

DOI: 10.59715/pntjmp.2.2.21

Nghiên cứu tương đương hiệu quả điều trị và tính an toàn giữa Pimenem và Meronem trong điều trị bệnh lý nhiễm trùng tại Bệnh viện Thống Nhất và Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Yên

Nguyễn Đức Công^{1,2}, Đỗ Kim Quế¹, Hồ Sĩ Dũng^{1,2}, Hàn Đức Đạt^{1,2}, Hà Phạm Trọng Khang^{1,2}, Trần Gia Huy^{1,2}, Ngô Thế Hoàng¹, Trần Thị Vân Anh¹, Nguyễn Khánh Vân¹, Lê Hòa³, Phạm Thị Thu Hiền¹, Trương Quang Anh Vũ¹, Trần Anh Dũng³, Lê Đình Thanh¹

¹Bệnh viện Thống Nhất

²Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

³Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Yên

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Nhiễm khuẩn nặng là tình trạng thường gặp tại các bệnh viện và dùng kháng sinh là điều bắt buộc. Meropenem được sử dụng phổ biến cho các nhiễm trùng này, dù có kết quả vi sinh hay chưa. Tuy nhiên, chưa có dữ liệu về hiệu quả và tính an toàn của các nhân thuốc khác nhau.

Mục tiêu: So sánh tương đương hiệu quả điều trị và tính an toàn giữa Pimenem và Meronem (hàm lượng 0,5g và 1g) trong điều trị bệnh lý nhiễm trùng 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: 121 bệnh nhân nhiễm trùng điều trị nội trú (viêm phổi mắc phải ở cộng đồng, viêm phổi bệnh viện, nhiễm trùng huyết và nhiễm trùng đường mật - ổ bụng) tại Bệnh viện Thống Nhất và Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Yên trong khoảng thời gian từ 10/2019 đến 7/2022. Bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn bệnh và đồng thuận tham gia nghiên cứu sẽ được theo dõi trước và sau điều trị: các đặc điểm dịch tễ, lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân được ghi nhận; bệnh nhân được điều trị kháng sinh theo phác đồ của Bộ Y tế, sau đó đánh giá lại diễn tiến lâm sàng và kết quả vi sinh.

Kết quả: Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là $70,6 \pm 16,3$ tuổi; nam giới chiếm tỉ lệ 56,2%. Nhiễm khuẩn đường hô hấp chiếm tỉ lệ cao nhất (47,1%) bao gồm viêm phổi bệnh viện (13,2%) và viêm phổi cộng đồng (33,9%), tiếp theo là nhiễm trùng huyết (33,1%). Tác nhân thường gặp nhất là E. coli (34,7%), kế đến là K. pneumoniae (24,5%). Tỉ lệ đề kháng meropenem cao nhất là 12,2% ở vi khuẩn K. pneumoniae. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) về kết quả điều trị giữa hai nhóm bệnh nhân sử dụng Pimenem và Meronem. Tác dụng phụ toàn thân thường gặp nhất là tăng tiểu cầu (4/121); không có sự khác biệt giữa hai nhóm Pimenem và Meronem. Giá thành của nhóm Pimenem thấp hơn đáng kể so với nhóm Meronem ($p < 0,05$).

Kết luận: Tỉ lệ viêm phổi chiếm tỉ lệ cao nhất trong số các căn nguyên nhiễm trùng. E. coli và K.pneumoniae là hai tác nhân được phân lập chủ yếu. Không có sự khác biệt về hiệu quả điều trị và tính an toàn của Pimenem và Meronem, trong khi xét về giá thành Pimenem thấp hơn đáng kể so với Meronem.

Từ khóa: Nhiễm khuẩn, meropenem, Pimenem, Meronem.

Ngày nhận bài:

20/02/2023

Ngày phản biện:

20/3/2023

Ngày đăng bài:

20/4/2023

Tác giả liên hệ:

Nguyễn Đức Công

Email: cong1608@gmail.com

ĐT: 0982160860

Abstract

Research on the equivalence of efficacy and safety between pimenem and meronem in the treatment of severe infections at Thong Nhat Hospital and Phu Yen Province General Hospital

Background: Severe bacterial infections are common presentations in hospitals and antibiotic treatment is mandatory. Meropenem is one of the popular indications for treating infections, with or without microbiological results. However, there are insufficient data on the efficacy and safety between brands.

Objectives: Equivalence comparison of treatment efficacy and safety between Pimenem and Meronem (at doses 0.5 gram and 1 gram, respectively) in infectious - confirmed patients at Thong Nhat Hospital and Phu Yen Province General Hospital.

Methods: This is multicenter, controlled clinical trial including 121 inpatients with confirmed infection (i.e., community - acquired pneumonia, hospital - acquired pneumonia, sepsis and biliary - abdominal infections) at Thong Nhat Hospital and Phu Yen Province General Hospital, from October, 2019 to July, 2022. Patients who meet research criteria and consent to participate in the study will be evaluated before and after treatment: socio - demographic and clinical characteristics are recorded. Antibiotic use is followed the guideline of the Ministry of Health; then, final evaluation at the end of treatment course is performed.

Results: The mean age of patients was 70.6 ± 16.3 years old; male was accounted for 56.2%. Pneumonia was at the highest rate (47.1%), including hospital - acquired pneumonia (13.2%) and community - acquired pneumonia (33.9%), followed by sepsis (33.1%). The most isolated pathogens were *E. coli* (34.7%), followed by *K. pneumoniae* (24.5%). *K. pneumoniae* expressed the highest rate of meropenem resistance (12.2%) among pathogens. There was no statistical significance ($p > 0.05$) in the clinical outcomes between the two groups of patients using Pimenem and Meronem. The most common systemic drug - related adverse reaction was thrombocytosis (4/121); there was also no statistical significance in adverse reactions between Pimenem and Meronem groups. However, the cost of treatment course in Pimenem group was significantly lower than that of Meronem group ($p < 0.05$).

Conclusion: Pneumonia was at the highest rate among etiologies. *E. coli* and *K. pneumoniae* were two main isolated pathogens. There was no difference in the treatment efficacy and safety of Pimenem and Meronem, while in terms of total cost for treatment course, Pimenem was significantly lower than Meronem.

Keywords: Infections, meropenem, Pimenem, Meronem.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các bệnh nhân bị nhiễm trùng cần phải nhập viện thường sẽ được điều trị bằng kháng sinh truyền tĩnh mạch. Tình trạng nhiễm trùng thường sẽ xuất phát từ ổ nhiễm trùng nguyên phát trong đó thường gặp từ hệ hô hấp, ổ bụng, tiết niệu [1, 2]. Điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm sẽ được khởi đầu và tiếp tục khi kết quả vi sinh cho thấy tác nhân gây bệnh còn nhạy cảm với kháng sinh kinh nghiệm hoặc đáp ứng lâm sàng cải thiện rõ rệt. Theo các

nghiên cứu tại Việt Nam, các kháng sinh phổ rộng được điều trị theo kinh nghiệm bao gồm carbapenem, fluoroquinolone, glycopeptide và cephalosporin [3, 4]. Dựa theo kết quả vi sinh, kháng sinh nhóm carbapenem vẫn được ưu tiên sử dụng đơn trị hoặc phối hợp [2, 3, 4].

Meropenem là kháng sinh nhóm carbapenem được sử dụng phổ biến cho các nhiễm trùng điều trị nội trú; tên thương mại lưu hành tại Việt Nam là Meronem (AstraZeneca, US) với các chế phẩm 500mg và 1g. Trong giai đoạn vi

khuẩn đa kháng kháng sinh lên ngôi, hiệu quả của meropenem được so sánh với colistin trên bệnh nhân viêm phổi thở máy trong nghiên cứu của J.M. Cisneros và cs. cho thấy: meropenem ưu thế trong việc làm giảm tỉ lệ tử vong của bệnh nhân [5]. Một nghiên cứu khác đưa ra kết quả: meropenem hiệu quả hơn trong điều trị trực khuẩn gram âm đường ruột và ít gây ra tác dụng phụ hơn so với piperacilin - tazobactam [6]. Một nghiên cứu invitro cũng kết luận meropenem làm giảm độ dày và kích thước màng sinh học tạo bởi *Acinetobacter baumannii* [7]. Những kết quả trên đã ủng hộ việc sử dụng meropenem rộng rãi trong điều trị nhiễm khuẩn tại bệnh viện.

Hiệu quả của meropenem đã được khẳng định qua các nghiên cứu in vitro và in vivo trên tác nhân vi khuẩn và bệnh nhân nhiễm trùng; tuy nhiên, tính an toàn và kinh tế vẫn còn nhiều điểm cần bàn luận. Phản ứng bất lợi do meropenem được ghi nhận với tỉ lệ 16% trên những bệnh nhân nhập viện [8]. Thêm vào đó giá thành của thuốc cũng là một vấn đề đối với bệnh nhân: do thời gian điều trị (10 - 14 ngày) và liều lượng thuốc phải tuân thủ phác đồ để tránh tình trạng đề kháng thuốc [9] nên chi phí điều trị sẽ tăng cao. Chế phẩm Pimenem (hoạt chất meropenem) được sản xuất và lưu hành trên thị trường Việt Nam, nhưng thông tin về hiệu quả điều trị, tính an toàn và hiệu quả kinh tế vẫn chưa đầy đủ. Do đó nghiên cứu này được tiến hành với mục tiêu so sánh tương đương hiệu quả điều trị và tính an toàn giữa Pimenem và Meronem (hàm lượng 0,5g và 1g) trong điều trị bệnh lý nhiễm trùng tại Bệnh viện Thống Nhất và Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Yên.

2. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Bài báo này nhằm mục đích nghiên cứu hiệu quả điều trị và tính an toàn giữa Pimenem và Meronem trong điều trị bệnh lý nhiễm trùng tại bệnh viện.

3. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các bệnh nhân có bệnh lý nhiễm trùng nhập viện bệnh viện Thống Nhất hoặc bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Yên từ tháng 10/2019 đến tháng 7/2022.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên.
- Bệnh nhân được chẩn đoán nhiễm trùng khu trú hoặc hệ thống, dựa vào: triệu chứng lâm sàng và kết quả vi sinh.
- Chưa được sử dụng bất kỳ kháng sinh nào thuộc nhóm β -lactam trong thời gian 10 ngày trước khi tiến hành thử nghiệm.
- Bệnh nhân hoặc thân nhân đồng thuận tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.
- Bệnh nhân được chẩn đoán lao/HIV; hoặc đang điều trị lao/HIV.
- Bệnh nhân có bệnh thận mạn giai đoạn cuối hoặc đang chạy thận nhân tạo hoặc có nguy cơ tổn thương thận cấp (bong, mất nước, sốc nhiễm trùng).
- Có tình trạng giảm bạch cầu hạt (<1000 bạch cầu/mm³).
- Kháng sinh đồ của tác nhân gây bệnh có kết quả đề kháng với nhóm carbapenem.
- Có tiền sử dị ứng với thuốc kháng sinh nhóm β -lactam; dị ứng với thuốc hoặc thành phần của thuốc được sử dụng trong nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng, đa trung tâm.

Các bước tiến hành

Cỡ mẫu để kết quả có ý nghĩa thống kê sẽ gồm tổng cộng 120 bệnh nhân có bệnh lý nhiễm trùng (bao gồm viêm phổi, nhiễm khuẩn ổ bụng và nhiễm trùng huyết) tại bệnh viện Thống Nhất - Bộ Y tế và bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Yên và được chia thành 2 nhóm:

- Nhóm 1: 60 bệnh nhân sử dụng Pimenem (hàm lượng 1g và 500mg).
- Nhóm 2: 60 bệnh nhân sử dụng Meronem (hàm lượng 1g và 500mg).

Kỹ thuật chọn mẫu: chọn mẫu liên tục, tất cả bệnh nhân nhập viện bệnh viện Thống Nhất hoặc bệnh viện tỉnh Đa khoa tỉnh Phú Yên trong khoảng thời gian nghiên cứu sẽ được chúng tôi phỏng vấn nếu bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu và thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu cũng như không có những tiêu chuẩn loại trừ sẽ được đưa vào nghiên cứu. Một đợt điều trị kéo dài từ 5 đến 14 ngày. Bệnh nhân được thông báo và cam kết tự nguyện tham gia thử nghiệm.

Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu được phân tích bởi phần mềm phần mềm SPSS 26.

Các biến nhị giá, biến thứ tự, biến danh định sẽ được trình bày dưới dạng tần suất và tỷ lệ. Các biến liên tục (tuổi, nhiệt độ, mạch) sẽ trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn (nếu số liệu có phân phối chuẩn) hoặc trung vị và khoảng tứ vị (25 - 75%) (nếu số liệu không có phân phối chuẩn).

Kiểm định 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. Kiểm định t-student (nếu số liệu có phân phối chuẩn) hoặc Mann - Whitney (nếu số liệu không có phân phối chuẩn) kiểm định 2 giá trị trung bình giữa 2 nhóm của biến số định lượng.

Hệ thống bảng và đồ thị để mô tả số liệu nghiên cứu.

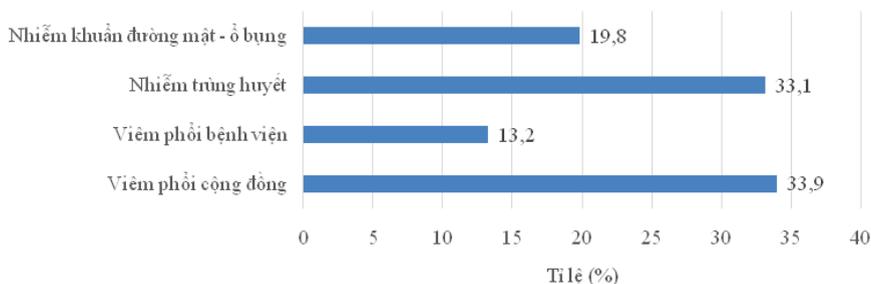
Kết quả đạt được có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

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 ký vào giấy đồng thuận tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân tự nguyện tham gia nghiên cứu, trong thời gian thu thập số liệu bệnh nhân có thể ngừng tham gia bất cứ lúc nào nếu cảm thấy không thoải mái. Quá trình điều trị của bệnh nhân 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. Nghiên cứu được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức của Bệnh viện Thống Nhất theo Giấy chứng nhận số 12/2019/BVTN-HDYĐ.

4. KẾT QUẢ

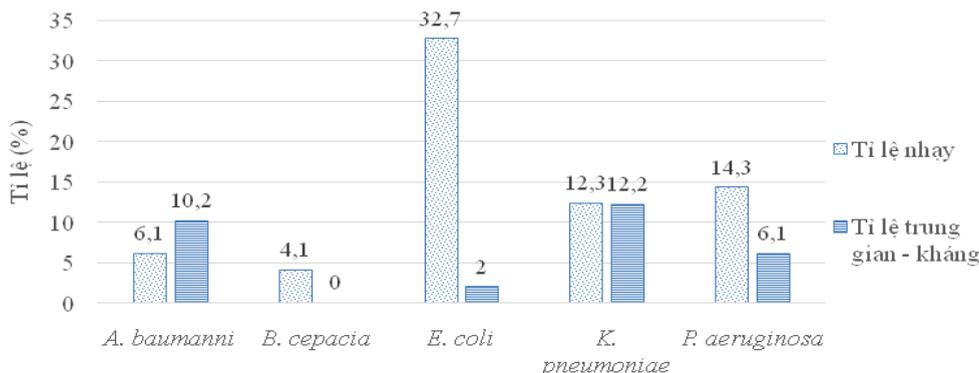
Từ tháng 10/2019 đến tháng 7/2022, nghiên cứu đã ghi nhận thông tin của 121 bệnh nhân nhiễm trùng nhập viện tại Bệnh viện Thống Nhất (Thành phố Hồ Chí Minh) và Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Yên tỉnh (Phú Yên). Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 70,6 tuổi (độ lệch chuẩn 16,3 tuổi); bệnh nhân lớn tuổi nhất là 95 tuổi và bệnh nhân trẻ nhất là 20 tuổi. Nam giới chiếm tỉ lệ 56,2% và tỉ số nam/nữ = 1,28/1.



Biểu đồ 1. Phân bố căn nguyên nhiễm trùng của bệnh nhân (n = 121)

Nhiễm khuẩn đường hô hấp chiếm tỉ lệ cao nhất (47,1%) bao gồm viêm phổi bệnh viện (13,2%) và viêm phổi cộng đồng (33,9%).

Kết quả vi sinh cho thấy tỉ lệ phân lập được tác nhân gây bệnh là 40,5% (49/121). Trong đó, các tác nhân gây bệnh bao gồm:



Biểu đồ 2. Tác nhân vi sinh gây bệnh và tình trạng đề kháng với meropenem

Tỉ lệ đề kháng meropenem cao nhất là 12,2% ở vi khuẩn *K. pneumoniae*, trong khi đối với *B. cepacia* thì không có chủng nào đề kháng (0%).

Bảng 1. Đáp ứng điều trị lâm sàng của bệnh nhân

Chế phẩm	Kết quả điều trị, n (%)	Chung (n = 121)	Pimenem (n = 61)	Meronem (n = 60)	p
0,5g (n = 45)	Khỏi bệnh Có cải thiện Không hiệu quả	40 (88,9) 4 (8,9) 1 (2,2)	19 (86,4) 2 (9,1) 1 (4,5)	21 (91,3) 2 (8,7) 0 (0,0)	0,583*
1g (n = 76)	Khỏi bệnh Có cải thiện Không hiệu quả	68 (89,5) 3 (3,9) 5 (6,6)	36 (92,3) 1 (2,6) 2 (5,1)	32 (86,5) 2 (5,4) 3 (8,1)	0,699*
Chung (n = 121)	Khỏi bệnh Có cải thiện Không hiệu quả	108 (89,3) 7 (5,8) 6 (5,0)	55 (90,2) 3 (4,9) 3 (4,9)	53 (88,3) 4 (6,7) 3 (5,0)	0,918*

*Kiểm định chi bình phương.

Đa số bệnh nhân, dù có kết quả vi sinh hay không, vẫn đạt kết cục khỏi bệnh khi điều trị Pimenem và Meronem với tỉ lệ cao, lần lượt là 90,2% và 88,3%; bên cạnh đó, có một tỉ lệ thấp bệnh nhân có kết cục “cải thiện lâm sàng” và “không hiệu quả”. Tuy nhiên, không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) về kết cục điều trị giữa hai thuốc ở các hàm lượng khác nhau.

Trên những trường hợp phân lập được tác nhân vi khuẩn gây bệnh và thực hiện kháng sinh đồ với meropenem, kết quả điều trị được thể hiện như sau:

Bảng 2. Mối liên quan giữa kết quả kháng sinh đồ và kết quả điều trị

		Biểu hiện đề kháng meropenem n (%)			Tổng	p
		Nhạy cảm	Trung gian	Đề kháng		
Pimenem	Khỏi bệnh	19 (90,5)	1 (4,8)	1 (4,8)	21 (100)	0,005*
	Có cải thiện					
	Không hiệu quả	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (100)	
Meronem	Khỏi bệnh	16 (76,2)	3 (14,3)	2 (9,5)	21 (100)	0,032*
	Có cải thiện	2 (50)	1 (25)	1 (25)	4 (100)	
	Không hiệu quả	0 (0)	0 (0)	2 (100)	2 (100)	
Chung	Khỏi bệnh	35 (83,3)	4 (9,5)	3 (7,2)	42 (100)	0,001*
	Có cải thiện	2 (50)	1 (25)	1 (25)	4 (100)	
	Không hiệu quả	0 (0)	0 (0)	3 (100)	3 (100)	

*Kiểm định chi bình phương

Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa biểu hiện đề kháng meropenem in vitro với kết quả điều trị trên lâm sàng: đa số tác nhân có biểu hiện nhạy cảm với meropenem sẽ có kết quả điều trị khỏi bệnh.

Bảng 3. Một số đáp ứng thay đổi về lâm sàng và cận lâm sàng sau khi điều trị

		Chung (n = 121)	Pimenem (n = 61)	Meronem (n = 60)	P
WBC	Trước điều trị	15,1 ± 5,7	14,3 ± 5,9	15,9 ± 5,5	0,119*
	Sau điều trị	7,1 ± 2,9	6,8 ± 2,9	7,3 ± 3,0	0,335*
Neu	Trước điều trị	12,2 ± 4,9	11,6 ± 5,5	12,9 ± 4,3	0,165*
	Sau điều trị	6,8 ± 2,9	6,7 ± 2,9	6,9 ± 3,0	0,762*
CRP	Trước điều trị	101,4 ± 73,7	99,8 ± 73,5	103,1 ± 74,4	0,804*
	Sau điều trị	7,6 ± 2,9	7,7 ± 2,5	7,4 ± 3,2	0,671*
Thời gian cắt sốt		2,5 ± 1,8	2,4 ± 1,7	2,6 ± 1,9	0,569*
Thời gian điều trị kháng sinh		11,0 ± 3,5	10,6 ± 3,0	11,4 ± 3,9	0,193*
Thời gian nằm viện		13,9 ± 5,5	13,4 ± 6,1	14,4 ± 4,7	0,304*

*Kiểm định T-test

Các dấu ấn viêm thay đổi rõ rệt trước và sau điều trị trên cả hai nhóm bệnh nhân; tuy nhiên không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) về sự thay đổi các chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng giữa hai nhóm bệnh nhân sử dụng Pimenem và Meronem.

Bảng 4. Tác dụng phụ do thuốc trên toàn bộ đối tượng nghiên cứu

Tác dụng phụ do thuốc, n (%)	Chung (n = 121)	Pimenem (n = 61)	Meronem (n = 60)	P
Tại chỗ				
Sung đau chỗ tiêm	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Viêm tĩnh mạch	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Toàn thân				
Tiêu chảy	1 (0,8)	1 (1,6)	0 (0,0)	1,000*
Nôn ói	2 (1,7)	0 (0,0)	2 (3,3)	0,244*
Hạ huyết áp	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Tăng nhịp tim	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Ngứa, nổi mẩn	1 (0,8)	1 (1,6)	0 (0,0)	1,000*
Tăng tiểu cầu	4 (3,3)	2 (3,3)	2 (3,3)	1,000*
Giảm chức năng thận	1 (0,8)	1 (1,6)	(0,0)	1,000*
Tổng cộng	9 (7,5)	5 (8,3)	4 (6,7)	1,000*

*Kiểm định chính xác Fisher

Tỉ lệ xuất hiện tác dụng phụ là 7,4% (9/121), trong đó không ghi nhận trường hợp nào xuất hiện tác dụng phụ tại chỗ (0/121). Các tác dụng phụ toàn thân xuất hiện trên bệnh nhân bao gồm (theo thứ tự giảm dần): tăng tiểu cầu (4/121), nôn ói (2/121), tiêu chảy (1/121) và giảm độ lọc cầu thận (1/121). Có 5/121 trường hợp sử dụng Pimenem xuất hiện tác dụng phụ so với Meronem (4/121); tuy nhiên, không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) về tác dụng phụ tại chỗ và toàn thân giữa Meronem và Pimenem.

Bảng 5. Chi phí kháng sinh sử dụng

Chế phẩm	Chi phí kháng sinh, triệu đồng	Chung (n = 121)	Pimenem (n = 61)	Meronem (m = 60)	p
0,5g (n = 45)	Trung vị (KTPV)	10,6 (5,8 - 18,8)	5,8 (3,8 - 9,2)	16,2 (12,6 - 23,5)	< 0,001*
	Cao nhất	40,4	21,7	40,4	
	Thấp nhất	1,9	1,9	8,7	
1g (n = 76)	Trung vị (KTPV)	13,9 (5,9 - 28,3)	6,0 (5,2 - 9,1)	28,1 (20,9 - 38,9)	< 0,001*
	Cao nhất	60,0	34,9	60,0	
	Thấp nhất	1,8	1,8	13,1	
Chung (n = 121)	Trung vị (KTPV)	12,2 (5,8 - 24,3)	5,8 (4,5 - 9,1)	23,9 (16,3 - 32,9)	< 0,001*
	Cao nhất	60,0	34,9	60,0	
	Thấp nhất	1,8	1,8	8,7	

*Kiểm định Mann - Whitney.

Nhìn chung, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) về giá thành giữa Pimenem và Meronem trong điều trị nhiễm khuẩn: Pimenem có giá thành rẻ hơn so với Meronem trong bối cảnh cùng phác đồ điều trị và hàm lượng thuốc.

5. BÀN LUẬN

Bệnh nhân trong nghiên cứu có độ tuổi trung bình 70,6 tuổi; độ tuổi này có khả năng mắc cảm với tình trạng nhiễm trùng rất cao, đặc biệt là nhiễm trùng hệ thống, là do suy giảm chức năng miễn dịch của cơ thể, đồng thời có tác động cộng hưởng của các bệnh nền tạo điều kiện cho tác nhân gây bệnh lan rộng. Bệnh nhân cao tuổi bị nhiễm trùng được ghi nhận chiếm tỉ lệ cao qua các nghiên cứu tại Việt Nam, một phần do Việt Nam đang bước vào giai đoạn già hóa dân số, theo kết quả điều tra của Tổng Cục Thống kê (2021) [10]. Phân bố giới tính khá đồng đều, trong đó nam giới có tỉ lệ là 56,2%.

Căn nguyên nhiễm khuẩn từ đường hô hấp chiếm tỉ lệ cao nhất (47,1%); một số nghiên cứu tại Việt Nam về nhiễm khuẩn cũng cho thấy nhiễm khuẩn hô hấp đứng hàng đầu [3, 4, 11]. Hệ hô hấp là cơ quan đầu tiên tiếp xúc với các yếu tố ngoại lai, bao gồm vi sinh vật và các hóa chất. Tình trạng ô nhiễm và sự phơi nhiễm với các chất độc (khói thuốc lá, bụi, khói,...) sẽ làm suy yếu hàng rào miễn dịch bẩm sinh của đường hô hấp (các tế bào lông chuyển) và tạo cơ hội cho các vi sinh vật tấn công [12]. Nhiễm trùng huyết là tình trạng phổ biến thứ hai; tuy nhiên nghiên cứu không khảo sát các ổ nhiễm khuẩn nguyên phát trên các bệnh nhân này.

E. coli được phát hiện nhiều nhất trên các bệnh nhân nhiễm khuẩn, kể đến là *K. pneumoniae*. Hai tác nhân này thuộc nhóm vi khuẩn gram âm đường ruột. Sự phân bố tác nhân gây bệnh sẽ phụ thuộc vào tình trạng miễn dịch và đặc điểm bệnh nền của bệnh nhân: viêm phổi bệnh viện sẽ gặp các trực khuẩn gram âm đường ruột nhiều hơn (hít sặc, thở máy,...) trong khi nhiễm khuẩn da, mô mềm sẽ do các tác nhân gram dương chịu trách nhiệm (hệ vi khuẩn trên da). Nghiên cứu của Ngô Đức Kỳ và cs. (2022) ghi nhận các vi khuẩn được phân lập chủ yếu là *E. coli* (32%), *S. aureus* (26%), *K. pneumoniae* (11%), *A. baumannii* (10%) và *E. faecalis* (8%) [13]. Một nghiên cứu khác của Tôn Thanh Trà và cs. cũng ghi nhận vi khuẩn thường gặp nhất là *E. coli* (21,2%) [11]. Một điểm cần lưu ý trên các tác nhân gram âm đường ruột đó là khả năng tiết ESBL và carbapenemase, gây nên tình trạng đề kháng các kháng sinh nhóm β -lactam: Đặng Nguyễn Đoàn Trang và cs. (2021) liệt kê các vi khuẩn kháng carbapenem bao gồm *K. pneumoniae* (53,79%), *A. baumannii* (25,69%), *P. aeruginosa* (12,76%) và *E. coli* (7,76%) [3]. Một nghiên cứu về các trực khuẩn gram âm đa kháng tại Bệnh viện Nhiệt Đới cho thấy trên 80% các vi khuẩn *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* và *A. baumannii*

có biểu hiện đề kháng carbapenem, trong khi *E. coli* chỉ biểu hiện đề kháng với tỉ lệ 30 - 50% [4]. Trong nghiên cứu này tỉ lệ đề kháng meropenem in vitro cao nhất là *K. pneumoniae* (12,2%), kế đó là *A. baumannii* (10,2%), riêng *B. cepacia* không ghi nhận trường hợp nào đề kháng meropenem.

Điều trị bệnh nhân bằng Pimenem và Meronem đạt được kết cục lâm sàng khỏi bệnh trên phần lớn bệnh nhân ở hai nhóm và có một tỉ lệ bệnh nhân không đạt hiệu quả điều trị ở mỗi nhóm (3/55 và 3/53, lần lượt); tuy nhiên sự khác biệt về hiệu quả của hai nhóm thuốc không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Khi khảo sát sự tương đồng giữa sự đề kháng meropenem in vitro của vi khuẩn với kết quả điều trị bệnh nhân bằng Pimenem và Meronem, đa số các trường hợp nhạy cảm với meropenem đều đạt kết quả khỏi bệnh trên lâm sàng; sự khác biệt giữa hai nhóm bệnh nhân không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$), cho thấy hiệu quả tương đương giữa hai thuốc. Các giá trị bạch cầu và CRP đều giảm rõ rệt sau điều trị và không có sự khác biệt giữa hai nhóm bệnh nhân sử dụng Pimenem và Meronem ($p > 0,05$). Tuy nhiên, dường như thời gian cắt sốt, thời gian sử dụng kháng sinh, thời gian nằm viện trên nhóm bệnh nhân được điều trị bằng Pimenem ngắn hơn so với nhóm sử dụng Meronem, nhưng vẫn không khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điều này cho thấy một ưu điểm của Pimenem so với Meronem, nhưng sẽ cần một nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để khẳng định.

Nghiên cứu không ghi nhận bất kỳ tác dụng phụ tại chỗ nào trên hai nhóm bệnh nhân sử dụng Pimenem và Meronem. Khi xét về tác dụng phụ toàn thân, thường gặp nhất là giảm tiểu cầu (4/121), kế đến là nôn ói (2/121) và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm ($p > 0,05$). Có lẽ tác dụng phụ xuất hiện là do tương tác của hoạt chất meropenem với cơ thể, do đó không có sự khác biệt giữa hai nhân thuốc. Do carbapenem là các kháng sinh phổ rộng thường được sử dụng, cũng như sự gia tăng tỉ lệ các chủng vi khuẩn đề kháng carbapenem, nên khi điều trị các kháng sinh này cần phải tuân thủ quy định sử dụng kháng sinh của Bộ Y tế [9]: đảm bảo thời gian (10 - 14 ngày) và liều lượng thuốc sử dụng. Thế nhưng

giá thành của thuốc có thể ảnh hưởng đến việc chỉ định sử dụng loại thuốc này. Nghiên cứu ghi nhận giá thành của Pimenem thấp hơn so với Meronem ở cùng hàm lượng và thời gian dùng thuốc với ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Pimenem có thể là một lựa chọn thay thế cho Meronem để điều trị các nhiễm khuẩn nội trú tại Việt Nam, phù hợp với điều kiện kinh tế mà vẫn đảm bảo hiệu quả và tính an toàn.

Hạn chế chủ yếu của nghiên cứu này là chưa đánh giá tỉ lệ khỏi bệnh về mặt vi sinh sau khi kết thúc điều trị; dữ liệu này có thể góp phần khẳng định ưu thế của Pimenem so với Meronem. Do đó cần thiết có một nghiên cứu sâu hơn để đánh giá các tiêu chí lành bệnh của hai thuốc.

6. KẾT LUẬN

Trên các nhiễm khuẩn tại bệnh viện (với tỉ lệ cao nhất là viêm phổi) Pimenem cho thấy sự tương đương về hiệu quả và tính an toàn trong điều trị, dù các chủng vi khuẩn có biểu hiện đề kháng hay nhạy cảm với carbapenem. Đồng thời Pimenem có giá thành thấp hơn hẳn so với Meronem phù hợp với điều kiện kinh tế chung của bệnh nhân Việt Nam. Các thông tin này sẽ góp phần nâng cao tỉ lệ tuân thủ việc sử dụng meropenem theo phác đồ, hạn chế tình trạng đề kháng kháng sinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Phước Nhân, Tôn Thanh Trà, và Phạm Thị Ngọc Thảo (2021). Giá trị của thang điểm qSOFA trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết nhập khoa cấp cứu, bệnh viện Chợ Rẫy. Tạp chí Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh, 25(1), 63-68.
2. Nguyễn Thị Thanh Hiền, Nguyễn Như Hồ, và Phùng Mạnh Thắng (2021). Khảo sát việc sử dụng kháng sinh trong điều trị nhiễm khuẩn huyết do *Staphylococcus aureus* tại các khoa ICU Bệnh viện Chợ Rẫy. Tạp chí Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh, 25(4), 123-129.
3. Đặng Nguyễn Đoàn Trang và Võ Thị Tuyết Nga (2021). 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. Tạp chí Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh, 25(6), 80-89.

4. Võ Nguyễn Thúy Uyên, Nguyễn Phú Hương Lan, và Nguyễn Thị Cẩm Hương (2022). Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, vi sinh và điều trị kháng sinh ở bệnh nhân nhiễm trực khuẩn gram âm đa kháng tại Bệnh viện bệnh Nhiệt đới năm 2020. Tạp chí Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh, 26(1), 202-207.
5. Cisneros J.M., Rosso - Fernández C.M., Roca - Oporto C. và cộng sự. (2019). Colistin versus meropenem in the empirical treatment of ventilator - associated pneumonia (Magic Bullet study): an investigator - driven, open - label, randomized, noninferiority controlled trial. Crit Care, 23(1), 383.
6. Harris P.N.A., Tambyah P.A., Lye D.C. và cộng sự. (2018). Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30 - Day Mortality for Patients With E coli or Klebsiella pneumoniae Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial. JAMA, 320(10), 984-994.
7. Wang Y.-C., Kuo S.-C., Yang Y.-S. và cộng sự. (2016). Individual or Combined Effects of Meropenem, Imipenem, Sulbactam, Colistin, and Tigecycline on Biofilm-Embedded Acinetobacter baumannii and Biofilm Architecture. Antimicrob Agents Chemother, 60(8), 4670-4676.
8. Hagiya H., Kokado R., Ueda A. và cộng sự. (2019). Association of Adverse Drug Events with Broad - spectrum Antibiotic Use in Hospitalized Patients: A Single - center Study. Intern Med, 58(18), 2621-2625.
9. Bộ Y tế (2015). Hướng dẫn sử dụng kháng sinh. accessed: 14/09/2022.
10. Tổng Cục Thống Kê (2021), Tổng điều tra dân số và nhà ở năm 2019 - Già hóa dân số và người cao tuổi ở Việt Nam, Tổng Cục Thống Kê, Hà Nội.
11. Tôn Thanh Trà và Phạm Thị Ngọc Thảo (2020). Đặc điểm vi khuẩn và tình hình kháng kháng sinh ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết có kết quả cấy máu dương tính. Tạp chí Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh, 24(2), 158-163.
12. Almirall J., Serra - Prat M., Bolívar I. và cộng sự. (2017). Risk Factors for Community - Acquired Pneumonia in Adults: A Systematic Review of Observational Studies. RES, 94(3), 299-311.
13. Ngô Đức Kỳ, Nguyễn Văn Thủy, Trần Thị Anh Thơ và cộng sự. (2022). Nghiên cứu tỷ lệ và đặc điểm vi khuẩn ở bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn có kết quả cấy máu dương tính tại bệnh viện Hữu Nghị đa khoa Nghệ An. Tạp chí Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh, 26(1), 261-265.