

NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ GIỮA PHÁC ĐỒ ĐƠN TRỊ LIỆU COLISTIN VỚI PHÁC ĐỒ PHỐI HỢP COLISTIN-CARBAPENEM TRÊN BỆNH NHÂN NHIỄM KHUẨN NẶNG DO VI KHUẨN GRAM ÂM KHÁNG CARBAPENEM

Lược dịch: Nguyễn Thị Thu Hương
Mical Paul, George L Daikos, Emanuele Durante-Mangoni và cộng sự
[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(18\)30099-9](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(18)30099-9)

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Trong nghiên cứu này, phác đồ phối hợp Colistin - Carbapenem được chỉ định để điều trị vi khuẩn Gram âm kháng Carbapenem. Mục đích của chúng tôi là kiểm tra xem liệu liệu pháp phối hợp này có cải thiện hiệu quả điều trị lâm sàng trên người trưởng thành bị nhiễm Gram âm kháng Carbapenem hoặc Gram âm sinh Carbapenemase hay không.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên so sánh, thực hiện tại 6 bệnh viện ở Israel, Hy Lạp và Italy.

Đối tượng nghiên cứu là các bệnh nhân (người lớn) bị nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi thở máy, viêm phổi bệnh viện hoặc nhiễm khuẩn huyết khởi phát từ nhiễm khuẩn tiết niệu do vi khuẩn Gram âm đề kháng Carbapenem. Thử nghiệm nhân mở, đánh giá kết quả mù.

Bệnh nhân được chia ngẫu nhiên trên máy tính làm hai nhóm (1:1): Colistin tiêm tĩnh mạch liều nạp 9 triệu UI sau đó duy trì liều 4,5 triệu UI hai lần trong ngày hoặc kết hợp Colistin và Carbapenem (2g truyền tĩnh mạch 3 lần mỗi ngày). Đánh giá kết quả là thành công khi khởi bệnh, huyết động ổn định, điểm SOFA không thay đổi hoặc cải thiện, tỷ số PaO₂/FiO₂ ở bệnh nhân viêm phổi ổn định hoặc cải thiện, cấy máu không mọc ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết. Thất bại trên lâm sàng khi không đạt tất cả các tiêu chí thành công dựa trên phân tích mục tiêu điều trị, đánh giá sau 14 ngày điều trị kể từ khi được chọn ngẫu nhiên.

Kết quả: Từ 1/10/2013 đến 31/12/2016, chúng tôi đã lựa chọn ngẫu nhiên 406 bệnh nhân vào 2 nhóm điều trị. Hầu hết bệnh nhân bị viêm phổi hoặc nhiễm khuẩn huyết (355/406, 87%), đa số các nhiễm khuẩn do *A.baumannii* (312/406, 87%). Không có khác biệt đáng ghi nhận giữa phác đồ đơn trị liệu Colistin (156/198, 79%) với phác đồ phối hợp (152/208, 73%) gây thất bại lâm sàng trong 14 ngày điều trị sau khi phân nhóm ngẫu nhiên (khác biệt rủi ro -5,7%, 95% CI, -13,9-2,4; tỷ lệ rủi ro [RR] 0,93, 95% CI 0,83-1,03). Kết quả tương tự trong nhóm bệnh nhân nhiễm khuẩn *A.baumannii* (RR 0,97, 95% CI 0,87-1,09). Điều trị kết hợp làm tăng tỷ lệ tiêu chảy (56 (27%) so với 32 (16%) bệnh nhân) và giảm tỷ lệ suy thận nhẹ (37 (30%) trên 124 so với 25 (20%) trên 125 bệnh nhân có nguy cơ tổn thương thận).

Kết luận: Phác đồ phối hợp không vượt trội hơn so với phác đồ đơn trị liệu. Việc kết hợp thêm Meropenem với Colistin không cải thiện tình trạng thất bại lâm sàng ở những bệnh nhân nhiễm khuẩn *A.baumannii*.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vi khuẩn Gram âm kháng carbapenem ngày càng phổ biến trên thế giới. Theo một khảo sát năm 2015 ở Châu Âu sự lây lan liên khu vực của *Enterobacteriaceae* sản sinh carbapenemase đã xảy ra ở 13 trên 38 nước châu Âu, so với 6/38 nước năm 2013, mức độ lây lan còn cao hơn với *Acinetobacter baumannii*, 12/27 nước châu Âu báo cáo hơn 50% chủng *A.baumannii* kháng carbapenem.

Tỷ lệ tử vong cao ở bệnh nhân nhiễm khuẩn do Gram âm kháng carbapenem đã dẫn đến việc tìm kiếm các phác đồ kết hợp kháng sinh tối ưu để tối đa hóa khả năng tiêu diệt vi khuẩn. Nghiên cứu cho thấy nhiều mức độ hiệp đồng tác dụng khi kết hợp Polymyxin - Carbapenem và giúp tăng hoạt tính diệt khuẩn so với đơn trị liệu polymyxin, đặc biệt với chủng *A. baumannii*. Cũng như nhiều loại kháng sinh khác, Colistin dễ bị kháng nếu dùng liều đơn trị liệu, trong khi kết hợp Colistin - Doripenem giúp giảm và làm chậm sự đề kháng theo các nghiên cứu diệt khuẩn theo thời gian đối với *A.baumannii* và *P.seudomonas aeruginosa*.

Trong nghiên cứu invitro, tiêu diệt $2 \log_{10}$ *A.baumannii* và *P.seudomonas aeruginosa* trên mô hình phổi nhiễm khuẩn là không thể đạt được hoặc yêu cầu tỷ lệ nồng độ Colistin tự do với nồng độ ức chế tối thiểu (fAUC/MIC) từ 10 - 50. Trong một nghiên cứu lâm sàng, bệnh nhân có chức năng thận tốt thường không đạt được nồng độ diệt khuẩn trên 2mg/L trong máu.

Những dữ liệu này dẫn đến việc phối hợp kháng sinh trong điều trị vi khuẩn Gram âm kháng carbapenem, mặc dù không có bằng chứng cho thấy phác đồ phối hợp ưu việt hơn phác đồ đơn trị liệu. Về mặt lâm sàng, sự kết hợp Polymyxin -

Colistin không phải là vô hại; nhóm carbapenem có thể gây bội nhiễm *Clostridium difficile*, và là yếu tố nguy cơ mạnh nhất tạo ra vi khuẩn Gram âm kháng carbapenem.

Chúng tôi hướng đến so sánh điều trị đơn trị liệu Colistin với phác đồ phối hợp Colistin - Meropenem cho các nhiễm khuẩn nặng gây ra bởi vi khuẩn Gram âm kháng carbapenem trong thiết kế thử nghiệm ngẫu nhiên. Mục tiêu của chúng tôi là các vi khuẩn kháng carbapenem khác nhau, vì cả trong thử nghiệm in-vitro và in-vivo đều cho thấy ưu thế của phác đồ phối hợp đối với *A.baumannii*, *Enterobacteriaceae* và *P.aeruginosa*, ngày nay, các phác đồ phối hợp vẫn được sử dụng rộng rãi trên lâm sàng và các bằng chứng nghiên cứu là cần thiết cho các vi khuẩn Gram âm kháng carbapenem khác nhau.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

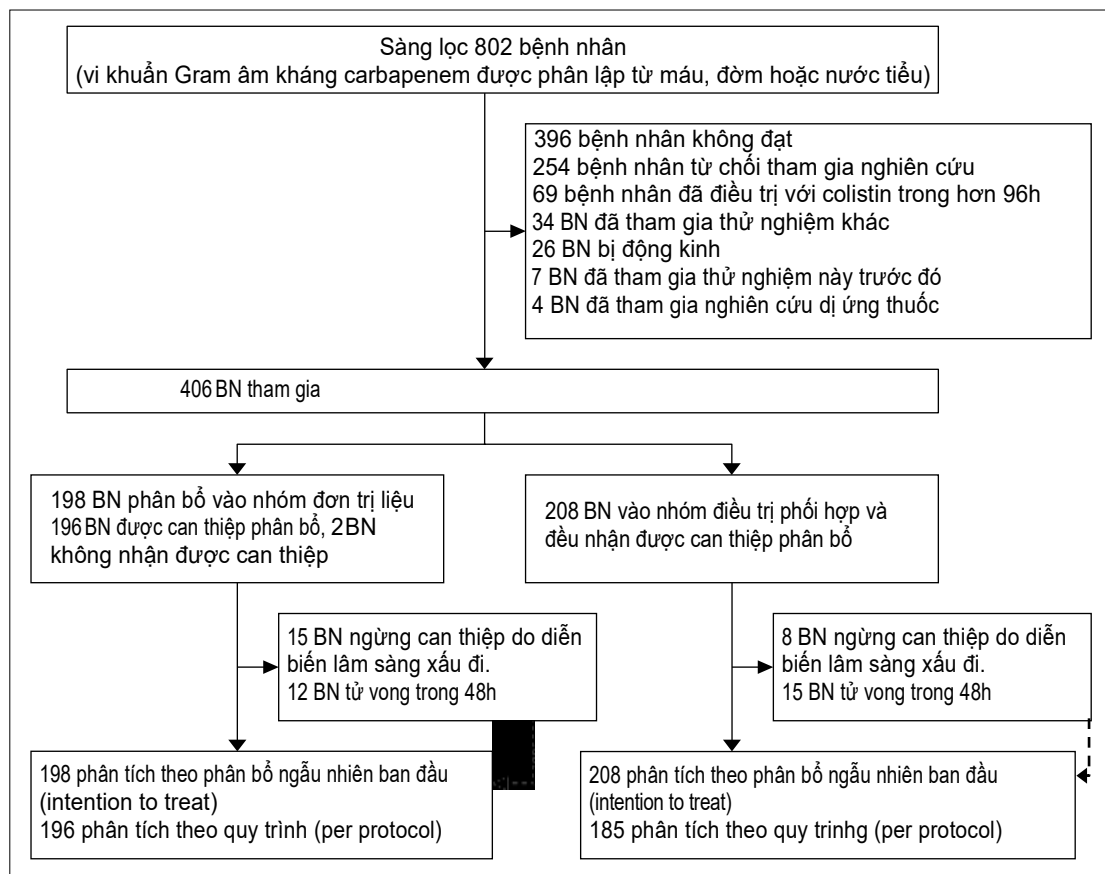
Đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân người lớn bị nhiễm khuẩn nặng do các vi khuẩn gram âm không còn nhạy cảm với carbapenem (MIC > 2mg/L) và vẫn còn nhạy cảm với Colistin (MIC ≤ 2mg/L với *A.baumannii*, *Enterobacteriaceae* và ≤ 4mg/L với *P.aeruginosa*, theo khuyến nghị và tiêu chí của EUCAST 2012.

Các nhiễm khuẩn bao gồm nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi liên quan đến thở máy hoặc viêm phổi bệnh viện, nhiễm khuẩn huyết từ nhiễm khuẩn đường tiết niệu. Vi khuẩn gây bệnh phải đề kháng với tất cả kháng sinh trừ Colistin, các Aminoglycosides, Sulbactam, Tetracyclin, Tygecyclin, và Co-trimoxazole. Chúng tôi cũng loại trừ các nhiễm trùng đa khuẩn bao gồm vi khuẩn Gram âm nhạy cảm với Carbapenem. Các tiêu chí loại trừ khác

bao gồm đã điều trị Colistin trước đó trong hơn 96h, đã tham gia thử nghiệm trước đó, có thai, tiền sử dị ứng với Colistin hoặc Carbapenem, tiền sử co giật do Carbapenem.

Bệnh nhân chưa từng dùng Carbapenem nhưng bị động kinh và đang

trong quá trình dùng thuốc điều trị cũng bị loại trừ. Không có tiêu chí loại trừ về bệnh nền khác hay mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn huyết, mặc dù bệnh nhân được điều trị với kháng sinh được các bác sỹ điều trị tiên lượng là không hiệu quả cũng không được lựa chọn.



Hình 1. Thông tin lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân và tình trạng nhiễm khuẩn

Đặc điểm	Colistin (n = 198)	Colistin - Meropenem (n = 208)
Tuổi	66 (16)	66 (18)
Nữ giới	123 (62%)	132 (63%)
Israel	134 (68%)	136 (65%)
Hy Lạp	38 (19%)	38 (18%)

Đặc điểm	Colistin (n = 198)	Colistin - Meropenem (n = 208)
Italy	26 (17%)	34 (16%)
Nhập viện từ nhà	137 (69%)	139 (67%)
Điểm Charlson	2 (0-3)	2 (0-4)
Sa sút trí tuệ	15 (8%)	25 (32%)
Tiểu đường	42 (31%)	48 (23%)
Bệnh thận mạn	32 (16%)	47 (23%)
Bệnh ác tính		
<i>Không có</i>	162 (82%)	173 (83%)
<i>Bướu đặc</i>	25 (13%)	33 (16%)
<i>Huyết học</i>	11 (6%)	3 (1)
Suy tim sung huyết	41 (21%)	51 (25%)
Bệnh phổi mạn tính	47 (24%)	44 (21%)
Liệu pháp ức chế miễn dịch	29 (15%)	32 (15%)
Phát hiện sớm xâm nhập vi khuẩn trước khi phát bệnh	51 (26%)	45 (22%)
Mới phẫu thuật	54 (27%)	60 (29%)
Tình trạng khi bắt đầu nhiễm khuẩn		
Nhiệt độ	37,9°C (2-3)	38,1°C (1)
Ý thức bình thường	75 (38%)	85 (41%)
Huyết áp tâm thu (mmHg)	109 (20) n = 197	109 (22) n = 207
Hỗ trợ huyết động	37 (19%)	38 (18%)
Thở máy (xâm lấn)	131 (66%)	134 (64%)
Lọc máu	11 (6%)	15 (7%)
Điểm SOFA	6 (3 - 8)	5 (4 - 8)
Creatinin (mg/dl)	1,00 (0,6-1,6)	0,93 (1,07-1,67)
Albumin, g/dl	2,4 (0-6), n = 174	2,4 (0,7), n = 183
Bạch cầu, nghìn/mL ³	12,50 (9,30-16,66) n = 197	12,30 (8,80-17,20) n = 207
Catheter động mạch	78 (39%)	73 (35%)
Catheter tĩnh mạch trung tâm	105 (53%)	120 (58%)
Sond tiểu	173 (87%)	181 (87%)
Sond mũi- dạ dày		144 (59%)
Tình trạng khi lựa chọn ngẫu nhiên		

Đặc điểm	Colistin (n = 198)	Colistin - Meropenem (n = 208)
Nhiệt độ	37,8°C (0 - 9)	37,8°C (0 - 9)
Ý thức bình thường	82 (41%)	86 (41%)
Huyết áp tâm thu (mmHg)	110 (18)	113 (19)
Hỗ trợ huyết động	35 (18%)	47 (23%)
Thở máy (xâm nhập)	132 (67%)	137 (66%)
Lọc máu	12 (6%)	19 (9%)
Điểm SOFA	5 (3-8)	6 (4-9)
Creatinin (mg/dl)	0,94 (0,6-1,8)	1,00 (0,6-1,97)
Albumin, g/dl	2,3 (1-1) n=182	2,2 (1-10) n=191
Bạch cầu, nghìn/mL ³	12,03 (9,12-17,22) n=196	12,03 (8,76-17,26)
Đặc điểm nhiễm khuẩn, điều trị		
Nhiễm khuẩn ở ICU	77 (39%)	71 (34%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	151 (76%)	161 (77%)
Enterobacteriaceae	34 (17%)	39 (19%)
P.seudomonas/other	13 (7%)	8 (4%)
Meropenem MIC distribution	N = 142	n=148
>8 mg/L	137 (97%)	144 (97%)
8 mg/L	1 (2%)	2 (1%)
>2 to <8 mg/L	4 (3%)	2 (1%)
Nhiễm khuẩn huyết	76 (38%)	97 (47%)
Viêm phổi thở máy hoặc viêm phổi mắc phải tại bệnh viện	97 (49%)	85 (41%)
Viêm phổi có thể liên quan thở máy	11 (6%)	14 (7%)
Nhiễm khuẩn đường tiểu	14 (7%)	12 (6%)
Điều trị kháng sinh kinh nghiệm phù hợp trong 2 ngày	106 (54%)	103 (50%)
Tử vong trong 48h	12 (6%)	15 (7%)
Thay đổi phác đồ được chỉ định trong 5 ngày đầu tiên	17 (9%)	8 (4%)
Bổ sung thêm kháng sinh đã được cho phép theo quy trình		
<i>Glycopeptide or daptomycin</i>	29 (15%)	22 (11%)
Kháng sinh khác	14 (7%)	11 (5%)
Kháng nấm	4 (2%)	5 (2%)

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu đa trung tâm, nhãn mở, song song, thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng. Cơ sở lý luận và phương pháp nghiên cứu đã được công bố trước đây. Nghiên cứu đã được phê duyệt bởi các hội đồng đạo đức tại các bệnh viện thực hiện. Sáu bệnh viện tham gia nghiên cứu bao gồm ba bệnh viện ở Israel, hai ở Ai Cập, và một ở Italy.

Tại mỗi viện, bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên (1:1), liều đơn trị liệu Colistin hoặc phác đồ phối hợp Colistin - Carbapenem bằng danh sách ngẫu nhiên do máy tính tạo ra bởi các khối hoán vị phân tầng theo trung tâm, kích thước khối thay đổi ngẫu nhiên giữa bốn, sáu và tám bệnh nhân. Để giảm nguy cơ dự đoán, khối đầu tiên được lựa chọn ở vị trí ngẫu nhiên. Không thực hiện làm mù sau khi lựa chọn ngẫu nhiên. Kết quả chính được xử lý bởi hai nhà nghiên cứu và được làm mù với nhóm điều trị. Các nhà nghiên cứu phân tích dữ liệu làm việc trên một nền tảng dữ liệu với các nhánh nghiên cứu được mã hóa. Tất cả điều tra viên đều tham gia vào quá trình lên kế hoạch nghiên cứu, thiết kế quy trình, chạy thử nghiệm và viết báo cáo cuối cùng.

Liều nạp Colistin methanesulfonate là 9 triệu đơn vị (MIU), liều duy trì là 4,5 MIU mỗi 12 giờ, chỉnh liều ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 50mL/phút theo công thức của Garonzik và cộng sự. Truyền kéo dài 2g Meropenem (trong 3 giờ) mỗi 8 giờ, chỉnh liều ở bệnh nhân có vấn đề về thận theo quy trình nghiên cứu. Có thể bổ sung kháng sinh để điều trị đồng nhiễm vi khuẩn Gram dương hoặc kỵ khí, nhưng không được bổ sung kháng sinh khác theo đường toàn thân hoặc đường hô hấp để điều trị vi khuẩn Gram âm. Việc

theo dõi thuốc điều trị không được thực hiện với mục đích nghiên cứu chỉnh liều, tuy nhiên, mẫu máu được thu thập và lưu trữ để đo lường nồng độ về sau.

Bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu trên cơ sở kiểm tra độ nhạy các chỉ số phân lập được ở phòng thí nghiệm cơ sở, theo bảng hỏi và phương pháp đã được phê duyệt tại mỗi viện. Lấy mẫu lặp lại từ nguồn phân lập chính của vi khuẩn Gram âm kháng carbapenem được thực hiện vào ngày thứ 7, cấy máu sau mỗi 48 giờ với bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và sốt dai dẳng. Các mẫu phân lập lặp lại được kiểm tra độ nhạy cảm với Carbapenem và Colistin. Các mẫu khác được lấy theo chỉ định lâm sàng

Chỉ tiêu lâm sàng chính là thành công trên lâm sàng 14 ngày sau lựa chọn ngẫu nhiên, nhưng bệnh nhân không đạt tất cả các tiêu chí thành công coi như thất bại điều trị. Thành công được xác định là tổng hợp các yếu tố sau: Bệnh nhân còn sống, huyết động ổn định (huyết áp tâm thu > 90mmHg mà không cần hỗ trợ vận mạch), điểm SOFA được cải thiện hoặc ổn định (với điểm SOFA ban đầu ≥ 3 , chúng tôi yêu cầu cải thiện ít nhất 30%, với điểm SOFA ban đầu < 3, yêu cầu điểm SOFA duy trì như cũ hoặc giảm), ổn định hoặc cải thiện tỷ số P/F, với bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết, thành công điều trị vi sinh là không có sự gia tăng chỉ số phân lập trong máu vào ngày thứ 14 hoặc sau đó.

Chỉ tiêu lâm sàng phụ bao gồm tử vong do mọi nguyên nhân sau 14 ngày và 28 ngày, thất bại lâm sàng hoặc thay đổi phác đồ điều trị, thất bại vi sinh là khi sốt dai dẳng, thở máy, thời gian hồi sức, thời gian nằm viện đối với những bệnh nhân sống sót, bội nhiễm (được định nghĩa là nhiễm

các chủng vi khuẩn khác với các chủng vi khuẩn đề kháng với carbapenem đã phân lập được), phát triển đề kháng colistin (sự tăng kháng colistin trong chỉ số hoặc các phân lập lâm sàng khác), khả năng hoạt động tại thời điểm ra viện ở những bệnh nhân sống sót, các tác dụng phụ. Theo dõi kết thúc vào ngày 28 hoặc khi bệnh nhân tử vong.

3. KẾT QUẢ

Bệnh nhân được lựa chọn từ 1/10/2013 đến 31/12/2016. Trong số 802 bệnh nhân đủ điều kiện, 406 bệnh nhân được lựa chọn đưa vào nghiên cứu: lựa chọn ngẫu nhiên 198 bệnh nhân điều trị đơn trị liệu, 208 bệnh nhân điều trị theo phác đồ phối hợp (hình 1). Đa số bệnh nhân (276/406, 68%) nhập viện từ nhà, rất ít bệnh mắc kèm, điểm Charlson trung bình 2, IQR 0-3, bảng 1).

Thời gian trung bình từ khi nhập viện đến khi được lựa chọn ngẫu nhiên là 17 ngày, IQR 10-27. Tác nhân gây bệnh chính là *A baumannii* (312/406, 77%), hầu hết bệnh nhân bị viêm phổi thờ máy và viêm phổi mắc phải bệnh viện (182,45%) hoặc nhiễm khuẩn huyết (173, 43%). Tình trạng bệnh nhân vừa phải trong giai đoạn đầu nhiễm khuẩn (điểm SOFA trung bình lúc lựa chọn ngẫu nhiên là 6, IQR 3-8), tỷ lệ tử vong là 44% sau 28 ngày (180/406). Khoảng một nửa số bệnh nhân (209/406, 51%) nhận được phác đồ điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm phù hợp trong 2 ngày sau khi cấy khuẩn, không có sự khác biệt đáng kể giữa 6 trung tâm.

Phác đồ điều trị theo kinh nghiệm phù hợp có Colistin được chỉ định ở 200 bệnh nhân, và các thuốc kháng sinh có phổ phù hợp khác ở 9 bệnh nhân. Một Carbapenem

được sử dụng ở 12 bệnh nhân đang được chỉ định Colistin theo kinh nghiệm, những bệnh nhân này sau đó được lựa chọn ngẫu nhiên vào nhóm đơn trị liệu colistin (nghĩa là ngừng điều trị Carbapenem). Lựa chọn ngẫu nhiên được thực hiện trong khoảng thời gian trung bình là 3 ngày (IQR 2-4) từ ngày lấy mẫu cấy khuẩn và 0 ngày (IQR 0-1) từ khi bắt đầu dùng Colistin. Điều kiện nền tảng và đặc điểm nhiễm khuẩn giữa các nhóm là tương tự nhau. Không có sự khác biệt đáng kể giữa đơn trị liệu Colistin với phác đồ phối hợp đối với kết cục lâm sàng chính (tức là thất bại lâm sàng ở ngày thứ 14), với 156/198 (79%) bệnh nhân so với 152/208 (73%) bệnh nhân đáp ứng các tiêu chuẩn về thất bại lâm sàng. RR về thất bại với liệu pháp phối hợp là 0,93 (95% CI 0,83-1,03), khác biệt rủi ro là -5,73% (-13,8 - 2,34), loại trừ ưu thế, như đã định nghĩa trong quy trình nghiên cứu. Đến ngày 14, 134/406 (33%) bệnh nhân đã tử vong; trong số những bệnh nhân còn sống, không thấy sự cải thiện hoặc giảm điểm SOFA ở 167/272 (61%) bệnh nhân. Huyết động không ổn định (không có bệnh nhân nào), nhiễm khuẩn huyết kéo dài (6 bệnh nhân) và suy hô hấp ở bệnh nhân viêm phổi (1 bệnh nhân) có ít ảnh hưởng đến tổng thể kết cục chính.

Không có sự khác biệt đáng kể giữa những bệnh nhân nhận được phác đồ đơn trị liệu colistin hay điều trị phối hợp về tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân ở 14 ngày sau lựa chọn ngẫu nhiên (64/198 (32%) với 70/208 (34%)) và 28 ngày (86/198 (43%) so với 94/208 (45%)). Không quan sát thấy lợi ích sống còn nào ($p = 0,66$, hình 2) hay có sự khác biệt đáng ghi nhận nào với kết cục lâm sàng phụ.

Trong những bệnh nhân thở máy, thời gian cai máy ngắn hơn ở những bệnh nhân dùng phác đồ phối hợp, trong khi, so sánh giữa những bệnh nhân ICU, thời gian nằm ICU ngắn hơn ở những bệnh nhân chỉ dùng Colistin. Không có sự khác biệt đáng kể nào trong thất bại vi sinh (đơn trị liệu 62/198 (31%) với phác đồ phối hợp 73/208 (35%)), phân lập chủng kháng Carbapenem mới (10/198 (5%) so với 18/208 (9%)), phân lập chủng kháng colistin trong mẫu lâm sàng (11/198 (6%) so với 10/208 (5%)).

Các tác dụng phụ nghiêm trọng dẫn đến ngừng điều trị rất hiếm (7 bệnh nhân, 2%), không có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm (Bảng 3). Tỷ lệ bệnh nhân bị tiêu chảy ở nhóm điều trị phối hợp cao hơn đáng kể so với nhóm đơn trị liệu (56 (27%) so với 32 (16%), $p = 0,009$). Hiếm gặp bội nhiễm *Clostridium difficile*, tuy nhiên ở nhóm điều trị phối hợp gặp nhiều hơn nhóm đơn trị liệu. Tỷ lệ suy thận thấp hơn ở ngày thứ 14 (Bảng 3), chủ yếu là các loại tổn thương và suy thận RIFLE ($p = 0,001$), ở bệnh nhân theo phác đồ phối hợp. Ban đầu, trong nhóm điều trị với phác đồ phối hợp có nhiều bệnh nhân bị bệnh thận mạn hơn, và một số lượng tương đương nhau bệnh nhân trong cả hai nhóm nhận phác đồ điều trị gây độc với thận (Bảng 1).

Số bệnh nhân theo phác đồ (per-protocol population) là 87% (354/406), 27 bệnh nhân (7%) tử vong trong 48 giờ sau khi chọn ngẫu nhiên, 25 bệnh nhân (6%) phải thay đổi phương pháp điều trị trong vòng 5 ngày đầu đợt điều trị. Số bệnh nhân phải hay đổi phác đồ điều trị cao hơn ở nhóm đơn trị liệu (17/198, 9% so với 8/208, 4%; $p = 0,047$, Bảng 1). Kết quả tương tự giữa nhóm theo quy trình và nhóm theo phân bổ ngẫu nhiên ban đầu trong thất bại lâm

sàng và tỷ lệ tử vong 28 ngày, tỷ lệ tử vong 14 ngày.

Trong phân tích nhóm trước khi xây dựng khái niệm, phác đồ phối hợp có số ca thất bại lâm sàng thấp hơn trong nhóm bệnh nhân viêm phổi thở máy, viêm phổi mắc phải tại bệnh viện hoặc nhiễm khuẩn huyết (không bao gồm những bệnh nhân viêm phổi thở máy và nhiễm khuẩn huyết khởi phát từ nhiễm khuẩn tiết niệu), mặc dù sự khác biệt không có ý nghĩa (RR 0,9, 95% CI 0,8-1,004), tuy nhiên tỷ lệ tử vong 14 ngày và 28 ngày tương tự nhau (Bảng 4).

Trong nhóm bệnh nhân nhận phác đồ điều trị theo kinh nghiệm không phù hợp, kết quả thu được giống với phân tích tổng thể. Trong nhóm nhỏ phân tích hậu kỳ, số ca thất bại lâm sàng trong 14 ngày và số ca tử vong trong 28 ngày sau lựa chọn ngẫu nhiên ở nhóm bệnh nhân nhiễm khuẩn Enterobacteriaceae dùng phác đồ phối hợp (khác biệt không có ý nghĩa thống kê). Hầu hết các ca nhiễm Enterobacteriaceae là nhiễm khuẩn huyết (56/73, 77%) do *K.pneumoniae* (65/73, 89%). Với chủng *A.baumannii*, không thấy sự khác biệt giữa nhóm điều trị đơn trị liệu và nhóm điều trị kết hợp trong thất bại lâm sàng (RR 0,97, 95% CI 0,87-1,09), hay tỷ lệ tử vong 14 ngày và 28 ngày (Bảng 4).

4. BÀN LUẬN

Liệu pháp phối hợp Colistin - Meropenem không cho thấy kết quả ưu việt hơn so với đơn trị liệu colistin trong thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng trên 406 bệnh nhân bị nhiễm khuẩn nặng do vi khuẩn Gram âm kháng Carbapenem. Đa số bệnh nhân trong thử nghiệm bị viêm phổi thở máy, viêm phổi mắc phải bệnh viện hoặc nhiễm khuẩn huyết. Thất bại lâm sàng ở ngày thứ

14 xảy ra trên 308/406 (76%) bệnh nhân, không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm. Tỷ lệ tử vong 28 ngày là 44% (108/406), kết quả 2 nhóm tương tự nhau. Không có khác biệt kết quả lâm sàng có ý nghĩa nào giữa 2 nhóm, ngoại trừ tăng tỷ lệ tiêu chảy và giảm tỷ lệ suy thận ở nhóm bệnh nhân dùng phác đồ phối hợp. Kết quả nghiên cứu liên quan chủ yếu đến *A.baumannii*, nguyên nhân gây bệnh ở 77% bệnh nhân.

Đây là nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên đầu tiên đề cập đến phác đồ phối hợp Colistin - Meropenem để điều trị vi khuẩn Gram âm không nhạy cảm với Carbapenem. Các nghiên cứu quan sát cho thấy tỷ lệ tử vong thấp hơn đồng đều với phác đồ phối hợp trong điều trị *K pneumoniae* kháng Carbapenem hoặc sản sinh carbapenemase khi so sánh với đơn trị liệu colistin. Mặc dù là các nghiên cứu ban đầu, nghiên cứu thuần tập với cỡ mẫu nhỏ 41 bệnh nhân nhiễm *K pneumoniae* sinh carbapenemase, đã khẳng định tính ưu việt của phác đồ phối hợp, gần đây hơn và rộng hơn, các nghiên cứu đã làm nổi bật các phân nhóm bệnh nhân đặc trưng được hưởng lợi từ phác đồ kháng sinh phối hợp.

Một nghiên cứu tiến cứu đa quốc gia trên 343 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do Enterobacteriaceae sinh carbapenemase được nhận các kháng sinh có phổ phù hợp, và một nghiên cứu hồi cứu trên 205 bệnh nhân ở Hy Lạp bị nhiễm khuẩn huyết do *K pneumoniae* sinh carbapenemase đã xác nhận sự ưu việt của phác đồ phối hợp so với phác đồ đơn trị liệu colistin trên những bệnh nhân có nguy cơ tử vong cao.

Một nghiên cứu đa trung tâm ở Ý trên 661 bệnh nhân nhiễm khuẩn và nhiễm

khẩn huyết do *K pneumoniae* sinh carbapenemase cũng xác nhận phối hợp 2 loại thuốc có hoạt tính trong phòng thí nghiệm có hiệu quả tích cực liên quan tới khả năng sống sót của bệnh nhân. 2 trong số các nghiên cứu thuần tập đã chỉ ra lợi thế tiềm năng của của phác đồ Colistin - Meropenem khi MIC carbapenem \leq 8mg/L [18,19].

Lợi thế của các nghiên cứu này là phân tích trên cỡ mẫu lớn các bệnh nhiễm khuẩn hiếm gặp, đồng nhất (VD: *K pneumoniae* sinh carbapenemase- KPC), và tất cả bệnh nhân cần điều trị được đưa vào thực hành lâm sàng. Hạn chế chính của các nghiên cứu trước là phác đồ điều trị được lựa chọn bởi các bác sỹ, với những nguyên nhân đằng sau việc lựa chọn phác đồ phối hợp hay đơn trị liệu dẫn đến những yếu tố gây nhiễu không thể giải quyết triệt để, kể cả với cỡ mẫu lớn. Việc điều trị không được chuẩn hóa về khía cạnh nào đó đủ độ tin cậy để phân tích các nhóm.

Khi phân tích các phác đồ kháng sinh đặc thù (ví dụ phối hợp Colistin - Meropenem), cỡ mẫu các nhóm sẽ rất nhỏ, kể cả trong nghiên cứu thuần tập lớn. Đối với các nhiễm khuẩn *A baumannii* đa kháng thuốc, các nghiên cứu quan sát cho kết quả không thống nhất, một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân dùng phác đồ phối hợp thấp hơn, trong khi những nghiên cứu khác lại ngược lại. Những dữ liệu này vẫn có những hạn chế chung, và cỡ mẫu vẫn quá nhỏ để đánh giá đầy đủ các mối tương quan độc lập giữa liệu pháp điều trị và tỷ lệ tử vong.

Một đánh giá tổng quan tài liệu và phân tích hệ thống cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong đối với các phác đồ điều trị khác nhau, bao gồm cả đơn trị liệu

Colistin. Thậm chí, phác đồ phối hợp Tygecycline và Colistin cũng không thấy cải thiện đáng kể kết quả trên bệnh nhân nhiễm *A baumannii*. Cơ chế đề kháng của vi khuẩn *A baumannii* rất phức tạp, liên quan đến các β -lactamase nhóm D nội tại, các carbapenemase nhóm A và B, C cephalosporin, quá phát nhiễm sắc thể *blaOXA-51* kiểu gen, biến đổi các protein gắn penicillin (PBP), biến đổi các kênh porin,... *A baumannii* dễ đề kháng với Carbapenem (MICs cao hơn) hơn Enterobacteriaceae, điều này cho thấy không có lợi khi thêm carbapenem vào phác đồ Colistin.

Điểm mạnh của nghiên cứu này là quá trình lựa chọn ngẫu nhiên đã loại bỏ các sai số, thành kiến, và được thiết kế ngoài đời thực. Các nhóm nghiên cứu là tương tự nhau ở thời điểm ban đầu.

Các nhà nghiên cứu đã đưa vào cả những bệnh nhân nhiễm Gram âm không nhạy cảm với carbapenem, hơn là chỉ Gram âm sinh Carbapenemase, vì những nghi ngờ về colistin đơn trị liệu phù hợp với nhóm này.

Các phác đồ trong nghiên cứu được tiêu chuẩn hóa nhằm mục đích tối ưu hóa liều lượng. Những loại thuốc cần thiết được dùng theo chỉ định, trong các thử nghiệm ngẫu nhiên, chúng tôi không áp dụng các nguyên tắc loại trừ để phân tích nhóm bệnh nhân sử dụng thuốc mới từ đời thực. Tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi không thấp hơn (tỷ vong 28 ngày 108/406, 44%) so với các nghiên cứu quan sát trong bệnh viện hay tỷ lệ tử vong 30 ngày (39 - 43%).

Điểm chung trong các nghiên cứu quan sát và thử nghiệm ngẫu nhiên này là không đồng nhất về quần thể bệnh nhân. Trong

các nghiên cứu quan sát tập trung vào *K pneumoniae*, yếu tố không đồng nhất liên quan đến MIC của carbapenem và colistin, nguồn nhiễm khuẩn và phác đồ điều trị.

Trong nghiên cứu này, có sự không đồng nhất về các vi khuẩn được phân tích. Thậm chí giữa các chủng vi khuẩn ở mức độ tiến hóa hiện thời, vẫn có sự không đồng nhất trong giải thích khác biệt đáp ứng với phác đồ điều trị, cũng giống như với *A baumannii*.

Ở Hy Lạp, các chủng sản sinh OXA-23 đã chiếm ưu thế kể từ năm 2011, ở Italy cũng tương tự cho đến năm 2011, nhưng giờ đây, có thể thêm chủng carbapenem thủy phân β -lactamases nhóm D. Ở Israel, là các chủng sinh OXA-24, OXA-40 và OXA-58. Vì vậy chúng tôi tập trung vào tính kháng Carbapenem và mức độ nghiêm trọng của nhiễm khuẩn như một đặc điểm chung của nghiên cứu, thay vì tập trung vào các chủng vi khuẩn cụ thể.

Nghiên cứu này vẫn còn một số điểm hạn chế. Chúng tôi không định lượng nồng độ thuốc trong máu để làm chỉ dẫn cho điều trị, nhưng Colistin đã được sử dụng với liều lượng dự kiến cho nồng độ huyết tương có hiệu quả trên vi khuẩn nhạy cảm với colistin ở hầu hết các bệnh nhân. Chúng tôi không dùng phương pháp xác định MIC trong phòng thí nghiệm để chỉ dẫn cho điều trị, những phép đo và phân tích này vẫn đang diễn ra và sẽ được báo cáo riêng. Với những chủng được phân lập và xác định MIC tại các viện, rất ít chủng có MIC ≤ 8 mg/L (9/290); do đó, chúng tôi không thể thiết lập hiệu quả của phác đồ phối hợp trong phạm vi MIC thấp hơn. Kết quả tổng hợp chính của chúng tôi chưa được công nhận trước đây, và chúng tôi quan sát thấy tỷ lệ thất bại điều trị rất cao

(tổng thể 302/406, 74%; trên bệnh nhân nhiễm *A baumannii* là 252/312, 81%).

Trong nghiên cứu này, thất bại lâm sàng là tử vong hoặc điểm SOFA không cải thiện ở những người sống sót, vì vậy, chúng tôi cho rằng kết cục lâm sàng chính có liên quan, và tỷ lệ thất bại cao phản ánh mức độ nghiêm trọng của bệnh. Chúng tôi không xác định được sự khác biệt trong tình trạng khẩn cấp đề kháng Colistin, tuy nhiên, khó đánh giá kết quả kháng thuốc trong thử nghiệm ngẫu nhiên, đòi hỏi thời gian dài theo dõi sau khi triển khai điều trị.

Phát hiện của chúng tôi về giảm tác động tổn thương thận khi dùng phác đồ phối hợp không được dự đoán trước và cần nghiên cứu thêm. Nếu không có cơ sở lý luận về mặt sinh học, vấn đề ảnh hưởng chức năng thận không nên là lý do để chọn lựa liệu pháp phối hợp.

Cần thực hiện thêm các nghiên cứu ngẫu nhiên hướng đến các chiến lược kháng sinh và các phân nhóm bệnh nhân khác nhau, chủ yếu là nhiễm khuẩn do *K pneumoniae* hoặc Enterobacteriaceae khác nếu tỷ lệ nhiễm tăng lên. Một nghiên cứu ngẫu nhiên trước đây đã bác bỏ lợi thế lâm sàng của phác đồ Rifampicin - Colistin so với Colistin đơn trị liệu cho chủng *A baumannii*.

Một thử nghiệm ngẫu nhiên khác so sánh các can thiệp như của chúng tôi đang được thực hiện (NCT01597973). Tỷ lệ cao thất bại lâm sàng và tử vong trong nghiên

cứu này, có hay không kết hợp với carbapenem, cho thấy cần có các kháng sinh mới chống lại vi khuẩn Gram âm kháng carbapenem, Ceftazidim - Avibactam có thể là một lựa chọn cho *K pneumoniae* sinh KPC, nhưng nên có một thử nghiệm ngẫu nhiên kiểm tra chỉ định này. Không có kháng sinh mới nào, như Colistin, có phổ kháng khuẩn trên tất cả các Enterobacteriaceae sản sinh Carbapenem, bất kể cơ chế nào, chống lại *P aeruginosa* và *A baumannii*. Lý do chính loại trừ bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là không có sự đồng ý rõ ràng (249/427, 58% đủ điều kiện bị loại trừ), đa số là do không có khả năng đưa ra sự đồng ý.

Chúng tôi không nhận thấy ưu thế của phác đồ phối hợp đối với khả năng sống sót, điều trị lâm sàng, điều trị vi sinh hay tăng khả năng đề kháng. Kết quả của chúng tôi chủ yếu liên quan đến vi khuẩn nổi trội trong nghiên cứu thuần tập, *A baumannii*. Việc sử dụng carbapenem thường xuyên dẫn đến thúc đẩy đề kháng Carbapenem, do đó chúng tôi khuyến cáo không nên chỉ định carbapenem thường xuyên để điều trị *A baumannii* kháng Carbapenem.

Mặc dù nghiên cứu này không đưa ra được câu trả lời cho các trường hợp nhiễm *K pneumoniae* và *P aeruginosa*, nhưng nó cho thấy sự cần thiết phải đánh giá phác đồ phối hợp bằng các thử nghiệm ngẫu nhiên trước khi đưa ra sử dụng trên lâm sàng.