

## TƯƠNG ĐƯƠNG HIỆU QUẢ KHÁNG KHUẨN (in vitro) VÀ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ (in vivo) Ở BỆNH NHÂN MẮC BỆNH LÝ NHIỄM TRÙNG ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ VỚI PIMENEM VÀ MERONEM TẠI BỆNH VIỆN THỐNG NHẤT VÀ BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH PHÚ YÊN

Nguyễn Đức Công<sup>1,2</sup>, Đỗ Kim Quế<sup>1</sup>, Hồ Sĩ Dũng<sup>1,2</sup>, Trần Gia Huy<sup>1,2</sup>, Hàn Đức Đạt<sup>1,2</sup>,  
Hà Phạm Trọng Khang<sup>1,2</sup>, Ngô Thế Hoàng<sup>1</sup>, Trần Thị Vân Anh<sup>1</sup>,  
Nguyễn Khánh Vân<sup>1</sup>, Lê Hòa<sup>3</sup>, Phạm Thị Thu Hiền<sup>1</sup>, Trương Quang Anh Vũ<sup>1</sup>,  
Trần Anh Dũng<sup>3</sup>, Lê Đình Thanh<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

Nghiên cứu tương đương để so sánh hiệu quả điều trị giữa meropenem sản xuất trong nước với meropenem chính hãng chưa được thực hiện, đặc biệt là so sánh hiệu quả trên cơ sở tương đương đặc điểm vi sinh nuôi cấy và kết quả kháng sinh đồ.

Mục tiêu: So sánh tương đương về hiệu quả kháng khuẩn (in vitro) và hiệu quả điều trị (in vivo) ở bệnh nhân mắc bệnh lý nhiễm trùng được điều trị với Pimenem và Meronem (hàm lượng 0,5g và 1g) tại Bệnh viện Thống Nhất và Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Yên.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, đa trung tâm bao gồm 121 bệnh nhân có bệnh lý viêm phổi mắc phải ở cộng đồng, viêm phổi bệnh viện, nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng đường mật - ổ bụng từ 10/2019 đến 7/2022. Có 61 bệnh nhân sử dụng Pimenem và 60 sử dụng Meronem tương đồng về tuổi, giới tính, cơ cấu bệnh lý, độ nặng dựa và điểm APACHE II và SAPS II. Bệnh nhân được chẩn đoán và đánh giá độ nặng của bệnh, lấy bệnh phẩm nuôi cấy và làm kháng sinh đồ, điều trị ngẫu nhiên với Pimenem và Meronem (2 chế phẩm 0,5g và 1g), đánh giá hiệu quả điều trị, từ đó phân tích tương đương về hiệu quả kháng khuẩn (in vitro) và hiệu quả điều trị (in vivo).

Kết quả: Tỷ lệ cấy mọc chung là 40,5%. *Escherichia coli* (14,0%), *Kelbsiella pneumoniae* (9,9%), *Pseudomonas aeruginosa* (8,3%) và *Acinetobacter baumannii*

<sup>1</sup>Bệnh viện Thống Nhất, <sup>2</sup>Trường ĐHY Khoa Phạm Ngọc Thạch, <sup>3</sup> Bệnh viện Đa khoa Tỉnh Phú Yên

Người phản hồi (Corresponding): Nguyễn Đức Công (cong1608@gmail.com)

Ngày nhận bài: 10/4/2023, ngày phản biện: 17/4/2023

Ngày bài báo được đăng: 30/6/2023

(6,6%). Không có sự khác biệt về các tác nhân cấy được giữa nhóm sử dụng Pimenem và Meronem ( $p=0,162$ ). Không có sự khác biệt về tỷ lệ vi khuẩn nhạy cảm và đề kháng với meropenem giữa nhóm Pimenem (86,4% và 9,1%) và Meronem (66,7% và 18,5%) ( $p=0,268$ ) cũng như MIC trung bình ( $1,81\pm 4,61$  và  $2,18\pm 3,70$ ,  $p=0,756$ ). Phân tích theo chế phẩm 0,5g và 1g cũng không khác biệt. Tỷ lệ khỏi bệnh và có cải thiện là 95,0%, tương đương giữa Pimenem và Meronem chung (95,1 và 95,0%,  $p=0,918$ ), 0,5g (95,5 và 100%,  $p=0,583$ ), 1g (94,9 và 91,9%,  $p=0,699$ ). 92,8% các chủng vi khuẩn không đề kháng với meropenem trong nhóm khỏi bệnh trong khi 100% là đề kháng với meropenem trong nhóm thất bại điều trị ( $p<0,001$ ).

*Kết luận:* Hiệu quả điều trị là tốt và tương đương nhau giữa hai nhóm Pimenem và Meronem (cả chế phẩm 0,5g và 1g). Không có sự khác biệt về tỷ lệ cấy mọc vi khuẩn, các loại vi khuẩn, tính đề kháng với meropenem, giá trị MIC trung bình giữa nhóm Pimenem và Meronem ở cả 2 chế phẩm 0,5g và 1g. Đề kháng meropenem liên quan với thất bại điều trị ở cả hai nhóm.

*Từ khóa:* meropenem, cấy định lượng, kháng sinh đồ.

## **EQUIVALENCE BETWEEN ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY (in vitro) AND TREATMENT EFFICACY (in vivo) IN INFECTIOUS DISEASE PATIENTS TREATED WITH PIMENEM AND MERONEM IN THONG NHAT HOSPITAL AND GENERAL HOSPITAL PHU YEN PROVINCE**

### **ABSTRACT**

*Equivalence studies to compare the effect of generic meropenem with meropenem (brand name) have not been performed, especially comparing on the equivalent culture characteristics and antimicrobial susceptibility.*

*Objectives:* Equivalence comparison of antimicrobial susceptibility (in vitro) and treatment efficacy (in vivo) in infectious disease patients treated with Pimenem and Meronem (contents of 0.5g and 1g) at Thong Nhat Hospital and General hospital Phu Yen province.

*Methods:* A controlled, multicenter clinical trial including 121 patients with community-acquired pneumonia, hospital-acquired pneumonia, sepsis, and biliary-abdominal infections from October 2019 to July 2022. There were 61 patients used Pimenem and 60 used Meronem similar in age, sex, pathological structure, severity based on APACHE II and SAPS II scores. Patients were diagnosed and assessed for the severity of the infection, taken microbiology specimens appropriately to cultures and made antibiogram, randomly treated with Pimenem or Meronem (0.5g or 1g based on

indication), evaluated the effectiveness of treatment, from which analyzed the equivalence of meropenem antimicrobial susceptible.

*Results:* The overall growth rate was 40.5%. *Escherichia coli* (14.0%), *Kelbsiella pneumoniae* (9.9%), *Pseudomonas aeruginosa* (8.3%) và *Acinetobacter baumannii* (6.6%). There was no significant differences in bacterial species between the Pimenem and Meronem groups ( $p=0.162$ ). There was no significant difference in the proportion of bacteria sensitive and resistant to meropenem between the Pimenem group (86.4% and 9.1%) with Meronem group (66.7% and 18.5%) ( $p=0.268$ ) as well as on average MIC ( $1,81\pm 4,61$  và  $2,18\pm 3,70$ ,  $p=0,756$ ). Analyzed on the subgroups 0.5g and 1g were also not statistically significant difference. The cured and improvement rate was 95.0%, which similar between Pimenem and Meronem in overall (95.1% and 95%,  $p=0.918$ ), 0.5g subgroup (95.5 và 100%,  $p=0.583$ ), 1g subgroup (94.9 và 91.9%,  $p=0.699$ ). 92.8% of bacterial strains were not resistant to meropenem in the group that recovered while 100% were resistant to meropenem in the group of treatment failure ( $p<0,0001$ ).

*Conclusions:* The effectiveness of treatment was high and equivalent between the two groups Pimenem and Meronem (both 0.5g or 1g contents). There was no difference in the proportion of bacterial growth specimens, bacterial species, resistance to meropenem, or mean MIC value between Pimenem and Meronem groups in both 0.5g and 1g contents. Meropenem resistance was associated with treatment failure in both groups.

*Keywords:* meropenem, quantitative culture, antibiogram.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp, tiêu hóa và ổ bụng, nhiễm trùng huyết là những bệnh lý truyền nhiễm gây tử vong hàng đầu [1]. Việc kiểm soát các bệnh lý này đã và đang gặp nhiều khó khăn do sự gia tăng nhanh chóng của các chủng vi khuẩn đề kháng kháng sinh, đặc biệt là những chủng kháng với các kháng sinh phổ rộng [2]. Kháng sinh - đặc biệt là những nhóm mạnh như carbapenem vẫn là các thuốc thiết yếu với nhu cầu sử dụng lớn và chiếm tỷ lệ cao trong chi phí điều trị.

Meropenem là kháng sinh phổ rộng thuộc nhóm carbapenem, tiêu diệt được phần lớn các chủng vi khuẩn gram âm, gram dương, hiếu khí và kỵ khí quan trọng - được xem kháng sinh chiến lược trong điều trị vi khuẩn đa kháng mắc phải cộng đồng và nhiễm khuẩn bệnh viện. Để đáp ứng nhu cầu giảm chi phí điều trị và hưởng ứng phong trào “Người Việt Nam ưu tiên dùng hàng Việt nam” được nhà nước ủng hộ, hiện nay nhiều biệt dược kháng sinh meropenem đã được sản xuất và lưu hành trong nước, trong đó Pimenem với hai hàm lượng 0,5g và 1g được sử dụng rộng rãi.

Tuy nhiên các nghiên cứu thử nghiệm trên bệnh nhân về tương đương điều trị giữa meropenem được sản xuất trong nước với meropenem chính hãng tại nước ta chưa được thực hiện, đặc biệt là nghiên cứu so sánh hiệu quả điều trị trên cơ sở tác động của vi sinh vật nuôi cấy được và kết quả kháng sinh đồ của hai nhóm.

*Mục tiêu: So sánh tương đương về tác động của vi sinh và tính đề kháng với meropenem ở bệnh nhân mắc bệnh lý nhiễm trùng (viêm phổi mắc phải ở cộng đồng, viêm phổi bệnh viện, nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng đường mật - ổ bụng) được điều trị với Pimenem và Meronem (chế phẩm 0,5g và 1g) tại Bệnh viện Thống Nhất và Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Yên.*

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm 121 bệnh nhân nhập viện vì bệnh nhiễm trùng (VPMPCĐ, VPBV, NKĐMÔB, NTH) tại Bệnh viện Thống Nhất và Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Yên từ tháng 10/2019 đến tháng 7/2022.

*Tiêu chuẩn chọn bệnh:*

Các bệnh nhân nhập viện tại bệnh viện Thống Nhất hoặc bệnh viện Đa khoa Phú Yên được chẩn đoán có tình trạng nhiễm trùng bao gồm:

- VPMPCĐ: là tình trạng nhiễm trùng nhu mô phổi xảy ra ở ngoài cộng đồng, chẩn đoán dựa vào lâm sàng (sốt

cao, rét run, ho, khạc đàm mủ, đau ngực kiểu màng phổi, khám có ran nổ ở phổi, hội chứng nhiễm trùng), cận lâm sàng (x-quang có hình ảnh thâm nhiễm, bạch cầu đa nhân trung tính tăng và chiếm ưu thế, c-reactive protein tăng) [3].

- VPBV: là viêm phổi xuất hiện sau nhập viện 48 giờ. Chẩn đoán dựa vào lâm sàng có tổn thương mới trên x-quang phổi kèm thêm ít nhất 2 trong các biểu hiện sau: sốt, khạc đàm mủ, bạch cầu máu ngoại vi tăng  $>10$  K/mcL hoặc giảm  $<3.5$  K/mcL, độ bão hòa oxy máu giảm và có thể kèm thêm cấy dương tính tác nhân vi sinh ở bệnh phẩm đường hô hấp, máu hay dịch màng phổi [4].

- NKĐMÔB: Nhiễm khuẩn đường mật là tình trạng viêm đường mật do vi khuẩn gây nên, thường xảy ra trên nền có ứ trệ đường mật. Chẩn đoán dựa trên lâm sàng (sốt cao, đau hạ sườn phải, vàng da, rối loạn tiêu hóa, tiền sử có sỏi mật, giun chui ống mật), cận lâm sàng (bạch cầu máu tăng cao, bilirubin tăng ưu thế bilirubin trực tiếp, siêu âm túi mật và đường mật ghi nhận có giãn đường mật trong và ngoài gan). Nhiễm khuẩn ổ bụng hay viêm phúc mạc là tình trạng viêm của phúc mạc do vi khuẩn gây nên. Chẩn đoán dựa vào lâm sàng (sốt, rét run, nôn, buồn nôn, đau bụng, bụng có co cứng và có cảm ứng phúc mạc), cận lâm sàng (bạch cầu tăng cao, tỷ lệ đa nhân trung tính tăng cao, c-reactive protein tăng, cũng cố bằng x-quang bụng

không sửa soạn và siêu âm bụng) [5].

- NTH: là tình trạng nhiễm trùng cấp tính nặng, do vi khuẩn lưu hành trong máu gây ra. Chẩn đoán xác định cần kết hợp lâm sàng có tính chất gợi ý đến nhiễm trùng huyết gồm sốt cao, thay đổi ý thức, triệu chứng nhiễm khuẩn khởi điểm, cấy máu dương tính là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán [6].

*Tiêu chuẩn loại trừ:*

Các tiêu chuẩn loại trừ bao gồm tuổi <18, có thai/cho con bú, lao, suy giảm miễn dịch bẩm sinh hay mắc phải, viêm nội tâm mạc, viêm màng não, bệnh đường ruột hoặc tiêu chảy mạn tính, bạch cầu trung tính <1000/ mm<sup>3</sup>, giảm chức năng thận nặng (creatinin clearance <5ml/phút), tổn thương gan nặng (AST, ALT >1000 UI/L), điều trị corticosteroid đường toàn thân dài hạn (≥2 tuần hoặc 10mg prednisone/ngày hoặc tương đương), bệnh lý phổi mạn tính bao gồm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính nhóm GOLD 4 và/hoặc nhóm nguy cơ D, giãn phế quản, bệnh phổi xơ nang, tiền căn dị ứng với nhóm carbapenem, đã từng sử dụng kháng sinh thuộc nhóm carbapenem trong vòng 10 ngày trước.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu**

*Thiết kế nghiên cứu:* Thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, đa trung tâm.

*Các bước tiến hành:*

Bệnh nhân nhập viện thỏa tiêu chuẩn chọn vào và không có những tiêu chuẩn loại trừ sẽ được:

Thu thập thông tin cá nhân và ký cam kết đồng ý tham gia nghiên cứu.

Đánh giá mức độ nặng của bệnh theo thang điểm APACHE II và SAPS II nhằm đánh giá mức độ tương đồng của đối tượng nghiên cứu giữa 2 nhóm.

Tiến hành điều trị với ngẫu nhiên với Pimenem hoặc Meronem bằng cả 2 chế phẩm 0,5g và 1g bằng cách bốc số chẵn lẻ với số chẵn là sử dụng Pimenem và số lẻ sử dụng Meronem theo liều khuyến cáo của nhà sản xuất. Phác đồ điều trị theo các phác đồ hướng dẫn chẩn đoán và điều trị của Bộ Y tế cũng như các hướng dẫn quốc tế của những bệnh lý được nghiên cứu (VPMPCĐ vừa và nặng: meropenem ± levofloxacin/moxifloxacin, VPBV: meropenem ± levofloxacin, NKĐMÔB: meropenem ± amikacin ± metronidazole, NTH: meropenem ± levofloxacin ± vancomycin).

Lấy bệnh phẩm nuôi cấy trước khi sử dụng kháng sinh. Bệnh phẩm được xử lý và nuôi cấy theo quy trình chuẩn, sau đó tiến hành đọc kết quả và định lượng các vi khuẩn [7]. Các vi khuẩn có lượng ≥1000 CFU/ml thì phải được định danh bằng máy VITEX ® 2 compact MS system (BioMérieux, Pháp) và làm kháng sinh đồ.

Trả lời kết quả bao gồm định lượng được bao nhiêu vi khuẩn đã định danh và kết quả kháng sinh đồ đã làm. Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) được xác định bằng phương pháp pha loãng  $\frac{1}{2}$  trên môi trường lỏng Mueller-Hinton [7]. MIC của các chủng vi khuẩn chuẩn cũng được thực hiện tự động trên hệ thống và trả kết quả cùng kết quả kháng sinh đồ.

Đánh giá kết quả điều trị với thời gian điều trị từ 5-14 ngày bao gồm: khỏi bệnh (trong vòng 7 ngày, hết sốt, giảm bạch cầu và các triệu chứng của bệnh nhiễm trùng), có cải thiện (trong vòng 7 ngày, có thời gian hết sốt, giảm bạch cầu và các triệu chứng của bệnh nhiễm trùng nhưng sau đó có biểu hiện nhiễm trùng trở lại phải điều chỉnh liệu pháp kháng sinh), không hiệu quả (bao gồm hai tình huống (1) không giảm các thông số thân nhiệt, số lượng bạch cầu và triệu chứng lâm sàng trong vòng 7 ngày và (2) các dụng không mong muốn xảy ra nghiêm trọng phải ngưng thuốc).

*Các biến số nghiên cứu chính:*

Kết quả cấy: là biến nhị giá với giá trị có mọc hoặc không mọc. Cấy đàm có mọc tác nhân vi sinh khi định danh được tác nhân gây bệnh với số lượng  $\geq 10^5$  CFU/ml (đối với đàm) hoặc bất kể (đối với máu,

dịch ổ bụng, dịch mật).

Tác nhân phân lập được: là biến định danh với giá trị là tên các tác nhân vi sinh phân lập được.

Tính đề kháng với meropenem: là biến định danh gồm nhạy cảm, trung gian hay đề kháng dựa trên kết quả kháng sinh đồ của vi khuẩn phân lập được với meropenem.

- Kết quả điều trị: là biến định danh bao gồm khỏi bệnh, có cải thiện và không hiệu quả (xin xem mục Các bước tiến hành).

*Phương pháp xử lý số liệu:*

Số liệu được phân tích bởi phần mềm SPSS 26. Các biến định tính và định danh được trình bày dạng tần suất và tỷ lệ. Các biến định lượng trình bày dạng trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn (TB $\pm$ ĐLC). Chi bình phương (hiệu chỉnh Fisher nếu bảng 2 x 2 có ô có giá trị  $<5$ ) kiểm định sự khác biệt tỷ lệ giữa 2 biến định tính. T-test kiểm định sự khác biệt giá trị trung bình giữa 2 nhóm của biến số định lượng.

*Y đức:*

Bệnh nhân được giải thích rõ về ý nghĩa và mục đích của nghiên cứu, khi bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ kí vào giấy đồng thuận tham gia nghiên

## CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC

cứu. Trong thời gian thu thập số liệu bệnh nhân có thể ngừng tham gia bất cứ lúc nào. Quá trình điều trị được các nghiên cứu viên theo dõi chặt chẽ và sẽ can thiệp khi cần thiết nhằm không làm ảnh hưởng xấu đến sức khỏe của bệnh nhân. Các chế phẩm nghiên cứu (Pimenem và Meronem) đều được cho phép lưu hành trên thị trường.

Đây là một phần trong đề tài cấp Sở được phê duyệt theo Quyết định số

1480/QĐ-UBND ngày 20/9/2019 của Chủ tịch Ủy ban Nhân dân tỉnh Phú Yên về việc phê duyệt đề cương thuyết minh và dự toán kinh phí thực hiện đề tài khoa học và công nghệ cấp tỉnh: “*Nghiên cứu tương đương điều trị giữa Pimenem 500mg và Meronem 500mg, Pimenem 1g và Meronem 1g trong điều trị bệnh lý nhiễm trùng tại Bệnh viện Thống Nhất và Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Yên*”.

### 3. KẾT QUẢ

*Bảng 1: Tuổi, giới tính, cơ cấu bệnh lý, mức độ nặng của bệnh ở đối tượng nghiên cứu*

Đặc điểm	Chung (n=121)	Chế phẩm 0,5g		p1	Chế phẩm 1g		p2
		Pimenem (n=22)	Meronem (n=23)		Pimenem (n=39)	Meronem (n=37)	
Tuổi, năm	70,56 ±	69,91 ±	75,61 ±	0,227*	67,31 ±	71,24 ±	0,305*
TB±ĐLC	16,29	16,74	14,43		18,44	14,39	
Nhỏ nhất	20	37	34		20	40	
Lớn nhất	95	93	90		93	95	
Giới tính				0,894 <sup>+</sup>			0,174 <sup>+</sup>
Nữ	53 (43,8)	10 (45,5)	10 (43,5)	0,811 <sup>+</sup>	14 (35,9)	19 (51,4)	0,915 <sup>+</sup>
Nam	68 (56,2)	12 (54,5)	13 (56,5)		25 (64,1)	18 (48,6)	
Bệnh lý				0,811 <sup>+</sup>			0,915 <sup>+</sup>
VPMPCD	41 (33,9)	7 (31,8)	9 (39,1)		12 (30,8)	13 (35,1)	
VPBV	16 (13,2)	1 (4,5)	2 (8,7)		6 (15,4)	7 (18,9)	
NTH	40 (33,1)	8 (36,4)	8 (34,8)		13 (33,3)	11 (29,7)	
NKĐMÔB	24 (19,8)	6 (27,3)	4 (17,4)		8 (20,5)	6 (16,2)	
Độ nặng							
APACHE II	11,54 ±	9,45 ± 4,34	11,17 ±	0,223*	11,97 ±	12,54 ±	0,713*
SAPS II	6,09	28,95 ±	4,98	0,423*	8,20	4,77	0,384*
	30,76 ±	4,60	30,13 ±		30,67 ±	32,32 ±	
	7,21		5,14		8,70	7,75	

*Biến Giới tính, Bệnh lý được trình bày dạng n (%); biến Tuổi, APACHE II, SAPS II được trình bày dạng TB±ĐLC. \*Kiểm định T-test; <sup>+</sup>Kiểm định chi bình phương.*

Tuổi trung bình của 121 đối tượng nghiên cứu là 70,56±16,29, trong đó nữ/nam là 43,8/56,2%. Bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 20 và lớn tuổi nhất là 95. Về cơ cấu bệnh lý của toàn bộ đối tượng, VPMPCĐ có 41 trường hợp (33,9%), VPBV là 16 (13,2%), NTH là 40 (33,1%) và NKĐMÔB là 24 (19,8%). Điểm APACHE II chung

của 121 bệnh nhân là 11,54±6,09 và điểm SAPS II chung là 30,76±7,21. Kết quả phân tích ở Bảng 1 cho thấy không có sự khác biệt về tuổi trung bình, giới tính, cơ cấu bệnh lý và độ nặng (theo điểm APACHE II, SAPS II) giữa Pimenem và Meronem ở cả 2 chế phẩm 0,5g và 1g.

Bảng 2: Kết quả điều trị của đối tượng nghiên cứu

Chế phẩm	Kết quả điều trị	Chung	Pimenem	Meronem	p*
0,5g (n=45)	Khỏi bệnh	40 (88,9)	19 (86,4)	21 (91,3)	0,583
	Có cải thiện	4 (8,9)	2 (9,1)	2 (8,7)	
	Không hiệu quả	1 (2,2)	1 (4,5)	0 (0,0)	
1g (n=76)	Khỏi bệnh	68 (89,5)	36 (92,3)	32 (86,5)	0,699
	Có cải thiện	3 (3,9)	1 (2,6)	2 (5,4)	
	Không hiệu quả	5 (6,6)	2 (5,1)	3 (8,1)	
Tổng (n=121)	Khỏi bệnh	108 (89,3)	55 (90,2)	53 (88,3)	0,918
	Có cải thiện	7 (5,8)	3 (4,9)	4 (6,7)	
	Không hiệu quả	6 (5,0)	3 (4,9)	3 (5,0)	

Số liệu được trình bày dạng n (%). \*Kiểm định chi bình phương.

Tỷ lệ bệnh nhân khỏi bệnh và có cải thiện trên toàn bộ đối tượng nghiên cứu là 95,0%, không hiệu quả là 5,0%. Không có sự khác biệt về kết quả điều trị khi so sánh giữa Pimenem và Meronem ở cả 2 dạng chế phẩm 0,5g và 1g với điểm chung là tỷ lệ khỏi bệnh/cải thiện đều >90% (Bảng 2).

Bảng 3: Đặc điểm vi sinh và tính đề kháng với meropenem của toàn bộ đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Chung (n=121)	Pimenem (n=61)	Meronem (n=60)	p
<b>Kết quả cấy:</b>				0,317*
Mọc	49 (40,5)	22 (36,1)	27 (45,0)	
Không mọc	72 (59,5)	39 (63,9)	33 (55,0)	
<b>Tên vi khuẩn:</b>				0,162*
<i>Acinetobacter baumannii</i>	8 (6,6)	4 (6,6)	4 (6,7)	
<i>Burkholderia cepacia</i>	2 (1,7)	0 (0,0)	2 (3,3)	
<i>Escherichia coli</i>	17 (14,0)	11 (18,0)	6 (10,0)	
<i>Kelbsiella pneumoniae</i>	12 (9,9)	5 (8,2)	7 (11,7)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	10 (8,3)	2 (3,3)	8 (13,3)	



**CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC**

<i>Tính nhạy cảm với meropenem (n=49):</i>				0,268*
Nhạy cảm	37 (75,5)	19 (86,4)	18 (66,7)	
Trung gian	5 (10,2)	1 (4,5)	4 (14,8)	
Đề kháng	7 (14,3)	2 (9,1)	5 (18,5)	
MIC trung bình	2,01±4,09	1,81±4,61	2,18±3,70	0,756**
<i>Biến Kết quả cấy, Tên vi khuẩn, Tính nhạy cảm với meropenem được trình bày dạng n (%); Biến MIC trung bình trình bày dạng TB±DLC. *Kiểm định chi bình phương, **Kiểm định T-test.</i>				

Tỷ lệ cấy dương tính là 40,5%. Tác nhân thường gặp nhất là *Escherichia coli* (14,0%), tiếp theo là *Kelbsiella pneumoniae* (9,9%), *Pseudomonas aeruginosa* (8,3%) và *Acinetobacter baumannii* (6,6%). Đa phần các vi khuẩn phân lập được là còn nhạy cảm với meropenem (75,5%), đề kháng là 14,3%. Không có sự khác biệt

có ý nghĩa thống kê về kết quả cấy, vi khuẩn phân lập được, tính nhạy cảm với meropenem và giá trị MIC trung bình khi so sánh giữa Pimenem và Meronem (Bảng 3). Phân tích theo chế phẩm cũng cho thấy kết quả tương tự ở cả chế phẩm 0,5g và 1g (Bảng 4).

*Bảng 4: Đặc điểm vi sinh và tính đề kháng với meropenem phân theo chế phẩm 0,5g và 1g*

Đặc điểm	Chế phẩm 0,5g		p1	Chế phẩm 1g		p2
	Pimenem (n=22)	Meronem (n=23)		Pimenem (n=39)	Meronem (n=37)	
Kết quả cấy			0,337*			0,658**
Mọc	5 (22,7)	9 (39,1)		17 (43,6)	18 (48,6)	
Không mọc	17 (77,3)	14 (60,9)		22 (56,4)	19 (51,4)	
Tên vi khuẩn			0,628**			0,388**
A. baumannii	1 (4,5)	1 (4,3)		3 (7,7)	3 (8,1)	
B. cepacia	0 (0,0)	1 (4,3)		0 (0,0)	1 (2,7)	
E. coli	2 (9,1)	2 (8,7)		9 (23,1)	4 (10,8)	
K. pneumoniae	2 (9,1)	3 (13,0)		3 (7,7)	4 (10,8)	
P. aeruginosa	0 (0,0)	2 (8,7)		2 (5,1)	6 (16,2)	

Tính nhạy cảm với meropenem			0,590**			0,410**
Tổng	5 (100)	9 (100)		17 (100)	18 (100)	
Nhạy cảm	4 (80,0)	5 (55,6)		15 (88,2)	13 (72,2)	
Trung gian	1 (20,0)	3 (33,3)		0 (0,0)	1 (5,6)	
Đề kháng	0 (0,0)	1 (11,1)		2 (11,8)	4 (22,2B)	
MIC trung bình						0,895 <sup>+</sup>
0,64±0,76						
2,61±5,09					1,96±2,93	
0,414 <sup>+</sup>						
2,15±5,21						
<i>Biến Kết quả cấy, Tên vi khuẩn, Tính nhạy cảm với meropenem được trình bày dạng n (%); Biến MIC trung bình trình bày dạng TB±ĐLC. *Kiểm định chính xác Fisher, **Kiểm định chi bình phương, <sup>+</sup>Kiểm định T-test.</i>						

Bảng 5: Mối liên quan giữa kết quả kháng sinh đồ và kết quả điều trị

Kết quả kháng sinh đồ	Tổng cộng	Kết quả điều trị			p*
		Khỏi bệnh	Có cải thiện	Không hiệu quả	
Pimenem	22 (100)	21 (100)	-	1 (100)	0,005
Nhạy cảm	19 (86,4)	19 (90,5)	-	0 (0,0)	
Trung gian	1 (4,5)	1 (4,8)	-	0 (0,0)	
Đề kháng	2 (9,1)	1 (4,8)	-	1 (100)	
Meronem	27 (100)	21 (100)	4 (100)	2 (100)	0,032
Nhạy cảm	18 (66,7)	16 (76,2)	2 (50,0)	0 (0,0)	
Trung gian	4 (14,8)	3 (14,3)	1 (25,0)	0 (0,0)	
Đề kháng	5 (18,5)	2 (9,5)	1 (25,0)	2 (100)	
Chung	49 (100)	42 (100)	4 (100)	3 (100)	<0,001
Nhạy cảm	37 (75,5)	35 (83,3)	2 (10,0)	0 (0,0)	
Trung gian	5 (10,2)	4 (9,5)	1 (25,0)	0 (0,0)	
Đề kháng	7 (14,3)	3 (7,2)	1 (25,0)	3 (100)	
<i>Số liệu được trình bày dạng n (%). *Kiểm định chi bình phương.</i>					

Trên toàn bộ dân số nghiên cứu, ở nhóm khỏi bệnh thì tỷ lệ vi khuẩn nhạy cảm hay trung gian lên đến 92,8%, tỷ lệ đề kháng là 7,2%. Trong khi đó, ở nhóm điều trị không hiệu quả thì 100% các chủng vi khuẩn cấy được là đề kháng với

meropenem (Bảng 5).

#### 4. BÀN LUẬN

##### 4.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Tuổi trung bình của các bệnh nhân khá lớn do nghiên cứu được thực hiện chính tại Bệnh viện Thống Nhất, là một

trung tâm lão khoa của miền Nam, nơi tiếp nhận điều trị chủ yếu là người cao tuổi. Vì vậy, tuổi trung bình trong nghiên cứu này là cao hơn các nghiên cứu khác trên thế giới như nghiên cứu của Tansuphasawadikul (66,4±16,9), Angkasekwinao (64,6±17,8) hay Karen (58,6±19,7) [8,9,10]. Tuổi trung bình và giới tính không có sự khác biệt ở nhóm Pimenem và Meronem trong cả 2 chế phẩm 0,5g và 1g (Bảng 1).

Trong các bệnh lý nhiễm trùng nghiên cứu, viêm phổi chiếm tỷ lệ cao nhất (bao gồm VPMPCĐ và VPBV) là 47,1%, tiếp theo là nhiễm trùng huyết (33,1%) và cuối cùng là nhiễm khuẩn đường mật - ổ bụng (19,8%). Nghiên cứu về dịch tễ học các bệnh lý nhiễm khuẩn trên toàn cầu cũng cho thấy nhiễm trùng đường hô hấp dưới là bệnh lý thường gặp nhất và gây tỷ lệ tử vong nhiều nhất trong các bệnh lý nhiễm trùng, trong khi đó nhiễm khuẩn đường mật - ổ bụng chiếm tỷ lệ thấp nhất trong ba nhóm bệnh lý được nghiên cứu [1]. Tác giả Tansuphasawadikul cũng ghi nhận nhiễm trùng đường hô hấp chiếm tỷ lệ cao nhất (45,9-51,6%), tiếp theo là nhiễm trùng huyết (28,5-30,5%) rồi đến nhiễm khuẩn đường mật - ổ bụng (8,2-7,4%), rất tương đồng với nghiên cứu này [10]. Tác giả Angkasekwinao cũng cho thấy nhiễm trùng đường hô hấp là thường gặp nhất (43-45%) [8]. Cơ cấu bệnh tật là không có sự khác biệt giữa nhóm đối tượng sử dụng Pimenem và Meronem, bao gồm nhóm chung (p=0,746), nhóm sử dụng chế phẩm

0,5g (p=0,811) và nhóm sử dụng chế phẩm 1g (p=0,915) (Bảng 1).

Nghiên cứu này sử dụng thang điểm APACHE II và SAPS II để đánh giá bệnh nhân. Đây là thang điểm được sử dụng nhiều trong đánh giá các bệnh nhân nặng, vừa đảm bảo đánh giá được ảnh hưởng của bệnh lý nhiễm trùng, vừa đánh giá các bệnh lý nền cũng như các tình trạng khác ảnh hưởng lên sức khỏe bệnh nhân. Do đó, đây là những thang điểm khách quan để phân loại bệnh nhân. Không có sự khác biệt về điểm APACHE II và SAPS II giữa hai nhóm Pimenem và Meronem ở cả hai chế phẩm 0,5g và 1g (Bảng 1).

Như vậy, đối tượng nghiên cứu ở hai nhóm có sự tương đồng về tuổi, giới, cơ cấu bệnh tật cũng như mức độ nặng của bệnh, giúp cho việc thử nghiệm tương đương điều trị khách quan hơn

#### **4.2. Tương đương về vi sinh và tính đề kháng với meropenem của hai nhóm**

Tỷ lệ cấy bệnh phẩm dương tính là 40,5% và không có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ cấy dương tính giữa nhóm sử dụng Pimenem và Meronem (36,1% so với 45,0%, p=0,317). Tác nhân thường gặp nhất là *Escherichia coli* (14,0%), tiếp theo là *Klebsiella pneumoniae* (9,9%), *Pseudomonas aeruginosa* (8,3%) và *Acinetobacter baumannii* (6,6%). Không có sự khác biệt về các tác nhân cấy được giữa nhóm sử dụng Pimenem và Meronem (p=0,162). Về tính nhạy cảm

với meropenem, các vi khuẩn cấy được đa phần còn nhạy cảm với meropenem (75,5%), tỷ lệ đề kháng chiếm 14,3%. Mặc dù tỷ lệ vi khuẩn đề kháng với meropenem trong nhóm sử dụng Meronem là cao hơn Pimenem (18,5% so với 9,1%), tuy nhiên không có sự khác biệt về tỷ lệ chủng vi khuẩn nhạy cảm và đề kháng với meropenem giữa nhóm Pimenem (86,4% và 9,1%) và Meronem (66,7% và 18,5%) ( $p=0,268$ ). Giá trị MIC không có sự khác biệt giữa nhóm sử dụng Pimenem và Meronem ( $1,81\pm 4,61$  và  $2,18\pm 3,70$ ,  $p=0,756$ ) càng củng cố thêm sự tương đồng về tính đề kháng của các vi khuẩn nuôi cấy được giữa 2 nhóm. Nghiên cứu so sánh meropenem hàng thay thế và chính hãng tại Thái Lan cho kết quả *Escherichia coli* chiếm 18,7%, tiếp theo là *Kelbsiella pneumoniae* (16,8%), *Pseudomonas aeruginosa* (14,2%) và *Acinetobacter baumannii* (13,3%) [8]. Như vậy, phổ vi khuẩn tại địa phương nghiên cứu tại Thái Lan là tương tự với nghiên cứu này. Đồng thời, tỷ lệ nhạy cảm với meropenem của các chủng vi khuẩn phân lập được trong nghiên cứu tại Thái Lan là 72,7%, rất tương đồng với nghiên cứu này (75,5%) [8]. Nghiên cứu trên cũng không ghi nhận sự khác biệt trong tỷ lệ nhạy cảm và đề kháng của các chủng vi khuẩn phân lập được giữa nhóm thuốc thử nghiệm và nhóm đối chứng [8].

Nghiên cứu này cũng tiến hành phân tích dưới nhóm so sánh giữa Pimenem

và Meronem ở hai chế phẩm 0,5g và 1g. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ cấy dương tính, thành phần các chủng vi khuẩn phân lập được, tính nhạy cảm với meropenem và MIC trung bình giữa nhóm sử dụng thuốc thử nghiệm và nhóm đối chứng ở cả 2 dạng chế phẩm. Như vậy, ngoài các đặc điểm về dân số nghiên cứu, cơ cấu bệnh lý, độ nặng của bệnh thì nhóm thử nghiệm và nhóm đối chứng còn có sự tương đồng về đặc điểm vi khuẩn học và sự đề kháng kháng sinh của các vi khuẩn phân lập được. Điều này càng củng cố thêm tính tương đương về hiệu quả điều trị giữa hai nhóm.

Kết quả điều trị và mối liên quan với tính nhạy cảm với meropenem của đối tượng nghiên cứu

Tỷ lệ bệnh nhân khỏi bệnh và có cải thiện chung của nghiên cứu là 95,0%, trong đó nhóm sử dụng Pimenem là 95,1% và Meronem là 95,0%, không có sự khác biệt ( $p=0,918$ ). Ở dưới nhóm sử dụng chế phẩm 0,5g hay 1g, kết quả cũng là tương tự khi không có sự khác biệt giữa nhóm thuốc thử nghiệm và nhóm đối chứng với lần lượt là 0,583 và 0,699. Trong đó, nhóm sử dụng chế phẩm Meronem 0,5g cho hiệu quả khỏi bệnh và cải thiện là 100% (Bảng 2). Nghiên cứu của Angkasekwinao cho kết quả tỷ lệ khỏi và có cải thiện ở nhóm thuốc thử nghiệm và nhóm đối chứng lần lượt là 70,4% và 63,0% ( $p=0,06$ ) [8]. Còn nghiên cứu của Tansuphasawadikul cho thấy sau 14 ngày, tỷ lệ khỏi và cải thiện của nhóm

thuốc thử nghiệm và nhóm đối chứng lần lượt là 76,3% và 70,1% ( $p=0,089$  [10]). Số dĩ các nghiên cứu trên có tỷ lệ khỏi và cải thiện thấp hơn nghiên cứu này là do các nghiên cứu thu nạp cả những bệnh nhân phải điều trị hồi sức tích cực còn nghiên cứu này thì không thu nạp những bệnh nhân quá nặng. Tuy nhiên, tựu trung các nghiên cứu đều cho thấy không có sự khác biệt trong tỷ lệ điều trị khỏi và cải thiện giữa nhóm thử nghiệm và đối chứng.

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tính nhạy cảm/đề kháng với meropenem của vi khuẩn cấy được với kết quả điều trị ở cả nhóm chung ( $p<0,001$ ), nhóm sử dụng Pimenem ( $p=0,005$ ) và nhóm Meronem ( $p=0,032$ ) (Bảng 5). Cụ thể trên toàn bộ dân số nghiên cứu, ở nhóm khỏi bệnh thì tỷ lệ vi khuẩn nhạy cảm hay trung gian lên đến 92,8%, tỷ lệ đề kháng là 7,2%. Trong khi đó, ở nhóm điều trị không hiệu quả thì 100% các chủng vi khuẩn cấy được là đề kháng với meropenem. Kết quả này rút ra 2 nhận xét: (1) sự nhạy cảm hay đề kháng với meropenem là yếu tố rất quan trọng để xác định hiệu quả của meropenem trong điều trị bệnh lý nhiễm trùng; tuy nhiên (2) thử nghiệm trong phòng thí nghiệm (in vitro) không phản ánh hoàn toàn hiệu quả điều trị của một loại kháng sinh trên thực tế bệnh nhân (in vivo). Cụ thể nghiên cứu này ghi nhận trong nhóm khỏi bệnh thì có 7,2% vi khuẩn cấy được là đề kháng với meropenem. Do đó, việc đánh giá hiệu quả

điều trị của kháng sinh thì những thay đổi về lâm sàng là quan trọng nhất.

## 5. KẾT LUẬN

Hiệu quả điều trị là tốt và tương đương nhau giữa hai nhóm Pimenem và Meronem (loại 0,5g và 1g). Không có sự khác biệt về tỷ lệ cấy mọc vi khuẩn, các chủng vi khuẩn, tính đề kháng với meropenem, giá trị MIC trung bình cũng như kết quả điều trị giữa nhóm Pimenem và Meronem ở cả 2 chế phẩm 0,5g và 1g. Đề kháng meropenem liên quan với thất bại điều trị ở cả hai nhóm.

*Danh mục viết tắt:*

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II

CFU: Colony Form Units, đơn vị hình thành khuẩn lạc

MIC: Minimum Inhibitory Concentration, nồng độ ức chế tối thiểu

NKĐMÔB: Nhiễm khuẩn đường mật - ổ bụng

NTH: Nhiễm trùng huyết

SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II

VPBV: Viêm phổi bệnh viện

VPMPCD: Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Straif-Bourgeois S, Ratard R, and Kretzschmar M (2014). Infectious Disease Epidemiology. Handbook of Epidemiology, p.2041-119.

2. Tran GM, Ho-Le TP, Ha DT

et al. (2017). Patterns of antimicrobial resistance in intensive care unit patients: a study in Vietnam. *BMC Infect Dis*, 17(1):429.

3. Bộ Y tế (2020). Quyết định về việc ban hành tài liệu chuyên môn “hướng dẫn chẩn đoán và điều trị viêm phổi mắc phải cộng đồng ở người lớn”. [truy cập 20/8/2022]; <https://thuvienphapluat.vn/van-ban/The-thao-Y-te/Quyết-dinh-4815-QĐ-BYT-2020-tai-lieu-Huong-dan-chan-doan-viem-phoi-mac-phai-o-nguoi-lon-457957.aspx>.

4. Bộ Y tế (2015). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh hô hấp. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học, tr.40-48.

5. Gomi H, Solomkin JS, Schlossberg D et al. (2018). Tokyo Guidelines 2018: antimicrobial therapy for acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 25(1):3-16.

6. Bộ Y tế (2016). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh truyền nhiễm. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học, tr.86.

7. Khoa Y - Bộ môn Vi sinh (2011). Thực hành Vi sinh và Miễn dịch. Tp. Hồ Chí Minh: Nhà xuất bản Y học, tr.15-17.

8. Angkasekwinai N, Werarak P, Chaiyasoot K et al (2011). Monitoring of effectiveness and safety of generic formulation of meropenem for treatment of infections at Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai*, 94 Suppl 1:S217-24.

9. Ordóñez K, Feinstein MM, Reyes S et al (2019). Clinical and economic impact of generic versus brand name meropenem use in an intensive care unit in Colombia. *Braz J Infect Dis*, 23(4):237-245.

10. Tansuphasawadikul S, Simaroj S, Chantarothorn S et al. (2011). Therapeutic effectiveness of a generic versus original meropenem in serious infections. *J Med Assoc Thai*, 94(2):172-8.