

NGHIÊN CỨU ĐA TRUNG TÂM VỀ TÌNH HÌNH ĐỀ KHÁNG IMIPENEM VÀ MEROPENEM CỦA TRỰC KHUẨN GRAM [-] DỄ MỌC KẾT QUẢ TRÊN 16 BỆNH VIỆN TẠI VIỆT NAM

Phạm Hùng Vân^(1,2) và nhóm nghiên cứu MIDAS

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Hiện nay đề kháng imipenem và meropenem đã được ghi nhận tại nhiều nơi.

Mục tiêu nghiên cứu: Nghiên cứu đa trung tâm khảo sát tình hình đề kháng imipenem và meropenem của các trực khuẩn Gram (-) dễ mọc, đặc biệt so sánh sự khác biệt về đề kháng giữa hai kháng sinh này.

Vật liệu và phương pháp: Nghiên cứu với sự tham gia của nhiều bệnh viện. Các chủng vi khuẩn được phân lập từ các bệnh phẩm lấy từ nơi nhiễm khuẩn của bệnh nhân. Vi khuẩn được làm kháng sinh đồ xác định MIC với que E-test theo phương pháp được hướng dẫn từ nhà sản xuất.

Kết quả: Từ 5/2008 đến 11/2009 đã có 1602 chủng trực khuẩn Gram (-) dễ mọc được nghiên cứu từ 16 bệnh viện trên toàn quốc. Kết quả cho thấy Enterobacteriaceae hầu hết còn nhạy cảm rất cao với carbapenems. Có 15.4% *Pseudomonas aeruginosa* kháng meropenem, nhưng có đến 20.7% kháng imipenem và trong số này có 27.5% và 10.7% là nhạy cảm và nhạy vừa với meropenem. Có 47.3% *Acinetobacter baumannii* kháng meropenem, 51.1% kháng imipenem trong số đó có 7.5% là nhạy cảm và nhạy vừa với meropenem. Chỉ có 11.1% *Burkholderia cepacia* kháng meropenem, nhưng có đến 48.9% kháng imipenem và trong số đó có 72.7% và 4.5% là nhạy cảm và nhạy vừa với meropenem. Gần như đa số các chủng kháng meropenem đều kháng imipenem.

Kết luận: Kết quả nghiên cứu là bằng chứng để các nhà điều trị nên ưu tiên lựa chọn meropenem trong liệu pháp xuống thang để điều trị các nhiễm khuẩn đe dọa tính mạng.

Từ khóa: Imipenem resistance, meropenem resistance

ABSTRACT

THE MULTICENTER STUDY ON THE RESISTANCE TO IMIPENEM AND MEROPENEM OF THE THE NON-FASTIDIOUS GRAM (-) RODS – THE RESULTS FROM 16 HOSPITALS IN VIỆT NAM

Phạm Hùng Vân and the MIDAS

Background: The resistance to Imipenem and meropenem are recently reported worldwide.

Objectives: Set up the multicenter study to understand the situation and especially the difference of resistance to imipenem and meropenem of the non-fastidious Gram (-) rods isolated from the clinical samples in Viet Nam.

Materials and methods: The multicenter study participated with the clinical microbiology laboratories of the hospitals. The bacterial strains were isolated from the clinical specimens collected from the patients with define infection. At the laboratory, the isolates are carried out the imipenem and meropenem susceptibility testing by the E-test.

Results: From 11/2008 đến 11/2009, 1602 clinical isolated non-fastidious Gram [-] rods were collected and studied at 16 hospitals in Viet Nam. Enterobacteriaceae were still highly sensible to imipenem and meropenem. There were 15.4% of *P. aeruginosa* resistant to meropenem, 20.7% were resistant to imipenem and among these imipenem resistant strains, 27.5% and 10.7% were sensible and intermediate sensible, respectively, to meropenem. 47.3% of the *A. baumannii* were resistant to meropenem, 51.1% were resistant to imipenem and among these imipenem resistant strains, 7.5% were sensible and intermediate sensible to meropenem. For *B. cepacia*, 11.1% were

¹ Phòng thí nghiệm NK-BIOTEK và Đơn Vị Vi Sinh Bệnh Viện Nguyễn Tri Phương, ²Đại Học Y Dược TP. HCM,

resistant to meropenem, 48.9% were resistant to imipenem and among these imipenem resistant strains, 72.7% and 4.5% were sensible and intermediate sensible, respectively, to meropenem. Most of the strains that were resistant to meropenem were resistant to imipenem.

Conclusions: The results received from the study were the evidence that support the clinical doctor to select meropenem as the first of choice antibiotic for the de-escalation treatment prescribed to the life threatening infections.

Key words: Imipenem resistance, Meropenem resistance

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trực khuẩn Gram (-) dễ mọc được ghi nhận là các tác nhân vi khuẩn Gram (-) hàng đầu gây các nhiễm khuẩn bao gồm các bệnh lý như viêm phổi thở máy, nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng tiểu, nhiễm trùng sau phẫu thuật vùng bụng⁽¹⁵⁾. Nhiễm khuẩn nặng gây ra do trực khuẩn Gram (-) dễ mọc thường có tỷ lệ tử vong cao không chỉ do cơ chế sinh bệnh khá phức tạp của vi khuẩn Gram (-) mà ngày nay còn do khó chọn được kháng sinh thích hợp ngay từ ban đầu vì khả năng đề kháng khá cao với các kháng sinh mạnh và phổ rộng, và các nhận xét này đã được tổng kết khá nhiều trong các y văn thế giới^(6,7,23,24,27,28,30). Đặc biệt đối với các nhiễm khuẩn do *Pseudomonas aeruginosa* và *Acinetobacter baumannii* thì vấn đề điều trị lại càng khó khăn hơn nữa vì nguy cơ các vi khuẩn này kháng với hầu hết các kháng sinh^(4,5,12,14). Giải pháp kháng sinh hiệu quả cho tình hình này chính là carbapenems, tuy nhiên hiện nay trực khuẩn Gram [-] dễ mọc đề kháng carbapenem đã được ghi nhận, đặc biệt là trên vi khuẩn *A. baumannii*. Công trình nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục đích tìm hiểu tình hình đề kháng carbapenem của các trực khuẩn Gram (-) dễ mọc hiện nay như thế nào, đặc biệt so sánh mức độ đề kháng đối với imipenem và meropenem là hai kháng sinh carbapenem tiêu biểu được nhiều nhà lâm sàng quan tâm.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Thiết kế nghiên cứu: Đây là nghiên cứu cắt ngang tiền cứu, đa trung tâm với các trung tâm tham gia nghiên cứu là các phòng thí nghiệm vi sinh tại các bệnh viện lớn, thực hiện trong thời gian nghiên cứu hơn một năm kể từ khi bắt đầu nghiên cứu. Phân tích kết quả theo phương pháp thống kê mô tả.

Đối tượng nghiên cứu: Là các trực khuẩn Gram (-) dễ mọc được các phòng thí nghiệm vi

sinh tại các bệnh viện phân lập từ các bệnh phẩm được lấy từ các nhiễm trùng được xác định. Nếu có nhiều vi khuẩn cùng được phân lập từ một bệnh phẩm thì chỉ chọn vi khuẩn chiếm ưu thế. Đối với một bệnh nhân thì chỉ chọn vi khuẩn được phân lập lần đầu, không chọn thêm. Đối với các bệnh phẩm tạp nhiễm, chỉ chọn vi khuẩn phân lập từ các bệnh phẩm có giá trị; ví dụ bệnh phẩm đàm phải được đánh giá có lượng bạch cầu trên 25 và biểu mô dưới 10 quan sát trên quang trường x100, bệnh phẩm phân thì chỉ lấy các vi khuẩn gây bệnh chứ không lấy các vi khuẩn thường trú, bệnh phẩm nước tiểu thì phải có số lượng vi khuẩn cấy được từ 10⁵CFU/ml trở lên. Các vi khuẩn sau khi được chọn sẽ được gửi đến phòng thí nghiệm trung tâm trong vòng không quá 2 tuần kể từ khi phân lập với phương tiện chuyên chở là cấy trên các ống thạch NA nghiêng hay mềm bảo quản không quá 2 tuần tại phòng thí nghiệm vi sinh. Chúng vi khuẩn được gửi kèm với lý lịch bao gồm các chi tiết tên tuổi, phái của bệnh nhân; bệnh phẩm, khoa phòng, ngày phân lập. Tại phòng thí nghiệm, ngay sau khi nhận, các vi khuẩn được tái phân lập và định danh lại và thực hiện các thử nghiệm nghiên cứu. Sau đó được giữ chủng trong BHI có 20% glycerol bảo quản ở -70°C.

Phương pháp nghiên cứu: Các vi khuẩn được thực hiện kháng sinh đồ đối với imipenem và meropenem bằng phương pháp tìm MIC với que E-test đúng theo hướng dẫn của hãng sản xuất Biodisk. Môi trường thực hiện kháng sinh đồ là Mueller Hinton Agar của Merck. Để đảm bảo chất lượng các lần thực hiện E-test đều có sử dụng các vi khuẩn chuẩn kiểm tra chất lượng là *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853. Các kết quả nghiên cứu được nhập thành cơ sở dữ liệu định dạng excel và được phân tích theo phương pháp thống kê mô tả.

KẾT QUẢ

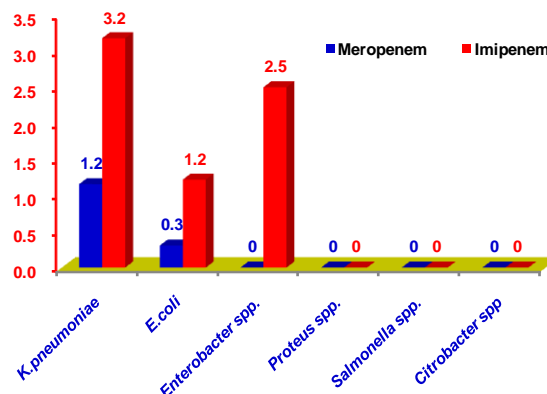
Từ tháng 5/2008 đến tháng 11/2009, đã có 1602 chủng vi khuẩn Gram (-) đáp ứng tiêu chuẩn được thu thập và nghiên cứu tại 16 bệnh viện: BV. Bạch Mai (đưa vào nghiên cứu 99 chủng), BV. 108 (96 chủng), BV. Hữu Nghị (103 chủng), BV. Lao và Bệnh Phổi TW (99 chủng), BV. Nhân Dân 115 (92 chủng), BV. Nhân Dân Gia Định (100 chủng), BV. Chợ Rẫy (100 chủng), BV. Nhi Đồng 1 (90 chủng), BV. Nhi TW (100 chủng), BV. Bệnh Nhiệt Đới (139 chủng), BV. Thống Nhất (99 chủng), Viện Bông Quốc Gia (93 chủng), BV. Các Bệnh Truyền Nhiễm và LSND (91 chủng), BV. Việt Đức (101 chủng), BV. Nguyễn Tri Phương (100 chủng), BV. Đại Học Y Dược (100 chủng). Các chủng vi khuẩn được phân lập từ 4 nhóm bệnh phẩm khác nhau, bao gồm 779 (48.6%) mẫu đàm hay dịch rửa phế quản, 188 (11.7%) mẫu cấy máu, 309 (19.3%) mẫu mủ, 259 (16.2%) mẫu cấy nước tiểu, và 67 (4.2%) mẫu cấy các dịch cơ thể (như dịch màng phổi, dịch não tủy, dịch màng bụng). Các vi khuẩn phân lập được từ các nhóm bệnh phẩm trên được thống kê trong **bảng 1**, theo đó có 880 chủng thuộc nhóm Enterobacteriaceae và 722 chủng thuộc nhóm non-enterobacteriaceae được nghiên cứu trong công trình này.

Bảng 1: Bệnh phẩm và các chủng vi khuẩn phân lập được đưa vào nghiên cứu

| Vi khuẩn (số chủng) | Bệnh phẩm | | | | |
|-------------------------------|-----------|-----|-----|-----------|-----------|
| | Đàm | Máu | Mủ | Nước tiểu | Dịch khác |
| <i>K. pneumoniae</i> (346) | 211 | 40 | 41 | 42 | 12 |
| <i>E. coli</i> (328) | 72 | 55 | 55 | 112 | 34 |
| <i>Enterobacter spp.</i> (80) | 48 | 9 | 10 | 11 | 2 |
| <i>Proteus spp.</i> (98) | 26 | 0 | 38 | 33 | 1 |
| <i>Citrobacter spp.</i> (13) | 3 | 3 | 4 | 1 | 2 |
| <i>Salmonella spp.</i> (15) | 0 | 12 | 0 | 0 | 3 |
| <i>B. cepacia</i> (45) | 17 | 24 | 0 | 4 | 0 |
| <i>P. aeruginosa</i> (493) | 272 | 27 | 138 | 43 | 13 |
| <i>A. baumannii</i> (184) | 130 | 18 | 23 | 13 | 0 |

Kết quả tình hình đề kháng của 880 chủng vi khuẩn thuộc họ Enterobacteriaceae đối với imipenem và meropenem được trình bày trong **biểu đồ 1**. Phân tích cho thấy vi khuẩn thuộc họ Enterobacteriaceae hầu hết còn nhạy cảm cao với imipenem và meropenem. Có 2.5% *Enterobacter sp.* kháng được imipenem

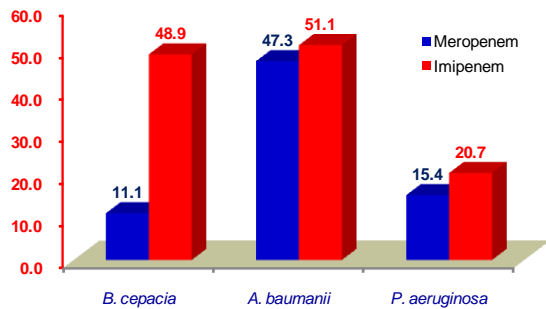
nhưng vẫn còn nhạy hoàn toàn với meropenem. Có 1.2% *E. coli* kháng imipenem và chỉ có 0.3% kháng meropenem. Đối với *K. pneumoniae*, 3.2% kháng imipenem và chỉ có 1.2% kháng meropenem. Kết quả còn cho thấy MIC₉₀ của imipenem và meropenem trên *E. coli* là 1.5ug/ml và 0.38ug/ml, trên *K. pneumoniae* là 1.5ug/ml và 0.25ug/ml, trên *E. cloacae* là 1.5ug/ml và 1ug/ml.



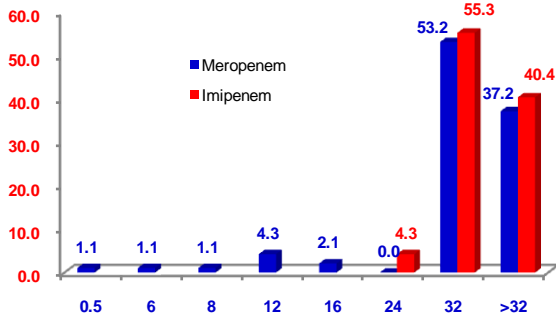
Biểu đồ 1: Tỷ lệ đề kháng imipenem và meropenem của 880 chủng Enterobacteriaceae.

Kết quả phân tích tỷ lệ đề kháng của các vi khuẩn *A. baumannii*, *B. cepacia* và *P. aeruginosa* đối với imipenem và meropenem được trình bày trong **biểu đồ 2**. Phân tích trên biểu đồ này cho thấy: (i) *Acinetobacter baumannii* có tỷ lệ đề kháng rất cao với imipenem (51.1%) và meropenem (47.3%); (ii) *Burkholderia cepacia* có tỷ lệ kháng cao đối với imipenem (48.9%) nhưng lại có tỷ lệ kháng meropenem thấp hơn nhiều (11.1%); (iii) *Pseudomonas aeruginosa* có tỷ lệ đề kháng chưa cao với imipenem (20.7%) và meropenem (15.4%). Phân tích MIC Imipenem và Meropenem trên các vi khuẩn non-Enterobacteriaceae kháng imipenem hay kháng meropenem, kết quả cho thấy: (1) Trong số các vi khuẩn *A. baumannii* kháng imipenem có 7.5% chủng kháng imipenem là nhạy cảm và nhạy vừa với meropenem (**biểu đồ 3**). (2) Trong số vi khuẩn *P. aeruginosa* kháng imipenem có 27.5% và 10.7% là nhạy cảm và nhạy vừa với meropenem (**biểu đồ 4**). (3) Trong số các vi khuẩn *B. cepacia* kháng imipenem, có 72.7% và 4.5% chủng là nhạy cảm và nhạy vừa với meropenem (**biểu đồ 5**). (4) Chỉ có 1.2% và 6.6% các chủng kháng

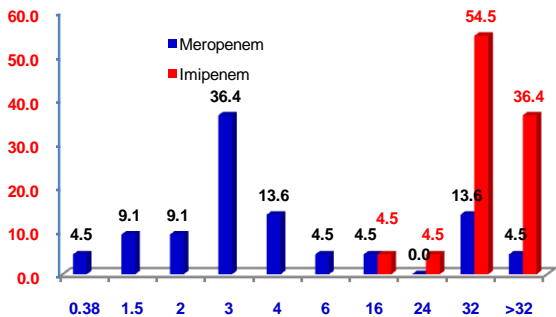
meropenem là nhạy và nhạy vừa imipenem, và đó là chỉ các chủng *P. aeruginosa*, không phải *A. baumannii* và *B. cepacia* (biểu đồ 6).



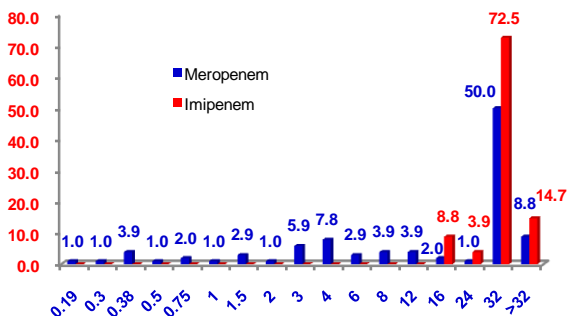
Biểu đồ 2: Tỷ lệ đề kháng imipenem và meropenem của 722 non-Enterobacteriaceae.



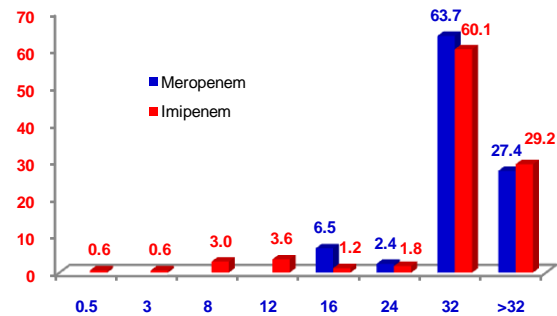
Biểu đồ 3: Tỷ lệ MIC meropenem và imipenem trên *A. baumannii* kháng imipenem (94 chủng)



Biểu đồ 4: Tỷ lệ MIC meropenem và imipenem trên *B. cepacia* kháng imipenem (22 chủng)



Biểu đồ 5: Tỷ lệ MIC meropenem và imipenem trên *P. aeruginosa* kháng imipenem (102 chủng)



Biểu đồ 6: Tỷ lệ MIC meropenem và imipenem trên non-Enterobacteriaceae kháng meropenem (168 chủng gồm 76 *P. aeruginosa*, 87 *A. baumannii*, và 5 *B. cepacia*)

BÀN LUẬN

Hiện nay y học phải đối phó các vi khuẩn Enterobacteriaceae như *K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter* và *Proteus* tiết men beta-lactamase phổ rộng (ESBL) đề kháng các thế hệ cephalosporin kể cả thế hệ 3 và 4^(8,9,22). Tại Việt Nam, đã có nhiều công trình nghiên cứu cho thấy tỷ lệ khá cao các vi khuẩn *E. coli*, *K. pneumoniae* và *Enterobacter* trang bị được ESBL^(3,2,29,16). Một nghiên cứu đa trung tâm tìm hiểu tình hình đề kháng các kháng sinh trên các trực khuẩn Gram [-] gây nhiễm khuẩn bệnh viện được công bố năm 2009 đã cho thấy một tỷ lệ rất đáng báo động vi khuẩn *E. coli* (64%), *K. pneumoniae* (66%) và *Enterobacter* (46%). Nghiên cứu đa trung tâm này⁽³²⁾ cũng thống nhất với các nghiên cứu của SMART^(8,9,22) cho thấy các vi khuẩn *E. coli*, *K. pneumoniae* và *Enterobacter* một khi đã tiết được ESBL thì sẽ không chỉ đề kháng được với các kháng sinh thông thường hay các kháng sinh cephalosporins tất cả các thế hệ mà còn có tỷ lệ cao kháng được các aminoglycosides và các fluoroquinolones nữa. Chính vì khả năng kháng nhiều kháng sinh một khi trang bị được ESBL nên carbapenem đã được thừa nhận là vũ khí hữu hiệu nhất trong điều trị các nhiễm trùng bệnh viện hay nhiễm khuẩn nặng gây ra do *E. coli*, *K. pneumoniae* hay *Enterobacter* tiết ESBL⁽²⁰⁾. Công trình nghiên cứu này của chúng tôi cũng thống nhất với nhận định này qua tỷ lệ đề kháng thấp không đáng kể đối với imipenem và meropenem của các vi khuẩn

Enterobacteriaceae được khảo sát. Tuy vậy, *K. pneumoniae* kháng được carbapenem ghi nhận được trong công trình này dù ở một tỷ lệ rất thấp nhưng cũng rất cần phải được lưu ý làm rõ vì nếu cơ chế của đề kháng là do vi khuẩn tiết được men carbapenemase thì nguy cơ lan truyền tính kháng thuốc sẽ rất cao vì gene đề kháng có thể nằm trên plasmid và có thể lan truyền được.

Ngoài vấn đề phải đối phó với các trực khuẩn đường ruột sinh ESBL để trở nên bất trị với các cephalosporin thế hệ 3 và 4, các nhà y học hiện nay còn phải đối phó với một tình trạng kháng đề kháng đa kháng sinh, kể cả imipenem, trên các trực khuẩn Gram [-] không lên men như *P. aeruginosa* và *Acinetobacter* vì các trực khuẩn này có khả năng trang bị rất nhiều cơ chế đề kháng, và kiểu hình đề kháng đa kháng sinh có thể được chọn lọc và tích hợp với nhau rất dễ dàng trong quá trình điều trị kháng sinh^(4,5,12,14,15), kể các carbapenems mạnh như imipenem và meropenem^(4,5,12,14). Tình hình đề kháng đa kháng sinh của *P. aeruginosa* và *Acinetobacter* cũng được ghi nhận trong một số nghiên cứu tại Việt Nam^(3,26,32). Các kết quả trong công trình nghiên cứu này của chúng tôi đã ghi nhận một tỷ lệ rất cao vi khuẩn *Acinetobacter baumannii* đề kháng với imipenem và meropenem; một tỷ lệ thấp hơn nhưng cũng vẫn được xem là rất cao vi khuẩn *B. cepacia* kháng được imipenem. Đối với *P. aeruginosa*, dù vi khuẩn có đề kháng với imipenem và meropenem nhưng tỷ lệ đề kháng vẫn chưa cao và ghi nhận này cũng hoàn toàn thống nhất với kết quả của một nghiên cứu đa trung tâm tại Việt Nam trên các trực khuẩn Gram [-] gây nhiễm khuẩn bệnh viện được báo cáo vào năm 2009⁽³²⁾.

Khi cân nhắc giữa chọn lựa imipenem hay meropenem thì các nhà điều trị rất cần phải so sánh hiệu quả cũng như nguy cơ bị đề kháng của hai kháng sinh này. Một tổng kết trên 30,254 chủng vi khuẩn phân lập từ lâm sàng trên 9 quốc gia đã ghi nhận meropenem và imipenem là kháng sinh hiệu quả nhất khi so với các khác sinh phổ rộng khác, và rất đáng

lưu ý là meropenem hiệu quả mạnh hơn imipenem từ 4 đến 64 lần trên các trực khuẩn Gram [-] bao gồm *Enterobacteriaceae*, *B. cepacia*, và *P. aeruginosa*⁽²²⁾. Nghiên cứu Mystic ghi nhận trên các chủng *P. aeruginosa*, có đến 20.3% chủng đề kháng với imipenem là nhạy với meropenem, trong khi đó chỉ có 4.2% chủng đề kháng meropenem là nhạy với imipenem⁽²⁵⁾. Kết quả trong công trình nghiên cứu này của chúng tôi cũng ghi nhận tương tự như vậy: Có đến 23.6% trực khuẩn Gram [-] kháng Imipenem là nhạy được với Meropenem, trong khi chỉ có 1.2% chủng kháng Meropenem là còn nhạy với Imipenem. Zanel G.G. cho rằng meropenem có ái lực mạnh trên PBP2, PBP1 và PBP3 hơn là imipenem và đây chính là một trong các lý do giải thích tại sao meropenem mạnh hơn imipenem⁽³¹⁾. Trên vi khuẩn *P. aeruginosa*, đã có những công trình nghiên cứu cho thấy có một lý do nữa cũng liên quan đến tác dụng mạnh của meropenem so với imipenem^(13,25), đó là đề kháng được meropenem thì vi khuẩn phải xuất hiện cùng lúc hai đột biến trên cả gene chịu trách nhiệm đóng kênh porin ngăn meropenem lẫn gene tạo bom đẩy meropenem và xác suất để có được cả hai đột biến này cùng một lúc là rất thấp (10^{-14}); Trong khi đó đề kháng imipenem thì dù không có cơ chế bom đẩy mà chỉ có cơ chế đóng kênh porin, nhưng xác suất để xuất hiện đột biến này lại khá cao (10^{-7}). Đối với *A. baumannii*, mặc dù nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận một tỷ lệ rất cao vi khuẩn kháng imipenem và meropenem, tuy vậy kết quả cũng đã cho thấy có 33.3% chủng nhạy vừa với imipenem là nhạy với meropenem và ghi nhận này cũng hoàn toàn thống nhất với một nghiên cứu của nhóm Ronald N. Jones cho thấy có đến 21.7% chủng *A. baumannii* nhạy vừa với imipenem là nhạy hoàn toàn với meropenem⁽¹⁰⁾. Kết quả ghi nhận này của chúng tôi cũng như các thông tin về tác động hiệp lực giữa meropenem với sulbactam⁽¹¹⁾ hay meropenem với colistin⁽¹⁾ trên các chủng *A. baumannii* phân lập từ lâm sàng chính là một trong các cơ sở để giúp các nhà điều trị có được một lựa chọn

liệu pháp kháng sinh hữu hiệu hơn trong điều trị vi khuẩn *A. baumannii*, là vi khuẩn hiện nay được xem là bất trị nhất vì khả năng đề kháng toàn bộ các kháng sinh hiện có.

KẾT LUẬN

Imipenem hay meropenem không gây tổn hại phụ cận tạo ra các vi khuẩn ESBL như là các cephalosporin thế hệ 3 hay các fluoroquinolones^(18,19), do vậy đây là các kháng sinh được khuyến cáo sử dụng thay thế cho chỉ định cephalosporin thế hệ 3 hay fluoroquinolone để ngăn được nguy cơ bùng phát nhiễm khuẩn bệnh viện do các vi khuẩn ESBL. Ngoài ra, nhờ phổ rộng, hiệu quả trên các trực khuẩn đường ruột sinh ESBL, và cũng được xem là hiệu quả nhất trên các vi khuẩn đa kháng như *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, imipenem và meropenem là các kháng sinh được khuyến cáo sử dụng trong liệu pháp xuống thang. Kết quả của công trình này đã cung cấp thêm các bằng chứng để các nhà lâm sàng nên ưu tiên chọn lựa meropenem vì kháng sinh này có cho tác động in-vitro hiệu quả hơn, đặc biệt là trên các vi khuẩn có tỷ lệ đề kháng cao như *P. aeruginosa*, *B. cepacia* và *A. baumannii*. Ngoài ra, với lợi điểm ít gây tác dụng phụ trên hệ thần kinh trung ương⁽¹⁷⁾ và có thể nâng liều điều trị lên đến 6gr/ngày⁽¹⁷⁾ cũng là các thông tin rất cần thiết để hỗ trợ cho các nhà lâm sàng khi chỉ định meropenem trong điều trị, đặc biệt là trên các bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng, đe dọa tính mạng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Apelpaum PC., Pankuck GA., et al. (2008). Activity of Meropenem with or without Ciprofloxacin and Colistin Against *P. aeruginosa* and *A. baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 52(1):333-36
2. Bình PT., Vân PH. (2007). Nghiên cứu phát triển hệ thống phát hiện ESBL bằng cách kết hợp phương pháp đĩa đôi và phương pháp đĩa kết hợp. *Y Học TP. Hồ Chí Minh*. 11(suppl.3): 146-150
3. Bộ Y Tế - Vụ Điều Trị. (2005). Hội Nghị tổng kết hoạt động Hội Đồng Thuốc và Điều Trị năm 2005. Hà Nội 4-2004
4. Corbella X, Montero A, Pujol M, et al. (2000). Emergence and rapid spread of carbapenem resistance during a large and sustained hospital outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii*. *J Clin Microbiol*; 38: 4086-95.
5. Defez C, Fabbro-Peray P, Bouziges N, et al. (2004). Risk factors for multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial infection. *J Hosp Infect*; 57:209-16.
6. Giske C. G, Monnet D. L., Cars O., Carmeli Y. (2008). Clinical and economic impact of common multidrug-resistant gram-negative bacilli. *Antimicrob. Agents Chemother*. 52(3): 813 - 821.
7. Glupczynski Y., Delmee M., et al (2001). Distribution and prevalence of antimicrobial resistance among gram-negative isolates in intensive care units (ICU) in Belgian hospitals between 1996 and 1999. *Acta Clin. Belg*. 56:297-306.
8. Hsueh Po-Ren, Peter Michael Hawkey. (2007). Consensus statement on antimicrobial therapy of intra-abdominal infections in Asia. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 30: 129-133.
9. Hsueh Po-Ren, Theresa A. Snyder, et al. (2006). In vitro susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections in the Asia-Pacific region: 2004 results from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends). *International Journal of Antimicrobial Agents*. 28: 238-243.
10. Jones RN., Gales AC., Pfaller MA., et al. (2004). Genotypic Characterization of Carbapenem-Nonsusceptible *Acinetobacter* spp. Isolated in Latin America. *Microbial Drug Resistance*. 10(4):286-91
11. Kiffer C. RP., Sampaio J. LM., Mendes C., et al. (2005). In vitro Synergy test of Meropenem and Sulbactam Against Clinical Isolates of *A. baumannii*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 52:317-22
12. Lee SO, Kim NJ, Choi SH, et al. (2004). Risk factors for acquisition of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a case-control study. *Antimicrob Agents Chemother*; 48:224-8.
13. Livermore DM. (2001). Of Pseudomonas Porins, Pumps, and Carbapenems. *Journal of Antimicrobial Therapy*. 47:247-250.
14. Mar Tomas M, Cartelle M, Pertega S, et al. (2005). Hospital outbreak caused by a carbapenem-resistant strain of *Acinetobacter baumannii*: patient prognosis and risk-factors for colonisation and infection. *Clin Microbiol Infect*; 11:540-6.
15. National Nosocomial Infections Surveillance (2004). System report, data summary from

- January 1992 through June. Am J Infect Control. 32: 470–85.
16. Nga C.T, Mịch H.D. (2007). Tỷ lệ sinh Beta Lactamase phổ rộng ESBL ở các chủng *Klebsiella*, *E. Coli* và *Enterobacter* phân lập tại Bệnh viện Việt Tiệp Hải Phòng từ 1-7-2005 đến 31-6-2006. Tạp Chí Y Học Việt Nam. Số 11 kỳ 1.
 17. Norrby SR.(1996). Neurotoxicity of carbapenem antibacterials. Drug Saf.152:87-90.
 18. Paterson DL. (2002). Looking for Risk Factors for the Acquisition of Antibiotic Resistance: A 21st-Century Approach. Clin Infect Dis. 34:1558-63
 19. Paterson DL. (2004). Collateral damage from Cephalosporin and Quinolone antibiotic therapy. Clinical Infectious Diseases; 38(Suppl 4):S341–5
 20. Paterson DL., Bonomo RA. (2005). Extended-Spectrum β -Lactamases: a Clinical Update. Clinical Microbiology Reviews, Oct. 2005, 18(4): 657–686
 21. Paterson DL., Rossi F., et al. (2005). In vitro susceptibilities of aerobic and facultative Gram-negative bacilli isolated from patients with intra-abdominal infections worldwide: the 2003 Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 55: 965–973.
 22. Pfaller MA, Jones RN. (1997). A review of the in vitro activity of meropenem and comparative antimicrobial agents tested against 30,254 aerobic and anaerobic pathogens isolated world wide. Diagn Microbiol Infect Dis. 28(4):157-63.
 23. Sahly H., Navon-Venezia S., et al. (2008). Extended-spectrum beta-lactamase production is associated with an increase in cell invasion and expression of fimbrial adhesins in *Klebsiella pneumoniae*. Antimicrob. Agents Chemother., September 1, 52 (9): 3029 - 3034.
 24. Tumbarello M., Sali M., et al. (2008). Bloodstream infections caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli*: Risk factors for inadequate initial antimicrobial therapy. Antimicrob. Agents Chemother. 52(9): 3244 - 3252.
 25. Turner PJ. (2006). Meropenem and Imipenem Activity Against *P. aeruginosa* Isolates from the MYSTIC Program. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 56: 341–344
 26. Tuyển H.K., Cương V.K., Hương Đ.M. (2005). Tình hình kháng kháng sinh của vi khuẩn gây bệnh phân lập tại bệnh viện Thống Nhất. Hội Nghị Khoa Học BV. Thống Nhất 2005
 27. Vincent J. L, (2000). Microbial resistance: lessons from the EPIC study. European prevalence of infection. Intensive Care Med. 26(Suppl. 1):S3–S8.
 28. Vincent J. L, et al. (1995). The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA 274:639–644.
 29. Xuân N.T.Y., Châu N.V.V., Hùng N.T. (2005). Tình hình kháng kháng sinh của vi khuẩn gram âm sinh men beta-lactamases phổ mở rộng gây nhiễm khuẩn bệnh viện tại bệnh viện bệnh nhiệt đới từ tháng 5/2002-2/2004. Y Học TP. Hồ Chí Minh. Vol. 9. Supplement of No 1: 172 – 177
 30. Zhanel G.G, DeCorby M., et al. (2008). Antimicrobial-resistant pathogens in intensive care units in Canada: Results of the Canadian National Intensive Care Unit (CAN-ICU) study, 2005-2006. Antimicrob. Agents Chemother. 52(4): 1430 – 1437..
 31. Zhanel GG, Wiebe R., Dilay L., Thomson K., Rubinstein E., Hoban DJ., Noreddin AM., Karlowsky JA. (2007). Comparative review of the Carbapenems. Drugs. 67 (7): 1027-1052
 32. Van P. H., Binh P. T., Anh L. T. K., Hai V. T. C.. (2009). Nghiên Cứu Đa Trung Tâm Khảo Sát Tình Hình Đề Kháng Các Kháng Sinh Của Các Trục Khuẩn Gram (-) Dễ Mọc Gây Nhiễm Khuẩn Bệnh Viện Phân Lập Từ 1/2007 đến 5/2008. Y Học TP. Hồ Chí Minh. Tập 13: Phụ bản Số 2.