ Huỳnh Thanh Trúc (2016)<sup>(5)</sup> và Kang JS., (2019)<sup>(7)</sup> với bệnh tim mạch và đái tháo đường là hai bệnh chiếm tỷ lệ cao nhất (tỷ lệ lần lượt là 42,9% và 36,1%; 52,4% và 33,3%). Nhìn chung, tỷ lệ bệnh mắc kèm của bệnh nhân phù hợp với độ tuổi của bệnh nhân trong nghiên cứu vì tuổi cao là yếu tố nguy cơ của nhiều bệnh mạn tính. Trong một nghiên cứu của Atella V (2019)<sup>(8)</sup>, 86% bệnh nhân trên 65 tuổi có ít nhất một bệnh mắc kèm và 56,7% bệnh nhân có hơn 2 bệnh mắc kèm.

Trung vị thời gian nằm viện của các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu là 22 ngày (13 - 35), cao hơn kết quả nghiên cứu của Võ Huỳnh Thanh Trúc (2016)<sup>(5)</sup> với trung vị là 9 ngày nhưng thấp hơn nghiên cứu của Kang JS (2019)<sup>(7)</sup> với thời gian nằm viện trung bình là 34,0 ± 22,6 ngày. Trong đó, thời gian nằm viện trên 3 tuần chiếm tỷ lệ cao nhất với 51,14%. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Gasink LB (2009)<sup>(6)</sup>, thời gian nằm viện kéo dài là yếu tố nguy cơ mắc phải nhiễm khuẩn do vi khuẩn đa kháng. Do đa số bệnh nhân trong nghiên cứu này là bệnh nhân cao tuổi nên thời gian điều trị thường kéo dài.

### Đặc điểm nhiễm khuẩn của mẫu nghiên cứu

Dịch tiết hô hấp (đàm và dịch phế quản) là loại bệnh phẩm phân lập được vi khuẩn kháng carbapenem phổ biến nhất với tỷ lệ 48,43%. Điều này phù hợp với chẩn đoán bệnh trong mẫu nghiên cứu nhiễm khuẩn hô hấp là loại nhiễm khuẩn chiếm ưu thế (47,40%).

*Klebsiella pneumoniae* là vi khuẩn phân lập được nhiều nhất trong nghiên cứu này. Kết quả này có sự khác biệt so với nghiên cứu của Mataseje LF (2012)<sup>(4)</sup> và Katchanov J (2018)<sup>(3)</sup> với *Pseudomonas aeruginosa* là vi khuẩn kháng carbapenem chiếm tỷ lệ cao nhất (75,18% và 55,5%). Ngoài ra, chúng tôi cũng ghi nhận 56 bệnh nhân (15,86%) nhiễm từ 2 vi khuẩn kháng carbapenem trở lên. Kết quả này cao hơn nghiên cứu của Katchanov J (2018)<sup>(3)</sup> với 9 bệnh nhân nhiễm nhiều hơn một tác nhân kháng carbapenem.

Độ nhạy cảm với các nhóm kháng sinh khác thay đổi tùy vào loại vi khuẩn phân lập được. Các vi khuẩn họ Enterobacteriaceae cụ thể là *E. coli* và *Klebsiella pneumoniae* đề kháng cao với các kháng sinh piperacillin/tazobactam trên 90%. Tỷ lệ nhạy cảm của *Pseudomonas aeruginosa* với các kháng sinh thường được khuyến cáo khá thấp (dưới 50% đối với piperacillin/tazobactam và dưới 40% đối với cefoperazon/sulbactam). *Acinetobacter baumannii* vẫn còn nhạy cảm với các dạng phối hợp chứa sulbactam, đặc biệt tỷ lệ nhạy với cefoperazon/sulbactam gần 90% gợi ý đây là một lựa chọn phù hợp trên thực hành lâm sàng.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi không đánh giá mức độ nhạy cảm của vi khuẩn đối với colistin bằng phương pháp đĩa khuếch tán. Phương pháp này không được đồng thuận để sử dụng trong thử độ nhạy cảm của vi khuẩn với colistin do cấu trúc hóa học công kênh, colistin kém phân tán trong môi trường thạch. Năm 2017, EUCAST và CLSI đưa ra khuyến cáo chung chỉ rõ phương pháp vi pha loãng dung môi là phương pháp duy nhất đáng tin cậy để kiểm tra độ nhạy cảm của vi khuẩn với colistin<sup>(9)</sup>.



**Đặc điểm sử dụng kháng sinh của mẫu nghiên cứu**

Mặc dù carbapenem là kháng sinh kinh nghiệm được sử dụng với tỷ lệ cao nhất trong mẫu nghiên cứu, kết quả ghi nhận vẫn thấp hơn tỷ lệ được chỉ định trong nghiên cứu Katchanov J. (2018) (62,2%)<sup>(3)</sup>. Các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu phần lớn là cao tuổi, nhiễm khuẩn nặng như viêm phổi bệnh viện, nhiễm khuẩn tiết niệu phức tạp, nhiễm khuẩn huyết hoặc sốc nhiễm khuẩn. Theo các hướng dẫn điều trị, các trường hợp này cần được sử dụng kháng sinh kinh nghiệm kịp thời. Các kháng sinh nhóm carbapenem (imipenem hoặc meropenem) là các kháng sinh thường được khuyến cáo trong các trường hợp này. Do đó, việc sử dụng carbapenem như kháng sinh kinh nghiệm chiếm tỷ lệ cao trong mẫu nghiên cứu.

Trong nghiên cứu này, các phác đồ có carbapenem là các phác đồ chiếm tỷ lệ cao (carbapenem + fluoroquinolon (19,38%); carbapenem + glycopeptid (10,97%), carbapenem + fluoroquinolon + glycopeptid (12,43%)). Kết quả của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Đỗ Đình Vinh (2019)<sup>(10)</sup> với carbapenem + fluoroquinolon (36%) là phác đồ 2 kháng sinh kinh nghiệm được chỉ định nhiều nhất trong nghiên cứu. Nhóm nghiên cứu cũng ghi nhận các trường hợp phối hợp colistin và các kháng sinh khác đối với các trường hợp có kết quả kháng sinh đồ hoặc các trường hợp bệnh nhân nhiễm các vi khuẩn có MICcolistin > 2 mg/L. Đây cũng là lựa chọn được khuyến cáo trên thực hành lâm sàng, đặc biệt đối với các chủng *Klebsiella pneumoniae* tiết carbapenemase<sup>(11)</sup>.

Việc sử dụng phác đồ kháng sinh kinh nghiệm phù hợp với kết quả kháng sinh đồ giúp cải thiện tiên lượng của bệnh nhân, giảm tỷ lệ tử vong do nhiễm khuẩn, giảm tỷ lệ thất bại trong điều trị, giảm chi phí điều trị. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh nhân được chỉ định kháng sinh kinh nghiệm phù hợp kháng sinh đồ khá thấp do vi khuẩn đã đề kháng carbapenem,

nhóm kháng sinh được chỉ định nhiều nhất trong mẫu nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu, do đó, cung cấp bằng chứng về nguy cơ của việc không còn lựa chọn điều trị do tình hình đề kháng kháng sinh đáng báo động tại các bệnh viện tuyến cuối ở Việt Nam cũng như tầm quan trọng của việc tiến hành các xét nghiệm vi sinh trên thực hành lâm sàng.

**Các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị của các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu**

Kết quả cho thấy các yếu tố có liên quan có ý nghĩa thống kê đến kết quả điều trị bao gồm: nam giới, số lượng thủ thuật xâm lấn, sốc nhiễm khuẩn, viêm phổi, nhiễm khuẩn hệ thần kinh trung ương và có phối hợp kháng sinh trong điều trị. Các kết quả này cũng tương đồng với nhiều kết quả từ các nghiên cứu tương tự đã được báo cáo trong đó số lượng thủ thuật xâm lấn, tình trạng nhiễm khuẩn nặng là các yếu tố có liên quan đến việc tăng nguy cơ thất bại trong điều trị<sup>(12,13)</sup>. Do việc thu thập thông tin được thực hiện hồi cứu từ các hồ sơ bệnh án điện tử nên các thông tin có thể bị thiếu sót, đặc biệt là tiền sử dùng kháng sinh và tiền sử bệnh. Các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị, do vậy, chưa được khai thác và đánh giá đầy đủ.

**KẾT LUẬN**

Kết quả nghiên cứu đã cho thấy tỷ lệ kháng carbapenem khá cao trên các chủng vi khuẩn gram âm khảo sát, tỷ lệ sử dụng hợp lý kháng sinh kinh nghiệm rất thấp và bước đầu xác định được các yếu tố có khả năng liên quan đến thành công trong điều trị. Các kết quả nghiên cứu là cơ sở cho những nghiên cứu giám sát tiếp theo nhằm tăng cường hiệu quả của chương trình quản lý sử dụng kháng sinh tại cơ sở cũng như trên toàn quốc.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Knapp M, Keith EB (2001). Carbapenems. *Semin Pediatr Infect Dis*, 12:175-185.
2. World Health Organization. (2017). WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. URL: [https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-](https://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who)

- publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed (access on 14/03/2020).
3. Katchanov J, Asar L, Klupp EM, et al (2018). Carbapenem-resistant gram-negative pathogens in a German University Medical Center: Prevalence, clinical implications and the role of novel  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations. *PloS ONE*, 13(4):e0195757.
  4. Mataseje LF (2012). Carbapenem-resistant gram-negative bacilli in Canada 2009-10: results from the Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program (CNISP). *J Antimicrob Chemother*, 67:1359-1367.
  5. Võ Huỳnh Thanh Trúc, Đặng Nguyễn Đoàn Trang (2017). Khảo sát tình hình nhiễm khuẩn và sử dụng kháng sinh trong điều trị nhiễm khuẩn do các chủng *Escherichia coli* và *Klebsiella* spp. tiết men  $\beta$ -lactamase phổ rộng tại Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. *Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh*, 21(5):314 – 320.
  6. Gasink LB, Edelstein PH, Lautenbach E(2009). Risk factors and clinical impact of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 30:1180-1185.
  7. Kang JS, Yi J, Ko MK, Lee SO, et al (2019). Prevalence and risk factors of carbapenem-resistant enterobacteriaceae acquisition in an emergency intensive care unit in a Tertiary hospital in Korea: A case-control study. *Journal of Korean Medical Science*, 34(18):e140.
  8. Atella V, Mortari AP, Kopinska J, et al (2019). Trends in age-related disease burden and healthcare utilization. *Aging Cell*, 18(1):e12861.
  9. Simar S, Sibley D, Deborah Ashcraft D (2017). Colistin and polymixin B minimal inhibitory concentrations determined by Etest Found Unreliable for gram-negative bacilli. *Ochsner Journal*, 17(3):239-242.
  10. Đỗ Đình Vinh, Trần Ngọc Phương Minh, Hà Nguyễn Y Khuê, Đặng Nguyễn Đoàn Trang (2019). Khảo sát việc sử dụng kháng sinh trong điều trị viêm phổi bệnh viện tại bệnh viện đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh. *Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh*, 23(2):185-190.
  11. Lee GC, Burgess DS (2012). Treatment of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) infections: A review of published case series and case reports. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 11:32.
  12. Zhang ZX, Yong Y, Tan WC, et al (2018). Prognostic factors for mortality due to pneumonia among adults from different age groups in Singapore and mortality predictions based on PSI and CURB-65. *Singapore Medical Journal*, 59(4):190-198.
  13. Nevriere R (2020). Sepsis syndromes in adults: Epidemiology, definitions, clinical presentation, diagnosis, and prognosis. *Uptodate*. URL: <https://www.uptodate.com/contents/sepsis-syndromes-in-adults-epidemiology-definitions-clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis> (access on 10/10/2020).

Ngày nhận bài báo: 14/05/2021

Ngày phản biện nhận xét bài báo: 31/08/2021

Ngày bài báo được đăng: 20/12/2021